

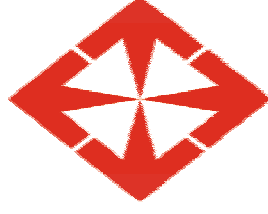
T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOĞUMSAL KALP HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DÜZELTİCİ
KALP AMELİYATININ SERUM IGF-1, IGFBP-3
DÜZEYLERİNE VE BÜYÜMEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Sürmeli ONAY

Ankara-2008



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

DOĞUMSAL KALP HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DÜZELTİCİ
KALP AMELİYATININ SERUM IGF-1, IGFBP-3
DÜZEYLERİNE VE BÜYÜMEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Sürmeli ONAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kürşad TOKEL

Ankara-2008

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: KA 06/103

TEŐEKKÖR

Eğitimim süresince bilgi ve hayat tecrübelerini benimle paylaşan başta Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kürşad Tokel ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sibel T. Kınık olmak üzere tüm değerli hocalarıma, desteğini esirgemeyen sevgili eőim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Özge Sürmeli ONAY

ÖZET

Onay S.O, Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda düzeltici kalp ameliyatının serum IGF-1, IGFBP-3 düzeylerine ve büyümeye etkisi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Ankara, 2008

Doğumsal kalp hastalığında görülen büyüme geriliği nedenleri arasında hormonların rolü giderek daha yoğun araştırılmaktadır . İnsülin like growth faktörler (IGF-1 ve 2) büyüme hormonunun birçok anabolik ve mitojenik aktivitesine aracılık etmektedirler. ‘Insulin-like growth faktör’ (IGF-1) doku büyüme ve farklılaşmasında önemli rol alır. ‘Insulin-like growth factor binding protein 3’ (IGFBP-3) serumda IGF-1’i bağlayan majör proteindir, IGF-1’in dolaşımdaki deposu gibi davranır. IGF beslenmenin duyarlı bir belirteçidir.

Bu prospektif çalışmada, doğumsal kalp hastalığı olan çocukların büyümesinde IGF-1 ve IGFBP-3’ün rolünün değerlendirilmesi amacıyla olguların düzeltici ameliyat öncesi ve sonrasında bir yıl süreyle büyüme izlemi yapıldı, aralıklarla üç kez ölçülen serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin kalp hastalığının tipi, preoperatif ve postoperatif dönem değişkenleri, büyüme geriliği ile ilişkisi incelendi. Hasta grubunun IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri sağlıklı çocukları ile karşılaştırıldı.

Çalışma grubumuz 26’si erkek (% 65), 14’ü kız (% 35) ve yaş ortalaması 8.61 ± 6.15 ay (0.1-22 ay) arasında olan toplam 40 çocuktan oluşmaktaydı. Hastalar 20’si siyanotik, 20’si asiyanotik olmak üzere iki grupta incelendi. Ayrıca pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayanlar olarak 4 alt gruba bölündü. Olguların ameliyat öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin sağlam çocuklarla karşılaştırılabilmesi için 11’i kız (% 34.4), 21’i erkek (% 65.6) ve yaş ortalaması 13.10 ± 6.85 ay olan 32 olgu kontrol grubu olarak belirlendi.

Olguların ameliyat öncesi % 50’sinin vücut ağırlığı persentili, % 15’inin boy persentili, % 25’inin baş çevresi persentili <3 p olup bu değerler asiyanotik hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu. Asiyanotik gruptaki olguların vücut ağırlığı, boy, boya göre ağırlık z skoru ortalaması, ideal ağırlığa göre malnütrisyon, Gomez ve Waterlow’a göre malnütrisyon parametreleri siyanotik ve kontrol grubuna göre düşüktü ($p < 0.05$).

Çalışmamızda asiyanotik grubun hem büyüme hem nütrisyonel olarak siyanotik gruba göre daha olumsuz etkilendiğini gözlemledik.

Olgular pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan olarak sınıflandırıldığında pulmoner hipertansif grupta ameliyat öncesi büyüme geriliği ve malnütrisyonun daha belirgin olduğu görüldü. Pulmoner hipertansiyon ameliyat sonrası malnütrisyonun da düzelmesini etkileyen önemli bir belirteçti.

Ameliyat öncesi IGF-1 ortalaması asiyanotik grupta daha düşüktü fakat üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Kontrol grubunun IGFBP-3 ortalaması ise hem siyanotik hem asiyanotik gruptan yüksekti ($p<0.05$). IGF-1 ve IGFBP-3'ün pulmoner hipertansiyonun veya hipoksinin varlığından etkilenmediği belirlendi. Siyanotik ve asiyanotik grubun ameliyat sonrası 3. ayda ideal ağırlıklarına göre malnütrisyon durumu, IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları farksızdı. Bir yıl süren izlem sonunda iki grubun malnütrisyon dereceleri arasında fark saptanmadı. Fakat boy z skoru asiyanotik grupta daha düşüktü ($p<0,05$). Her iki grubun da IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyrine bakıldığında 3. aydaki ve 1. yıldaki değerlerin preoperatif döneme göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Bu yükselme eğilimi büyüme hızlanması ile paraleldi. Olguların kilo alımına paralel olarak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki yükseliş bu parametrelerin nütrisyonel durumun iyi birer göstergesi olduklarını kanıtlıyordu.

Bununla beraber, IGF-1 ve IGFBP-3'ün akademik amaçlı kullanılabileceğini, halen daha ucuz, pratik ve invazif olmayan antropometrik ölçümlerin takibinin önüne geçmediğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerindeki değişikliklerin saptanmasının gelecekte büyüme hormonu tedavisinde önemli yol gösterici olabileceğine inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: Doğumsal kalp hastalığı, büyüme geriliği, malnütrisyon, IGF-1, IGFBP-3

ABSTRACT

Onay O.S. The effect of corrective surgery in children with congenital heart disease on serum IGF-1, IGFBP-3 levels and growth.

Baskent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Ankara, 2008

Growth failure in children with congenital heart disease is a well recognized phenomenon. Recently, the hormonal effects are being investigated. Insulin like growth factors (IGF-1 and 2) are growth hormone dependent peptide which plays an important role in tissue growth and differentiation. Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) represents the major IGF-1 binding protein in serum and acts to maintain a circulating store of IGF-1. IGF-1 is a sensitive determinant of nutrition.

In this study, we aimed to evaluate growth monitoring, IGF-1, IGFBP-3 levels in children with congenital heart disease before and one year period after the corrective surgery and to determine if these parameters have any relationship to the type of congenital heart disease, cyanosis, and nutritional status. Also these serum levels compared with healthy controls. This prospective study which conducted in 40 patients with congenital heart disease (14 girls and 26 boys, aged 8.61 ± 6.15 (0.1-22) months, 20 cyanotic and 20 acyanotic) and 32 healthy children (11 girls and 21 boys). We also categorised two groups into four subgroups according to pulmonary hypertension presence.

Before the surgery weight, height, and head circumference percentile were <3 in 50 %, 15 %, 25 % of the study group, respectively. Acyanotic patients presented significantly more growth failure and malnutrition prevalence. Also, growth failure and malnutrition were prominent in the patients with pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension was effective on the improvement of malnutrition after surgery. No correlation was detected between IGF-1 and IGFBP-3 levels and pulmonary hypertension or hypoxia.

Serum IGF-1 levels before surgery were similar between three groups. Serum IGFBP-3 levels were significantly higher in control group than the acyanotic and cyanotic groups. Three months after surgery malnutrition prevalence, serum levels of IGF-1, IGFBP-3 were similar between acyanotic and cyanotic groups. One year after surgery,

degrees of malnutrition were not different between two groups. But height sds was lower in acyanotic group ($p<0,05$).

The progress of IGF-1 and IGFBP-3 levels in a year demonstrated that the values in the third month and first year were higher than the preoperative values ($p<0,05$). This increasing pattern was parallel with growth acceleration. The parallel increase of weight gain and IGF-1, IGFBP-3 levels were the best evidence of that these parameters are good nutritional indicators.

However, we suggest that IGF-1, IGFBP-3 levels may be more useful for academic purposes. Still, antropometric measurements are cheaper, more practical and non-invasive methods for the evaluation of nutrition. We believe that in the future growth hormone therapy for the children with congenital heart disease will be more important in the light of IGF-1.

Key Words: Congenital Heart Disease, growth failure, malnutrition, IGF-1, IGFBP-3

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.2. Amaç.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Doğumsal Kalp Hastalıklarına Genel Bakış.....	4
2.2. Büyüme.....	14
2.3. Büyüme Faktörleri	17
2.4. Beslenme ve Malnütrisyon	22
2.5. Doğumsal Kalp Hastalıkları'nda Büyüme Geriliği ve Beslenme	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
4. BULGULAR.....	38
4.1. Ameliyat öncesi dönem	40
4.1.1. Pulmoner Hipertansiyon	43
4.2. Perioperatif ve postoperatif dönem	44
4.3. Taburculuk dönemi	45
4.4. Postoperatif birinci ay kontrolü	47
4.5. Postoperatif üçüncü ay kontrolü	48
4.6. Postoperatif birinci yıl kontrolü.....	50

4.7. Malnütrisyon değerlendirilmesi.....	63
4.8. Büyüme yakalaması.....	67
5. TARTIŞMA	69
5.1. Doğumsal Kalp Hastalığı ve Doğum ağırlığı	69
5.2. Doğumsal Kalp Hastalığı ve Postnatal Büyüme.....	70
5.3. DKH, postnatal büyüme ve endokrin faktörler.....	79
5.4. Büyüme hormonu tedavisi	90
5.5. Son Söz	91
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	92
7. KAYNAKLAR	95

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AGA	Apropriate gestational age
AK	Aort Koraktasyonu
ALS	Acid-labile subunit
ASD	Atriyal Septal Defekt
AS	Aort Stenozu
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
AV	Atriyo-Ventriküler
AVSD	Atriyo-Ventriküler Septal Defekt
BAS	Balon Atriyal Septostomi
BAT	Büyük Arterlerin Transpozisyonu
BÇ	Baş Çevresi
BH	Büyüme Hormonu
BHBP	Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
BMH	Bazal metabolik hız
VKİ	Vücut kitle indeksi
CRP	C-Reaktif Protein
DKH	Doğumsal Kalp Hastalığı
DORV	Double Outlet Right Ventricle (Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül)
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
GET	Günlük enerji tüketimi
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
Hb	Hemoglobin
IGF-1	Insulin Like Growth Factor-1
IGF-2	Insulin Like Growth Factor-2
IGFBP-3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3
IMMULITE	Otomatize chemiluminescent enzyme immunometric assay
IRMA	Immunoradiometric assay
İA	İdeal ağırlık (Boya göre ağırlık)
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KF	Kistik Fibrozis

KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
MPB	Mid-parental boy
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmoner Atrezi
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PEM	Protein Enerji Malnütrisyonu
Qp	Pulmoner Kan Akımı
Qs	Sistemik Kan Akımı
Qp/Qs	Akımlar Oranı
PGE1	Prostoglandin E1
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PVRI	Pulmonary Vascular Resistance Index
Sds	Standart deviasyon skoru veya z skoru
SGA	Small gestational age
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SM-A	Somatomedin A
SM-C	Somatomedin C
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TA	Triküspit atrezisi
TAK	Trunkus Arteriozus Kommunis
TAPVD	Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
TOF	Fallot Tetolojisi
TPN	Total parenteral nütrisyon
TV	Tek Ventrikül
TVS	Total vücut sıvısı
VA	Vücut Ağırlığı
VSD	Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa No</u>
2.1. Waterlaw Sınıflaması.....	27
4.1. Siyanotik grubun IGF-1 düzeylerinin 1 yıllık seyri.....	54
4.2. Siyanotik grubun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyri.....	55
4.3. Siyanotik grubun VA z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri	56
4.4. Siyanotik grubun boy z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri	57
4.5. Asiyanotik grubun IGF-1 düzeylerinin 1 yıllık seyri.....	59
4.6. Asiyanotik grubun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyri.....	60
4.7. Asiyanotik grubun VA z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri	61
4.8. Asiyanotik grubun boy z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri	62

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No</u>
2.1. Wellcome Sınıflaması.....	26
2.2. Waterlaw Sınıflaması.....	26
2.3. Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda malnütrisyon mekanizmaları	29
2.4. DKH’da nütrisyonel durumu etkileyebilecek hemodinamik faktörler	29
2.5. DKH’da sık olarak büyüme geriliği yapabilen kardiyovasküler. sistem dışı faktörler.....	31
4.1. Hastaların kalp hastalığı tipine göre dağılımı	38
4.2. Kalp hastalığı şiddetinin gruplara göre dağılımı.....	39
4.3. Ameliyat öncesi üç grubun vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, boya. göre ağırlık z skorları, IGF-1 ve IGFBP-3 ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	40
4.4. Ameliyat öncesi 4 hasta grubunun VA ve boy persentilleri.	41
4.5. Ameliyat öncesi ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecesi	42
4.6. Ameliyat öncesi GOMEZ’e göre malnütrisyon derecesi.....	42
4.7. Ameliyat öncesi Waterlow’a göre malnütrisyon durumu.....	43
4.8. PH olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.....	44
4.9. Komplikasyonlar45	
4.10. Taburculuk döneminde siyanotik ve asiyanotik grubun ideal ağırlığa, Gomez’e göre malnütrisyon derecelerinin ve vücut ağırlığı, boy, boya göre ağırlık z skorlarının karşılaştırılması	46
4.11. Taburculuk dönemi Waterlow’a göre malnütrisyon durumu.....	46
4.12. Olguların 1.ay kontrolündeki z skorları ortalamaları.....	47
4.13. Ameliyat sonrası 1. ay kontrolünde siyanotik ve asiyanotik grubun Gomez’e göre ve ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin karşılaştırılması	48
4.14. Birinci ay kontrolünde Waterlow’a göre malnütrisyon durumu.....	48
4.15. Olguların 3.ay kontrolündeki z skorları ortalamaları.....	49

4.16.	Ameliyat sonrası 3.ayda siyanotik ve asiyanotik grupların ideal ağırlığa ve Gomez'e göre malnütrisyon derecelerinin karşılaştırılması	49
4.17.	Ameliyat sonrası 3.ayda Waterlow'a göre malnütrisyon durumu	50
4.18.	Postoperatif 3. ayda ideal ağırlığa göre grupların malnütrisyon durumu	50
4.19.	Olguların 1.yıl kontrolündeki z skorları ortalamaları	51
4.20.	Olguların 1 yıllık z skoru izlemi	51
4.21.	Ameliyat sonrası 1. yılda siyanotik ve asiyanotik olguların ideal ağırlık, GOMEZ ve Waterlow'a göre malnütrisyon derecelerinin karşılaştırılması	52
4.22.	Siyanotik grubun 1 yıllık izlemde IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri.....	53
4.23.	Asiyanotik grubun 1 yıllık izlemde IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri	53
4.24.	Siyanotik olguların ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin 1 yıllık seyri.....	58
4.25.	Siyanotik olguların Waterlow'a göre 1 yıllık seyri.....	58
4.26.	Asiyanotik olguların ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin. 1 yıllık seyri	62
4.27.	Asiyanotik olguların Waterlow'a göre 1 yıllık seyri	63
4.28.	Ameliyat sonrası 1 yılda malnütrisyonun düzelmesini etkileyen faktörler	64
4.29.	Ameliyattan 1 yıl sonra malnütrisyonu olan ve olmayanların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması	65
4.30.	Bir yılın sonunda malnütre olan ve olmayan olguların ortalama değerleri	65
4.31.	Çalışma sonunda ideal ağırlığına göre malnütre olan olgulardaki olası faktörler.....	66
4.32.	Ameliyattan 1 yıl sonra büyümeyi yakalayan ve yakalayamayan grubun ortalama IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuğun sağlıklı olduğunu gösteren en önemli bulgu yaşına uygun büyüme göstermesidir. Çocuklarda görülen kronik hastalıklar değişik mekanizmalarla beslenme bozukluğuna ve sıklıkla malnütrisyona yol açarak büyüme geriliğine neden olmaktadır. Son yıllarda kronik hastalıklarda büyüme bozukluğunun, nütrisyonel ve endokrin faktörler arası karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (1,2).

Doğumsal kalp hastalığında (DKH) görülen büyüme geriliği nedenleri uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çeken bir konu olmuştur (3). Yapılan çalışmalarda DKH'da büyüme geriliği nedenleri şöyle sıralanmaktadır; yetersiz beslenme, artmış enerji ihtiyacı, sık geçirilen enfeksiyonlar, hipoksi, malabsorbsiyon, kalp yetmezliği, kullanılan kalp glikozidleri, diüretikler gibi ilaçlar ve hormonal değişiklikler (4,5). Bu etkenler arasında en belirleyicisi yetersiz beslenmedir (6,7,8). Doğumsal kalp hastalığı olan çocukların büyüme yakalaması yapabilmesi için sağlıklı çocuklara göre % 50 daha fazla kaloriye ihtiyaçları vardır (9-11).

Doğumsal kalp hastalığı olan çocukların çoğunda vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin yaşa göre 3 persentilin altında olduğu, vücut ağırlığının boy ve baş çevresinden daha fazla etkilendiği bilinmektedir (3,5). Siyanotik ve soldan-sağa şantı bulunan olgularda büyüme geriliği daha belirgindir. Doğumsal kalp hastalığına pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin eşlik ettiği durumlarda, süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği daha ağır olmaktadır (12,13). Erken yaşta yapılan düzeltici ameliyatlardan büyüme geriliği daha ağır olmaktadır (12,13). Erken yaşta yapılan düzeltici ameliyatlardan sonra lineer büyümede belirgin artış olmaktadır (14). Bununla beraber bazı intrauterin enfeksiyonlar (Rubella) veya kromozom anomalilerine (Down ve Turner sendromu) eşlik eden DKH düzeltilse bile büyüme geriliği devam eder (15).

'Insulin like growth factor'ler (IGF-1 ve 2 veya somatomedinler) büyüme hormonu bağımlı bir grup peptid tarafından oluşturulup, büyüme hormonunun birçok anabolik ve mitojenik aktivitesine aracılık etmektedirler. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunur, genellikle büyüme hormonunun (BH) kontrolü altındadırlar. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki gösterirler. IGF'lerin hücre çoğalması üzerine önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. IGF-1 ve 2'nin büyüme üzerindeki önemli

etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde göstermiştir. IGF-1 doku büyüme ve farklılaşmasında önemli rol alır (16). Fare deneylerinde IGF-1'in büyümenin her evresinde önemli olduğu, IGF-2'nin ise öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (17,18,19,20). 'Insulin-like growth factor binding protein 3'(IGFBP-3) serumda IGF-1'i bağlayan majör proteindir, IGF-1'in dolaşımdaki deposu gibi davranır. IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Karaciğerde sentezlenen bu moleküller serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler (21).

IGF beslenmenin duyarlı bir belirteçidir (22). DKH olan çocuklarda anabolik yetmezliğin göstergesi olan bu faktörün operasyon öncesi düşük seviyede olduğu görülmüştür (23,24). 1996 yılında Barton ve ark. (23) DKH olan 62 süt çocuğunda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini yaşça uyumlu sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Serum IGF-1 konsantrasyonları yaş, cinsiyet, kalp hastalığının siyanotik, asiyanotik olması ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla beraber Dünder ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmada siyanotik DKH ve malnütrisyonu olan çocuklarda IGF-1 düzeyi, siyanotik olan ve malnütrisyonu olmayan gruba ve sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca oksijen saturasyonu ve IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Yazarlar kronik hipokseminin serum IGF-1 konsantrasyonunu düşürerek büyüme geriliğine sebep olabileceği hipotezi üzerinde durmuşlardır.

Bu parametrelerin operasyon sonrası dolaşımdaki düzeyine dair elimizdeki veriler çok yetersizdir. 2000 yılında Stenbøg ve ark.'nın (26) yaptığı araştırmada DKH olan, kava pulmoner konneksiyon yapılan çocukların postoperatif 2. yılda IGF-1 düzeyleri çalışılmış ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada preoperatif IGF-1 düzeyleri bulunmadığı için yorum yapmak güçleşmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, ameliyat öncesi ve sonrasında bir yıl süreyle büyüme izlemi ve IGF-1, IGFBP-3 ölçümleri yapmayı planladık

1.2. AMAÇ

Hastanemiz Pediatrik Kardiyoloji Bölümünde daha önce DKH olan çocuklar üzerinde yürütülen iki çalışmada büyüme geriliğini etkileyen faktörler araştırılmıştı. 1999 yılında yapılan ilk çalışmada 89 DKH'lı çocukta büyüme geriliği oluşmasında pulmoner hipertansiyonun en belirleyici faktör olduğu ve büyümesi en ciddi etkilenen grubun siyanotik pulmoner hipertansiyonlu olgular olduğu belirtilmişti. 2004 yılındaki tez çalışmasında ise DKH olan 60 olgunun düzeltici ameliyatlar öncesi ve sonrasında 1 yıl süresince büyüme izlemi yapılmıştı. Sonuç olarak olguların düzeltici ameliyat sonrası iyi bir beslenme ile yaşlarına uygun büyümeyi yakaladıkları belirlenmişti. Bu ardışık çalışmaların son ayağı olarak DKH olan çocukların büyümesinde IGF-1 ve IGFBP-3'ün rolünün değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu prospektif çalışmada daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak DKH olan çocukların düzeltici ameliyat öncesi ve sonrasında bir yıl süreyle büyüme izleminin yapılması, 1 yıl boyunca üç kez ölçülen serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin kalp hastalığının tipi, preoperatif veya postoperatif dönem değişkenleri ve büyüme geriliği ile ilişkisinin saptanması, ayrıca sağlıklı büyüyen çocukların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğumsal Kalp Hastalıklarına Genel Bakış

2.1.1. Epidemiyoloji

Doğumsal kalp hastalığı prevalansı 1000 canlı doğumda 5-8 olarak bilinmektedir. İnsidans ölü doğanlarda (% 3–4), abortuslarda (% 10–25) ve premature süt çocuklarında patent duktus arteriozus (PDA) hariç tutulursa % 2'dir (27). Doğumsal kalp hastalığı olan süt çocuklarının 1000'de 2-3'ü yaşamın ilk yılında semptomatiktir. Vakaların % 40-50'de tanı 1 haftalıkken, % 50-60'da 1 aylıkken konulur (15). Son yıllarda palyatif ve düzeltici cerrahideki gelişmelerle erişkin çağa ulaşan vaka sayısı dramatik olarak artmıştır. Buna rağmen, doğumsal kalp hastalıkları doğumsal malformasyona bağlı ölümler içinde en başta yer almaktadır. En sık görülen lezyon ventriküler septal defekt (VSD). Bunu azalan sıklıkla atriyal septal defekt (ASD), patent duktus arteriozus (PDA), Fallot tetralojisi (TOF), pulmoner stenoz (PS), büyük arterlerin transpozisyonu (BAT), aort koarktasyonu (AK) ve atriyoventriküler septal defektler (AVSD) izler (27).

Etkilenen yenidoğanların çoğu intrauterin normal gelişim gösterip terme ulaşırlar. Maternal dolaşımın devreden çıkışıyla hemodinamik anomaliler özellikle siyanotik kalp hastalarında belirgin olur. Yaşamın ilk birkaç haftasında pulmoner vasküler direncin düşmesi ile soldan sağa şant artar ve semptomlar ortaya çıkar (27,28).

2.1.2. Etyoloji

Çoğu doğumsal kalp hastalığının nedeni bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin sonucu multifaktöryel geliştiği düşünülmektedir. Az sayıda DKH kromozomal anomalilerle ilişkilidir. Trizomi 18'li hastaların % 90'da, trizomi 21'lerin % 50'de, Turner sendromu olanların % 40'da DKH tanımlanmıştır (15). Birinci derece akrabada DKH olması insidansı arttırmaktadır.

Doğumsal kalp hastalığının iyi bilinen genetik nedenlerinden biri olan DiGeorge sendromuna, 22q11 bölgesinde oluşan geniş delesyon neden olmaktadır. Prevalansı 4000 canlı doğumda bir olan bu sendroma özgü kalp anomalileri konotrunkal anomaliler (Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus, çift çıkışlı sağ ventrikül, subarteriyel VSD) ve brankiyal ark anomalileri (aort koarktasyonu, aortik interruption, sağ arkus aorta) olarak bilinmektedir. 22q11.2 delesyonu olan kalp lezyonlarının ya DiGeorge ya da Velokardiyofasiyal sendrom

ile ilişkisi bulunmaktadır. CATCH 22 terimi ise bu sendromların ana unsurları olan kalp defektleri, anormal yüz görünümü, timik aplazi, yarık damak ve hipokalsemiyi özetleyen bir kısaltmadır. Yapısal kalp hastalığına neden olan diğer genetik nedenler arasında I. Derece kalp bloklü familyal sekundum ASD, Alagille sendromu, Williams sendromu sayılmaktadır (27).

Vakaların % 2-4'ünde çevresel veya maternal teratojenik etmenlerle ilişki kurulabilmiştir. Örneğin maternal diabetes mellitus, fenilketonüri, sistemik lupus eritematosus, konjenital rubella sendromu, maternal ilaç alımı (lityum, etanol, warfarin, talidomid, antimetabolitler, antikonvulzan ajanlar) bu etmenler arasında sayılmaktadır (27).

2.1.3. Genetik Danışmanlık

Normal popülasyonda DKH insidansı % 0,8 iken kardeşinde veya ebeveynlerinden birinde hastalık öyküsü varsa ikinci gebelikte insidans % 2-6'ya kadar yükselmektedir. Eğer iki tane birinci derece akrabada DKH varsa risk % 20-30'a çıkmaktadır. Bu nedenle ailelere genetik danışmanlık verilmesi önemlidir. Fetal ekokardiyografi yüksek riskli hastalara teşhis koymada yardımcı olabilmektedir (27).

2.1.4. Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflanması

Doğumsal kalp hastalıkları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki grupta incelenir.

2.1.4.1. Asiyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları

a. Soldan-sağa şanlı asiyanotik DKH: ASD, VSD, AVSD, PDA bu grupta yer alır ve defektlerin büyüklüğüne bağlı olarak kalp yetmezliğine sebep olurlar. Hastalığın şiddeti pulmoner kan akımının (Qp) sistemik kan akımına (Qs) oranına (Qp/Qs) bağlıdır.

b. Obstruktif tip DKH: Pulmoner stenoz (PS), aort stenozu (AS) ve aort koarktasyonu (AK) bu grupta yer alır. Daha az sıklıkla görülen triküspit stenozu, mitral stenoz ve kortriatriyatum da obstruktif tip lezyonlardandır. Hastalığın şiddetini darlığın derecesine bağlı basınç gradiyenti belirler.

2.1.4.2. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalığı

Bu grup patofizyolojiye göre pulmoner akımı düşük ve yüksek olanlar olmak üzere iki alt grupta incelenir. Akciğer grafisi ayırıcı tanıda kullanılan önemli bir araçtır.

a. Pulmoner akımı düşük olanlar: Fallot tetralojisi (TOF), intakt septumlu pulmoner atrezi (PA), triküspit atrezisi (TA), çift çıkımlı sağ ventrikül (DORV), obstruksiyonlu total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD) bu gruptadır.

b. Pulmoner akımı yüksek olanlar: Büyük arter transpozisyonu (BAT), tek ventrikül (TV), trunkus arteriozus ve obstruksiyonsuz TAPVC bu grubun kapsamındadır.

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi; TOF'lu hastalarda Mc Goon oranına (anjiyografide sağ ve sol pulmoner arterlerin bifurkasyon bölgesinden 1 cm sonraki genişliğinin torasik aorta çapına oranı) veya pulmoner vasküler indekse (sağ ve sol pulmoner arter alanlarının vücut yüzey alanına oranı), diğer kompleks siyanotik hastalıklarda arteriyel oksijen saturasyonuna bakılarak yapılır (27,28,29).

2.1.4.1.a. Soldan Sağa Şanlı Asiyantik Doğumsal Kalp Hastalıkları

1. Atriyal Septal Defekt (ASD)

Doğumsal kalp hastalıklı çocukların yaklaşık % 3-5'inde görülür. Bu ASD'yi üçüncü en sık doğumsal kalp hastalığı yapmaktadır. Atriyal septal defektler embriyonik septal yapının gelişiminin durduğu yere göre sekundum, primum ve sinus venozus ASD olarak sınıflandırılırlar. Ostium sekundum tipi tüm ASD'lerin % 50-70'ini, ostium primum % 30'unu, sinus venozus tipi ise % 10'unu oluşturur (28). Sinus venozus tipi ASD'de eşlik edebilecek parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi açısından dikkatli olunmalıdır. Nadiren atriyal septumun neredeyse olmadığı tek atriyum morfolojisi görülmektedir. İzole sekundum ASD DKH'larının yaklaşık % 7'sini oluşturmaktadır. Vakaların çoğu sporadiktir, otozomal dominant geçiş Holt-Oram Sendromunda (hipoplastik radius, 1.derece kalp bloğu, ASD) veya ailevi bloklü sekundum ASD'de görülmektedir. Çocuklar genellikle asemptomatiktir. Genellikle 2-5 yaşında üfürüm nedeniyle başvururlar. Çocukluk çağında nadiren çok geniş sekundum ASD'ler kalp yetmezliği yapar. Erken çocuklukta büyüme geriliği, geç çocuklukta egzersiz intoleransı dikkati çekebilir. ASD'nin geç dönem bulguları arasında pulmoner hipertansiyon, atriyal disritmiler, triküspit veya mitral yetmezlikler ve kalp yetmezliği sayılmaktadır. Yaşamın ilk 4 yılında % 40 olguda sekundum defektin spontan kapandığı gösterilmiştir (27). Üç aydan önce tanı konulan ve 3 mm altındaki ASD'lerin 1.5 yaşında spontan kapanma olasılığının % 100 olduğu, çapı 8 mm'nin üzerindeki ise nadiren kapandığı saptanmıştır (28). Tüm semptomatik hastalar ve semptomatik olmayıp Qp/Qs oranı en az 2 olanların ASD'sinin cerrahi ile veya transkateter yöntemiyle kapatılması önerilmektedir.

ASD'nin kapatılması sonrası semptomlar kaybolur, büyüme hızlanır. Elektif operasyon için uygun yaş 1 yaşından sonra, okul öncesi dönem olarak önerilmektedir. İzole sekundum ASD infektif endokardit profilaksisi gerektirmez (27).

2. Parsiyel Anormal Pulmoner Venöz Dönüş (PAPVD)

Bir veya birkaç pulmoner venin anormal olarak superior vena cava veya inferior vena cava, sağ atriyum veya koroner sinüse açılarak sol-sağ şanta neden olma durumudur. Sinüs venozus tip ASD'ye eşlik edebilir. Prognoz iyidir, operasyondan yarar görür (27).

3. Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD)

Tüm kalp hastalıklarının % 2'sini oluşturur. Defekt endokardiyal yastıkların füzyonundaki bozulma sonucu oluşur. Down sendromunda sık görülen bir kalp anomalisidir. Atriyoventriküler septal defektlerin doğal seyri, atriyum ve ventriküller arasındaki ilişki ile AV kapağın solunda olan yetmezliğin boyutlarına bağlıdır. Komplet AVSD'lerde ağır kalp yetmezliği ve/veya pulmoner vasküler hastalığın bulunması kuraldır (27,28). Elektrokardiyografide sol veya karakteristik olarak kuzey-batı (180°-270°) aks ve biventriküler hipertrofi bulgusu görülür. Konjestif kalp yetmezliği, büyüme geriliği, sık akciğer enfeksiyonu ve irreversibl pulmoner vasküler obstruktif hastalık gelişme riski yüksek olduğundan erken cerrahi tedavi uygulanmalıdır (30). Cerrahi tedavi palyasyon amacı ile pulmoner banding veya tüm düzeltme şeklinde olmaktadır. Semptomatik ve büyüme geriliği olan hastalarda tüm düzeltme ameliyatının 6-12 ay arasında yapılması önerilmektedir (28,31).

4. Ventriküler septal defekt (VSD)

Tüm doğumsal kalp hastalıklarının % 20-30'unu oluşturan, en sık görülen formudur. Defektin en sık perimembranöz ve subaortik yerleşimli olduğu görülmektedir. Klinik bulgular; defektin büyüklüğüne, pulmoner kan akımına ve basıncına bağlıdır. Alanı 0.5 cm²'nin altındaki defektler küçük, 1 cm²'nin üzerindeki büyük defektlerdir. Küçük defektler pulmoner vasküler yatak ve pulmoner arter basıncı normal olduğundan asemptomatiktir. Geniş defektlerde artmış pulmoner kan akımıyla birlikte pulmoner hipertansiyon, dispne, beslenme sorunları, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, yetersiz büyüme ve kalp yetmezliği erken bebeklik döneminde başlayabilir. Pulmoner arter basıncı normal ve pulmoner/sistemik akım oranları (Qp/Qs<2:1) olacak kadar küçük defektler kendiliğinden kapanmasalar da cerrahi girişimle kapatılmalarına gerek yoktur. Geniş

VSD'si olan bazı olgularda zamanla intimal arteriolar patolojik değişikliklere bağlı olarak sağdan-sola Şant ve Eisenmenger sendromu gelişir (28).

Pulmoner hipertansiyonu sistemiğin yarısı olan olgularda; sol-sağ Şant da azdır ve defekt giderek küçüldüğünden Qp/Qs oranı nadiren 2:1'den fazladır. Cerrahi girişime gerek yoktur. Çok sayıda çocukta hafif bir pulmoner hipertansiyon (yaklaşık 40 mmHg) ile orta derecede sol-sağ Şant bulunabilir ki; bu çocuklara 2 yaşından itibaren cerrahi girişim önerilir. Pulmoner hipertansiyonu sistemiğin 2/3'ü olan az sayıdaki çocukta tıbbi tedavi güçtür ve kalp yetmezliğinin başlamasından sonraki birkaç ay içerisinde VSD'nin onarılması gerekir. Sistemik düzeyde pulmoner hipertansiyonu olan, tedavi ile kalp yetmezliği kontrol altına alınamayan çocuklar cerrahi düzeltmeye ilk 6 ay içinde gönderilir (29,31).

5. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Tüm doğumsal kalp hastalıklarının % 5-10'unu oluşturur. Prematürelde, bir yaş altı bebeklerde ve kızlarda sık görülür. Genellikle doğumdan sonra birkaç hafta içinde kendiliğinden kapanır. Doğumdan sonra aortadan pulmoner artere doğru soldan sağa Şanta neden olur. Sonuçta sol atriyum ve sol ventrikülün büyümesine, pulmoner hipertansiyona ve kalp yetmezliğine sebep olabilir (27,28). Semptomlar soldan sağa Őantın miktarı, dolayısı ile PDA'nın çapına bağlıdır. Geniş bir PDA; büyüme gelişme geriliği, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kalp yetmezliği, lobar amfizem, bakteriyel endoarterit ve artmış pulmoner arter basıncına neden olur. Bunlar aynı zamanda cerrahi tedavi endikasyonlarıdır. Cerrahi tedavi veya kateterizasyonda coil ve diğer cihazlar ile kapatma 6 ay-2 yaş arasında yapılır (31).

2.1.4.1.b. Obstruktif Lezyonlar

1. Pulmoner stenoz (PS)

Doğumsal kalp hastalıklı çocukların yaklaşık % 8-12'sinde görülen, çocukluk çağının en sık ikinci anomalisidir (28). Valvuler, subvalvuler (infundibuler) veya supralvalvuler olmak üzere 3 tipi vardır. Periferik pulmoner darlıklar en sık olarak doğumsal kızamıkçık, Williams sendromu, Noonan sendromu, Alagille sendromu, kutis laksa ve Ehler Danlos sendromu ile birlikte görülür. Displastik pulmoner kapak olgularının çoğunluğunu Noonan sendromu oluşturur (27,30). Hafif olgular asemptomatik iken, orta-ağır vakalarda egzersiz dispnesi, göğüs ağrısı ve kalp yetmezliği gelişir. Kritik PS'li

yenidoğanlar siyanotik ve takipneiktir. Hafif PS antibiyotik profilaksisi dışında tedavi gerektirmez (27,28). Sağ ventrikül basıncı 60 mmHg'nın üzerinde olduğunda balon valvuloplasti yapılır. Cerrahi girişim; çok ağır olgularda ve balon valvuloplastinin başarılı olmadığı durumlarda uygulanır (28,31).

2. Aort stenozu (AS)

Doğumsal kalp hastalıklarının % 3-6'sını oluşturur. Aort koarktasyonu olgularının yaklaşık yarısında görülmektedir. Valvuler, subvalvuler veya supralvalvuler seviyelerde darlık olabilir. Hafif-orta ağırlıkta vakaların çoğu asemptomatiktir. Ağır olgularda egzersizle göğüs ağrısı, halsizlik ve senkop görülebilir. Kritik AS'lu çocuklarda yaşamın ilk günlerinde konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Dinlenir durumda alınan EKG'de ST ve T dalgası değişiklikleri yoksa ve sistol gradiyenti 60 mmHg'nın altında ise genel kanı cerrahi girişim veya valvuloplastinin yapılmaması yönündedir. Ancak dinlenirken ST ve T değişikliklerinin bulunması girişim için kesin bir endikasyon oluşturur. Çocukluk ya da genç erişkin döneminde valvuler aort stenozuna bağlı ani beklenmeyen ölüm ender görülse de aort darlığı olan çocukların yarışmalı sporlardan kaçınmaları tavsiye edilir. Enfektif endokardite yatkınlık fazladır. Cerrahi, balon valvuloplastiye yanıt vermeyen hastalarda ya da ağır kapak displazisi ve aort yetersizliği olanlarda tercih edilir (27,28).

3. Aort Koarktasyonu (AK)

Kalbin sol tarafının en sık görülen obstruktif lezyonudur. Doğumsal kalp hastalıklarının % 8-10'unu oluşturur. Turner sendromlu hastaların % 30'unda AK vardır. Basit AK duktus arteriozus düzeyinde ve subklaviyan arter çıkışının hemen altında yer alır. Oskültasyonda hastaların % 40-60'ında biküspit aort kapağı olması nedeniyle sternum üst kenarında sıklıkla sistolik üfürüm duyulabilir, ancak koarktasyon üfürümü en iyi sırttan duyulur (28). Seyrek olarak, yaşamın ilk ayı içerisinde erken dönemde iyi bir kollateral dolaşım oluşmadığından kalp yetersizliğine neden olur. Zayıf beslenme, dispne, yetersiz kilo alımı ve dolaşımsal şok bulguları yaşamın ilk 6 haftasında gelişir. Sağdan sola duktal şanttan dolayı vücudun alt yarısında meydana gelen siyanoz tipiktir. Periferik nabızlar zayıftır. Üst ekstremitelerde hipertansiyon vardır. Baryumlu özefagus grafisinde ters '3' görünümü vardır. Büyük çocuklarda 4-8. kostalarda çentiklenme görülür (27,28). Üç yaş ve özellikle 1 yaş altında koarktasyonun giderildiği olgularda rekoarktasyon gelişme riski yeni tekniklerle azalmıştır. Bu nedenle semptomsuz çocuklarda bile ameliyat için

eskiden 4-5 yaşa kadar bekleme önerilirken artık tanı konulduğu anda ameliyat önerilmektedir. Enfektif endokardit profilaksisi gerekmektedir (31).

2.1.4.2. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları

2.1.4.2.a. Pulmoner Akımı Düşük Olanlar

1. Fallot Tetroljisi (TOF)

Doğumsal kalp hastalıklarının % 10'unu oluşturan en sık görülen siyanotik kalp hastalığıdır. Pulmoner stenoz, VSD, aort dekstropozisyonu ve sağ ventrikül hipertrojisinden oluşan dört komponenti vardır. Sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu genellikle ilerleyicidir. Bu nedenle yaşamın ilk yıllarında hipoksemi ve siyanoz giderek artar. Egzersizle dispne, efor sonrası çömelme veya yatma tipiktir. Yaşamın ilk iki yılında paroksizmal hipersiyanotik ataklar önemli problemdir. Speller pulmoner kan akımının azalmasına bağlı gelişen hipoksi ve metabolik asidozla birlikte. Ağır spellerde bilinç kaybı, konvülsiyon veya hemipareziler görülebilir. Tedavi edilmemiş vakalarda büyüme ve gelişme geri kalabilir. Kalbin hacim yükü normalden az olduğu için kalp yetmezliği gelişmez. Fizik muayenede siyanoz, parmaklarda çomaklaşma belirgindir. Telekardiyografide kalp görüntüsü 'tahta pabuç'a benzetilir. EKG'de sağ aks deviasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları mevcuttur. Serebrovasküler olaylar, beyin abseleri, enfektif endokardit gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (27,28). Bu hastaların sağlıklı hallerinin en iyi şekilde korunabilmesi için hematokrit düzeylerinin % 60-65 arasında tutulması gerekmektedir. Propranolol ile hipoksik atak sıklığı azaltılır. Tam düzeltme için ideal yaş 2-4 yaşlar arasıdır (28,31).

2. Pulmoner Atrezi (PA)

a. İntakt ventriküler septumlu PA: Doğumsal kalp hastalıklarının % 1'den azını oluşturur. Pulmoner kan akımı PDA'ya bağlıdır. Sağ ventrikül çıkım yolundaki atrezi nedeniyle sistemik venöz dönüşün tümü sağ atriyumdan sol atriyuma geçerek pulmoner venöz dönüşle karışır. Sol ventrikül kanı sistemik dolaşıma ve duktus arteriozus yoluyla akciğerlere pompalar. Doğumda bebekler normal görülebilir ama duktus daraltıkça ilerleyici siyanoz gelişir. Duktus arteriozus kapandıkça hipoksemi arttığı için prostoglandin E1 (PGE1) infüzyonu ile duktusun açık tutulması hayat kurtarıcıdır (27,28). Girişimde bulunulmazsa hastaların çoğu ilk 1 hafta içinde ölür. Telekardiyografide pulmoner damarlanmada azalma görülür. Kalp normal boyutlarda veya sağ atriyum genişlemesine

bağlı olarak büyük görülebilir. Sağ ventrikül boşluğunun normale yakın olduğu ender olgularda pulmoner valvotomi ya da valvektomi yapılarak ventrikül gelişmesi olası kılınmaktadır. Ancak sağ ventrikül esnekliğindeki yetersizlik nedeniyle genellikle olguların tümünde aort ve pulmoner arter arasında yapay bir bağlantının (Blalock-Taussig şantı) yapılması gerekir. Eğer sağ ventrikül kavitesi küçük kalırsa, sağ atriyum ile pulmoner arter arasında bağlantı kuran modifiye Fontan tekniği kullanılır (28,30).

b. VSD+PA: Her iki ventrikül kan akımı aortaya doğrudur. Pulmoner kan akımı PDA veya aortikopulmoner kollateral arterlere (APCA) bağlıdır. Siyanoz doğumdan birkaç gün sonra gelişir. EKG’de sağ ventrikül hipertrofisi görülür. Tedavide; pulmoner vasküler yatağı iyi gelişmiş olgularda sağ ventrikül ve pulmoner arter arasına kapaklı konduit konularak VSD kapatılmalıdır. Santral pulmoner arterlerin normalin % 50’sinden daha az geliştiği hipoplazik olgularda Blalock-Taussig şantı veya sağ ventrikül ile hipoplastik pulmoner arter arasına tüp yerleştirilip palyatif amaçlı girişim yapılarak tüm düzeltme daha sonraya ertelenir (28,31).

3. Triküspit atrezisi (TA)

Doğumsal kalp hastalıklarının % 1-3’ünü oluşturur. Klinik bulguların çoğu birincil olarak VSD’nin boyutuna ve pulmoner kan akımına bağlıdır. Olguların çoğunda VSD yeterli büyüklükte olduğundan bebekler yaşamın ilk aylarında rahattırlar. VSD’nin çok küçük olduğu olgularda pulmoner kan akımı duktus arteriozusa bağlıdır. Polistemi, çabuk yorulma ve hipoksik nöbetler görülebilir. VSD endokardiyal yastık konumunda bulunduğu için, sol demetin sol ön dalında anormal iletim bulunur ve sonuçta EKG’de sol aks sapması saptanır. Yenidoğanda bu EKG bulgusu söz konusu lezyonun hipoplastik sağ ventrikül ile birlikte olan pulmoner atreziden ayırt edilmesinde önemli bir bulgudur. İki-üç yaşından sonra sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül kardiyomyopatisine bağlı olarak gelişen fibrozisin göstergesi olan sol prekordiyal derivasyonlarda negatif T dalgaları sık görülür. Ağır vakalarda Blalock-Taussig şantı yapılana kadar PGE1 infüzyonu, duktusun kapanmasını önleyerek hayat kurtarıcı rol oynar. İyi VSD üfürümü duyulan ve sistemik arter saturasyonu % 80’nin üzerinde bulunan bebeklerde PGE1 infüzyonu ve şant endikasyonu bulunmaz. Uzun dönemde düzeltme ameliyatı modifiye Fontan tekniğidir. Fontan prosedürü artmış pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter hipoplazisinde kontraendikedir (27,28).

4. Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş (TAPVD)

Pulmoner venler sol atriyumun arkasında bir kese oluşturarak sağ atriya boşalır. Bu vertikal bir ven yoluyla sol innominate vene, superior vena kavaya, koroner sinüse veya direkt sağ atriya ya da bir 'common' pulmoner ven yoluyla diafram altında portal ven ve duktus venozus yoluyla vena kava inferiora katılır. Sıklıkla ASD eşlik eder, en azından hayatı devam ettirmek için patent foramen ovale gerekir. Eğer pulmoner venöz dönüşte bir obstrüksiyon varsa hem tam bir karışım hem de pulmoner ödem ile ilişkili solunum sıkıntısı nedeniyle bebekler yaşamın ilk saatlerinde ağır siyanoz ve takipne ile başvurabilirler. Bu grup hastalar klinik bulguların benzerliği nedeniyle yenidoğanın pulmoner hipertansiyonu ile karışabilirler. Obstrüksiyonu hafif olan ya da hiç olmayan ve yenidoğan döneminden sonra başvuran çocuklarda siyanoz hafiftir (28,30). EKG'de tipik olarak sağ atriyal genişleme ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Telekardiyografide normal bir kalp büyüklüğü ile birlikte sıklıkla ağır pulmoner ödem ve 'kardan adam' görüntüsü bulunur. Pulmoner ven obstrüksiyonu bulunanlarda acil cerrahi girişim gerekir (27,31).

5. Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül (DORV)

Tüm doğumsal kalp hastalıklarının % 1'den azını oluşturur. Aorta ve pulmoner arter sağ ventrikülden çıkar. Sol ventrikülden tek çıkış yolu VSD'dir. Patofizyoloji ve klinik bulgular VSD'nin pozisyonu ve PS'in varlığına bağlıdır (27).

2.1.4.2.b. Pulmoner Akımı Yüksek Olanlar

1. Büyük Arterlerin Transpozisyonu (BAT)

Yenidoğan bebeklerde en sık görülen siyanotik kalp hastalığıdır. Diyabetik anne bebeklerinde sık görülür. Aorta sağ ventrikülden, pulmoner arter sol ventrikülden çıkar.

a. BAT+intakt ventriküler septum: Transpozisyonun en sık karşılaşılan şeklidir. Doğumdan önce fötüsün oksijenlenmesi fötal dolaşımın özelliği gereği normaldir. Ancak doğumdan sonra PDA kapandıkça hızlı bir şekilde ağır hipoksemi ve asidoz gelişmesi ile ölümlerle sonuçlanır. Siyanoz yaşamın ilk günleri içinde duktus kapandıkça derinleşir. Muayenede üfürüm duyulmayabilir. Timus gölgesinin yokluğuna ve aorta ile pulmoner arterlerin anterior-posterior ilişkisine bağlı olarak kalbin tabanı daha dar görülür ki bu görüntü 'yumurta'ya benzetilir. Erken dönemde PGE1 infüzyonu ile PDA'nın açık tutulması yararlı olabilir (28). Operasyonu daha ileride planlanan olgulara balon atriyal septostomi uygulanarak PaO₂'de 30-50 mmHg artış sağlanır (29). Genelde yapılması

gereken arteriyal switch (Jatene) prosedürü en geç 2-4 haftada uygulanır. Başarı şansı % 82-95 dolayındadır (28,31).

b. BAT+VSD: VSD küçük ise klinik bulgular intakt ventriküler septumlu transpozisyona benzerdir. VSD geniş ise bebekler yaşamın birkaç haftası içinde kalp yetmezliği bulguları ile başvururlar. Siyanozun başlangıcı sinsidir ve sıklıkla gecikir. EKG'de her iki ventrikülde hipertrofi ya da bazen sadece sağ ventrikül hipertrofisi gözlenir. Antikonjestif tedaviye yanıt vermeyen olgularda yaşamın ilk haftaları içinde cerrahi girişim gerekebilir. Yüksek pulmoner akım ile birlikte pulmoner hipertansiyon pulmoner vasküler hastalık oluşturacağından genelde ilk 3 ay içinde arteriyal switch ameliyatı yapılması gerekir (28,31).

c. BAT+VSD+PS: Fallot tetralojisini taklit eder. Klinik bulguların ortaya çıkışı doğumdan süt çocukluğuna kadar değişir. Siyanoz, azalmış egzersiz toleransı, gelişme geriliği görülür. Ağır hipoksemik vakalarda neonatal dönemde yapılan balon atriyal septostomiye izleyerek sistemik pulmoner-arteriyal şant yapılabilir. İki-6 yaşına kadar izlenir ve düzeltici operasyon (Rastelli prosedürü) yapılır (28,31).

2. Trunkus Arteriozus Communis (TAK)

Tüm DKH'nın % 5'inden azını oluşturur. DiGeorge sendromunda sık görülür. Kalbin ventrikül kısmından tek bir arter gövdesi çıkarak sistemik, pulmoner ve koroner dolaşımı sağlar. Pulmoner kapak yoktur ve pulmoner arter direkt olarak aortadan çıkar. VSD daima vardır. Klinik bulgular yaşa ve pulmoner vasküler rezistansa göre değişir. Dispne, halsizlik, yineleyen solunum yolu enfeksiyonları, zayıf fiziksel gelişim ve ölüm görülebilir. EKG'de tipik olarak biventriküler hipertrofi bulgusu vardır. Kesin tedavi şekli cerrahi düzeltmedir (27, 30).

3. Tek Ventrikül (TV)

Tüm DKH'nın % 1'inden azında görülür. Her iki atriyoventriküler kapak tek bir ventriküle açılır. Pulmoner stenoz veya atrezi sıklıkla eşlik eder. ASD olduğu için karışım hem atriyal hem ventriküler seviyede olur. EKG'de ventriküler septumun yokluğuna işaret, lateral göğüs derivasyonlarındaki (V₅₋₆) normal Q dalgası yokluğu daima gözlenir. Pulmoner kan akımı artmış bebeklerde akımı azaltmak için pulmoner artere bant, pulmoner akımı az olanlarda ise akımı arttırmak amacı ile aortadan pulmoner artere şant yerleştirilir (28).

4. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Tüm DKH'nın % 1'ini oluşturur. Sol ventrikül küçük ve nonfonksiyoneldir. Pulmoner venöz kan atriyal defekt veya dilate foramen ovale sayesinde soldan sağa geçer. Major hemodinamik anormallikler, sistemik dolaşım yetmezliği ve pulmoner venöz hipertansiyondur. Yaşamın ilk haftalarında kalp yetmezliği bulguları belirginleşir. Doğumdan 48 saat sonra siyanoz belirginleşir. Duktus kapandıkça sistemik kan akımı azaldığı için bu bebeklerde şok tablosu gelişebilir (27,28). Tedavi seçenekleri arasında tek ventrikül fizyolojisi oluşturabilmek amacı ile iki ya da üç ardışık palyatif ameliyat veya kalp nakli bulunmaktadır (28).

2.2. BÜYÜME

2.2.1. Büyümenin Tanımı

Büyüme, organizmanın boyutlarının fiziksel olarak artmasıdır (32). Büyüme konsepsiyondan başlayarak adölesan dönemin sonuna kadar tüm çocukluk çağı boyunca devam eden dinamik bir süreçtir (33). Somatik büyüme, genetik programlanmış çok sayıda büyüme faktörü, hormon ve metabolik etkinin eşgüdümlü ve/veya ardışık kompleks etkileşimi ile oluşur (21). Bireyin büyüme kapasitesi genetik olarak belirlenir; fakat beslenme, metabolizma, endokrin sistem, periferik dokunun cevabı gibi faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık etkileşimler bireyin genetik potansiyelinin kullanımını etkiler. Bu karmaşık sistemi çevresel faktörler direkt veya indirekt etkileyebilir. Normal büyüme ancak kişi sağlıklı ise gerçekleşebilir; o nedenle büyümenin izlenmesi çocuk sağlığının izlenmesi ve genel sağlık sorunlarının ortaya çıkarılması açısından çok önemlidir.

2.2.2. Büyüme etkileyen faktörler

a. Genetik Faktörler: Bir çocuğun boyunu anne ve babasından geçen iki grup genin birbirinden bağımsız olarak etkilediği ileri sürülmektedir. Bunlardan birisi büyüme potansiyelini belirlerken, ikincisi organizmanın maturasyon hızını, başka bir deyişle pubertenin başlama ve büyümenin sonlanma yaşını belirlemektedir.

b. Beslenme: Beslenme büyüme sürecinin her evresinde büyüme hızını etkiler. Bu etki büyüme sürecinin hızlandığı dönemde maksimuma çıkar. Bireyin büyüme potansiyelini tam olarak kullanabilmesi için yeterli ve dengeli beslenmenin yanı sıra, besinlerin emilim ve sindiriminin de yeterli olması gerekir.

c. Metabolizma: Büyüme potansiyelinin tam olarak kullanılabilmesi için organizmanın normal metabolik denge içinde olması gerekmektedir. Bunun için de normal fonksiyon gösteren enzim sistemlerine, enzimlerin etkisi için hormonal uyarılara ve yeterli miktarda enerjiye ihtiyaç vardır.

d. Nöroendokrin Sistem: Büyüme sürecinin normal ilerleyebilmesi için bu süreci doğrudan etkilediği bilinen büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının yeterli düzeyde salgılanmasının yanı sıra hormonal bütünlüğün ve normal hormonal dengenin sağlanması da gereklidir.

2.2.3. Büyüme Dönemleri

Fekondasyondan pubertenin tamamlanmasına kadar süren büyüme ve gelişme fetal ve postnatal büyüme olarak iki ana grupta incelenir.

2.2.3.a. Fetal Büyüme

Fetal büyümeyi etkileyen en önemli faktör fetusun beslenmesi, başka bir deyişle utero-plasental ünitenin kapasitesidir. Fetal büyümenin endokrinolojik regülasyonu da postnatal dönemden oldukça farklıdır. Postnatal dönemde büyümeden primer sorumlu olduğu kabul edilen BH fetal büyümeyi hemen hemen hiç etkilemezken fetusun büyümesini kontrol eden en önemli hormonlar, fetusun beslenme durumuyla yakından ilişkili olduğu gösterilen IGF-1 ve insülinidir (32).

2.2.3.b. Postnatal Büyüme

Doğumdan sonra anneye bağlı faktörlerin yerini bebekle ilgili kalıtsal, çevresel ve hormonal faktörler alır. Doğumdan sonraki ilk 12-18 ayda büyüme, gebelik yaşı ve doğum kilosu ile yakından ilgilidir. Süt çocukluğu dönemi doğum sonrası ilk 2-3 yılı kapsar ve fetal büyümenin devamı olup BH'dan bağımsızdır. Bu dönemde büyüme en çok beslenmeden etkilenir. Çocukluk evresinde büyüme, BH ile tiroid hormonlarının kontrolü altındadır (32). Puberte dönemindeki büyüme atağı seks hormonları ve büyüme hormonu ile kontrol edilir (33).

2.2.4. Büyüme İzlemi

Büyümenin izlenmesi sağlıklı yaşam için çocuğun büyümesinin belirli aralıklarla standart büyüme eğrilerinde değerlendirilmesi, normalden sapmaların erken tanımlanıp çocukta kalıcı etkiler yapmadan daha ekonomik olarak önlenmesi programıdır. Büyümenin

izleminde esas amaç malnütrisyonu saptamak değil büyümedeki duraklamayı erken fark edip malnütrisyonun gelişmesini önlemektir.

2.2.5. Büyümeyi değerlendirmede kullanılan antropometrik ölçümler

Büyüme değerlendirilmede en sık kullanılan antropometrik ölçümler vücut ağırlığı, boy uzunluğu, üst-orta kol çevresi, deri kıvrım kalınlığı ve vücut kısımlarının birbirlerine oranlarıdır (34,35).

a. Vücut ağırlığı: Kısa zamanda çok büyük değişiklikler gösterebildiği için süt çocukluğu döneminde büyümenin izlenmesinde tüm ölçümlerden daha duyarlıdır (36,37). Yaşa göre ağırlık hem o andaki hem de geçmiş dönemdeki beslenme durumunu gösterir (33,36).

b. Boy: Çok yavaş değişiklik gösterir. Yetersiz beslenme ve akut enfeksiyon geçirilmesi gibi değişikliklere duyarlı değildir. Kronik hastalık ve malnütrisyonun boyu etkilemesi için en az altı aylık bir sürenin geçmesi gerekir. Boy daha çok hastanın o andaki değil geçmişteki nütrisyonel durumunu gösterir (36-40).

c. Boya göre ağırlık: Yaştan bağımsız olduğu için özellikle çocuğun yaşının bilinmediği ve periyodik izleminin yapılamadığı veya ilk kez görüldüğü zaman kullanılacak bir ölçümdür. Çocuğun tartısı aynı boyda, sağlıklı, büyümesi normal olan çocukların ağırlığı ile karşılaştırılır (38,39).

d. Baş çevresi: Santral sinir sisteminin büyümesini gösteren bir parametredir. İlk üç yaş düzenli takip edilmelidir (38).

e. Kol çevresi ölçümü: Tek tek ağırlık ölçümlerinin yapılamadığı 1-5 yaş arasındaki çocuk popülasyonunda malnütrisyonu olan çocukların kısa sürede tanınmasını sağlar. Büyümenin izlenmesinde kullanılmaz (36,37).

f. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü: ‘skinfold caliper’ adı verilen alet yardımıyla ölçülür. Standardın % 90’ının altında olması malnütrisyonu, % 110’un üstünde olması fazla kiloyu gösterir (34,40).

g. Vücut kısımlarının birbirine oranı: Orantılı ve orantısız boy kısalığının ayırıcı tanısında önemlidir. Kulaç ölçümü, oturma yüksekliği, üst-alt oranı bu amaçla kullanılır (33).

2.2.6. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

1. Ulaşılan büyümenin değerlendirilmesi: Üç yaklaşım söz konusudur.

a. Persentiller: Büyüme aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların persentil eğrileri ile kıyaslanır. Tek bir ölçümün değerlendirilmesi ile sadece malnütrisyon vakaları saptanabilir. Büyüme duraklaması olan vakalar gözden kaçır. Ağırlığın boya göre iki major persentil düşük olması kaygı duyulması gereken bir durumdur (33).

b. Median yüzdesi: Persentil eğrilerinde ideal ağırlıklardan (50. persentil) faydalanılarak standart tabloları oluşturulmuştur. Burada çocuğun antropometrik ölçümü aynı yaştaki sağlıklı ve büyümesi normal olan 50 persentildeki çocuğun antropometrik ölçümü ile kıyaslanır (37).

c. Standart sapma skoru: Antropometrik ölçümlerin referans ortanca değerden sapmaları standart deviasyon skoru (SDS) veya başka bir deyişle 'z skor' olarak değerlendirilebilmektedir. Sınır değer olarak + 2SD ve - 2SD alınmaktadır. İki SD'nin altı büyüme geriliği olarak değerlendirilir (33,38).

2. Büyüme hızına göre değerlendirme: Çocuk büyümesinin değerlendirilmesinde, büyüme eğrisinin zaman içindeki seyri çok değerlidir. Seri ölçümler, bireyin büyümesini en doğru biçimde yansıtır. Burada çocuk kendisi ile karşılaştırılmaktadır. Çocuğun kilo alım hızında yavaşlama veya bulunduğu persentilden 2 major persentil düşme varsa büyüme duraklaması var demektir (33,38,36).

2.3. Büyüme Faktörleri

1. Büyüme hormonu (BH)

2. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)

3. Ghrelin

4. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

5. IGF Reseptörleri (IGF-R)

6. İnsüline benzer büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler)

7. IGFBP Proteazlar

8. IGFBP Benzeri proteinler (IGFBP-rP'ler)

9. Diğer büyüme düzenleyici peptidler

Bu bölümde BH, GHRH, IGF ve IGFBP'ler hakkında genel bilgiler verilecektir.

2.3.1. Büyüme Hormonu

a. Fiziyojisi

Büyüme hormonu postnatal büyümeyi kontrol eden en önemli hormondur. İnsan BH 191 aminoasitten oluşan 22 kd moleküler ağırlıklı tek zincirli ve peptid hormondur. Ön hipofizin somatotrop hücrelerinde sentez edilir. Yapısal ve fonksiyonel olarak prolaktin ve somatomamotropine benzer. Kodlayıcı gen 17. kromozomun uzun kolunda lokalize olan 5 genden oluşan büyüme hormonu gen kompleksinin bir üyesidir (41).

Büyüme hormonu salınımı primer olarak hipotalamustan salgılanan biri uyarıcı diğeri baskılayıcı iki peptid tarafından düzenlenir; GHRH ve somatostatin. GHRH, BH'nın hem sentezini hem de sekresyonunu GHRH reseptörleri üzerinden uyarır. Somatostatin, bazal ve uyarılmış BH salgısını baskılar, sentez üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bunların yanı sıra hipotalamus ya da daha üst seviyelerden salgılanan başka pek çok nöropeptid ve nörotransmitterin de hipotalamo-hipofizer aks ve büyüme hormonu salınımını etkilediği gösterilmiştir. BH gün boyunca pulsatil tarzda salgılanır. Pulse'lar düzensizdir ve uyku döneminde sıklığı artar. GHRH, BH piklerinin şiddetini, somatostatin ise zamanlamasını düzenler. BH salınımını etkileyen bir diğerk hormon da tiroid hormonudur (41).

Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmış olarak dolaşır. Büyüme hormonu reseptörünün ekstraselüler parçası olan bu proteine BH bağlayıcı protein (GHBP) denir. BH bu reseptöre bağlanır ve hücre içi etkileşim kaskadını başlatır. Önce BH reseptörü dimerize olur, spesifik kinazları aktive eder, JAK-2 uyarılır, STAT'1 (Signal Transducers and Activators of Transcription) aktive eder ve gen ekspresyonunun, metabolik ve büyümeyi düzenleyici molekülleri üretme işlemini gerçekleştirir (42).

b. Büyüme Hormonunun Etkileri

1957'de Salmon ve Daughaday (43) BH'nın büyümeyi uyarıcı etkisinin direkt olmadığını, serumda bulunan BH'ya bağlı başka faktörler aracılığı ile gerçekleştiğini ileri sürdüler. Bugün artık sözü edilen bu faktörlerin IGF-1 ve IGF-2 ya da diğerk adıyla somatomedinler olduğu bilinmektedir. Bu faktörlerin diğerk peptid hormonlardan ayırıcı özelliği, dolaşımda bağlayıcı proteinlere bağlı bulunmalarıdır. Bu bağlayıcı proteinlerden IGFBP-3 dolaşımdaki ana bağlayıcı proteindir.

BH'nun canlıdaki etkileri doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Doğrudan etkileri karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerindeki

etkileridir; kortizole sinerjistik, insülin ve somatomedinlere antagonist etki gösterir. BH'nın dolaylı etkisi ise anaboliktir; protein sentezini ve hücre proliferasyonunu uyarır. Bunu somatomedinler aracılığı ile yapar. En çarpıcı etkisini kemik ve kıkırdakta gösterir. Kıkırdak dokuda lineer büyümeyi hızlandırır, buna karşılık epifizlerde maturasyonun ilerlemesine ve erken kapanmaya yol açmaz.

BH'nın dolaylı etkilerini somatomedinler aracılığı ile gerçekleştirdiği hipotezi, hipofizektomi yapılan sıçanlarda IGF-1 ve IGF-2'nin BH'nın büyümeyi uyarıcı etkisini taklit ettiği gösterilerek kanıtlanmıştır. Bununla beraber somatomedinlerin BH salınımının düzenlenmesinde klasik negatif feedback yaptığı ortaya konmuştur. Bu etki iki yolla oluşur: IGF-1 hipotalamusta somatostatin üretimini uyarır; ayrıca hipofiz hücre kültürlerinde GHRH'ya bağlı BH salınımını doğrudan inhibe eder. IGF-1, aynı zamanda GHRH'ya bağlı gelişen BH mRNA ekspresyonunu da inhibe eder (41).

Başlangıçta BH'nın somatik büyüme üzerindeki etkilerini karaciğerde somatomedin yapımını uyararak gösterdiği düşünülmekteydi. Fakat artık somatomedinlerin pek çok dokuda lokal olarak üretildiği ve etkilerini parakrin ve otokrin mekanizmalarla gösterdiği bilinmektedir.

Green ve ark. (44) tarafından öne sürülen teoride ise BH ve somatomedinlerin hedef organlarda birlikte etki ettiği ileri sürülmektedir. "Dual effector model" adı verilen bu teoriye göre BH hem lokal somatomedin yapımını hem de kondrositlerin prekürsör hücrelerinde diferansiyasyonu uyarır; somatomedinler de diferansiye hücreleri etkileyerek klonal büyümeyi uyarırlar.

2.3.2. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

a. Tarihi geçmişi

İnsüline benzer büyüme faktörleri (veya somatomedinler) büyüme hormonu bağımlı bir grup peptid tarafından oluşturulup, büyüme hormonunun birçok anabolik ve mitojenik aktivitesine aracılık etmektedir. İlk kez 1957 yılında ratların kıkırdağına sülfatın çökmesini uyardığı yönünde bir makalede (43) tanımlanan faktörlerin geçen yıllar içinde araştırıldıkça değişik metabolik etkilerinin olduğu belirlenmiştir.

b. IGF Yapısı ve Moleküler Biyolojisi

IGF-1 70 aminoasitten oluşan ana peptid olup SM-C ile koreledir. IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşan hafif asidik bir peptiddir. Her iki peptid de aminoasit yapısı itibarıyla

insülinle % 50 homoloji göstermektedir (45-47). İnsüline benzer şekilde her iki IGF birbirine disülfid bağıyla bağlı A ve B zincirleri içermektedir. Diğer taraftan C-peptid bölgesi IGF-1'e 12, IGF-2'ye 8 aminoasit uzaklıkta olup bu bölge proinsülindeki C-peptid ile homolog değildir. Ayrıca karboksi terminalindeki farklılıklar da IGF-1 ve 2'yi proinsülininden ayırmaktadır. IGF'lerin insülin reseptörüne, insülinin de IGF-1 resptörüne bağlanma yeteneği yapısal homoloji ile açıklanabilmektedir. Öte yandan insülinin IGF bağlayıcı proteinlere bağlanamaması da yapısal farklılıklara bağlanmaktadır.

c. IGF Etki Mekanizması

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin yapımını tetikler. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır. 'Acid-labile subunit'(ALS) denilen üçüncü bir protein ile birlikte serumda üçlü bir kompleks oluştururlar. IGF'ler, özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. Hipofizde feedback etki göstererek BH salgısını baskılar. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP ve ALS) BH eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (17).

IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunur, genellikle BH kontrolü altındadırlar. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki gösterirler. Bu etkileri hem invivo hem de invitro geçerlidir. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Serumdaki IGF'lerin % 80'i karaciğerde yapılmaktadır. Bu karaciğerin IGF'nin önemli etki alanlarından biri olduğunu gösterir.

d. IGF Peptitlerin Serum Düzeyleri

İnsan fetal serumunda IGF-1 düzeyleri göreceli olarak düşüktür ve gestasyonel yaşla pozitif korelasyon gösterir (48,49). Fetal kordon serumundaki IGF-1 düzeyi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon kuran bazı gruplar (48-50) olduğu gibi aksini iddia edenler de vardır (51). Yenidoğandaki IGF-1 düzeyleri genellikle erişkin düzeyinin % 30-50'si kadardır. Çocukluk dönemi süresince serum konsantrasyonu yavaş, kademeli bir yükseliş gösterir ve cinsel olgunlaşmanın başlangıcında erişkin seviyeye ulaşır (52). Başka bir yayına göre IGF-1 düzeyi ergenlik süresince erişkin düzeyinin iki-üç katıdır. Bu

nedenle adölesandaki serum düzeyleri kronolojik yaştan ziyade Tanner evresi veya kemik yaşı ile daha iyi korelasyon göstermektedir. Puberte döneminde seks steroidlerinin yükselişinin öncelikle BH sekresyonunu arttırarak IGF-1 üretimini indirekt olarak uyardığı tahmin edilmektedir. Adölesan döneminden sonra, 20-30 yaşından sonra IGF-1 düzeyi kademeli olarak düşüş gösterir (53,54). Bu düşüşün negatif nitrojen dengesi, kas kitlesinde azalma ve osteoporozdan sorunlu olduğu düşünülmektedir (53). Beş yaş altındaki çocuklarda IGF-1 düzeyi çok düşük olabilir bu yüzden normal aralıklar ile BH eksikliği olan çocuklardaki değerler birbirine yakın olabilir.

2.3.3. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)

IGF'lere büyük afinite gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bu moleküller serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler.

İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur. IGFBP 1 25 kDA büyüklüğünde olup karaciğer hücrelerinden salgılanır ve amniyotik sıvıda büyük miktarda bulunur. IGFBP 2 molekül ağırlığı 31 kDA'dır, serumda serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunur. IGFBP 3 ise postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre tarafından sentezlenir. Plazmada 150 kDA'lık bir kompleks olarak bulunur. Bu komplekste ALS ve IGF molekülü de vardır ki hepsi de büyüme hormonuna bağımlıdır. IGFBP 4 24 kDA'lık bir proteindir, serumda ve seminal plazmada bulunur. IGFBP 5 serebrospinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. Hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir. IGFBP 6 serebrospinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir.

IGFBP'ler IGF'ler ve reseptörleri arasında üç mükemmel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma IGFBP'lerin serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etki alanlarındaki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Örneğin TSH tiroid hücresinde IGFBP-2'yi baskılar, FSH sertoli hücresinde IGFBP-3'ü ve IGFBP-5 üreten granuloza hücresini baskılar. Bunun aksine kemik hücresinde inhibitör etki gösteren 1.25(OH)₂ D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarır. Bu örneklerle IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılması ile hücre büyümesinin uyarıldığı düşünülebilir.

Bazı invitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP'ler IGF'den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir. Bu konu tam aydınlanmamakla birlikte IGFBP-3'ün hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 bu reseptörleri ile IGF'den bağımsız olarak büyümeyi baskılayıcı etki gösterebilmektedir (21).

2.4. Beslenme ve Malnütrisyon

2.4.1. Protein Enerji Malnütrisyonu Tanımı

Protein enerji malnütrisyonu (PEM), gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerin en yaygın çocuk sağlığı sorunudur. Malnütrisyon uygunsuz beslenme sonucu gelişen patolojik bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre 'PEM' her birinin eksiklik dereceleri değişebilmekle birlikte gerek protein, gerekse kaloriden fakir bir beslenme sonucu oluşan, en fazla süt çocukları ile küçük çocuklarda rastlanan ve sıklıkla enfeksiyonların eşlik ettiği patolojik bir durumdur.

2.4.2. Protein Enerji Malnütrisyonu Etyolojisi

Malnütrisyonu neden olan faktörler birincil ve ikincil nedenler olarak sınıflandırılabilir gibi kırsal ve kentsel bölgelere göre de sınıflanabilir. Primer malnütrisyon gelişmekte olan ülkelere sık görülürken, sekonder malnütrisyon daha çok batı ülkelerinde görülür, akut ve kronik hastalıklara sekonder olarak gelişir.

Malnütrisyon gelişmesinde birincil nedenler

- Yoksulluk
- Cehalet
- Enfeksiyöz hastalıklar
- Malabsorbsiyon sendromları
- Diyet alışkanlıkları, batıl inançlar
- Psikososyal faktörler
- İştahsızlık
- Doğumsal defektler
- Besin ihtiyacının arttığı dönemde gereken miktarların karşılanamaması

Malnütrisyon gelişmesinde ikincil nedenler

- Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kistik fibrozis)
- Maligniteler

- Anatomik bozukluklar
- Kardiyovasküler, üriner, endokrin ve santral sinir sistemi hastalıkları
- Kronik enfeksiyonlar
- Yanık
- İmmün yetmezlikler
- Metabolik hastalıklar

2.4.3. PEM Tipleri

Malnütrisyon yetersiz beslenmenin süresi ve özellikle eksik besleyicinin tipine göre değişik derecelerde ve tiplerde olabilir.

- a.Kwashiorkor (protein eksikliği baskın olduğunda)
- b.Marasmus (enerji-kalori eksikliği baskın olduğunda)
- c.Marasmik-Kwashiorkor (İkisi birlikte ise)

a. Kwashiorkor: Protein alımındaki yetersizlik ön plandadır. Diyetle kalori alımı protein alımından fazla olduğundan doku yıkımı olmaz. Kanda esansiyel aminoasitler ve albumin konsantrasyonu azalır. Bu hastalarda hem serum albumin düşüklüğünden hem de artmış kapiller geçirgenlik, artmış kortizol ve antidiüretik hormon düzeylerinden dolayı ödem gelişir. Ödem yüzde bulunması halinde ‘aydede yüzü’ olarak ifade edilen yuvarlak yüz görünümü ortaya çıkar. Ödeme ek olarak klinik karakteristik özellikleri arasında hepatosteatoz, hepatomegali, mental değişiklikler (apati, huzursuzluk), anoreksi, saç (mat, ince, seyrek, depigmente) ve cilt bulguları (kserozis, peteşi, pellegra, erozyonlar) görülebilir (55).

b.Marasmus: Enerji alımındaki yetersizlik protein yetersizliğine göre daha ön plandadır. Marasmus uzun süren kalori defisiti sonunda gelişir. Bu sürede organizma için gerekli enerji, kas ve yağ dokusunun yıkılması ile sağlanır. Böylece kanda aminoasit ve proteinler normal düzeyde tutulur. Marasmusta kilo kaybı çok belirgindir, cilt altı yağ ve kas dokusunda azalma, ihtiyar yüz görünümü, cilt değişiklikleri vardır. İştahları ve çevreyle olan ilgileri iyidir (38). Hastalar yaşa göre ağırlığın % 60’dan daha azına sahiptirler. En sık büyümenin hızlı olduğu hayatın ilk bir yılı içinde görülür (56). Çoğu kez bodurluk eşlik eder.

c. Marasmik Kwashiorkor: PEM’in ara tipidir. Hem marasmus hem de kwashiorkorun bazı klinik özelliklerini gösterir. Ağır malnütrisyonun en yaygın tipidir.

Marasmuslu çocukta protein alımının azalması ya da marasmusun bir enfeksiyonla komplike olması sonucu oluşur. Marasmus bulgularına ek olarak hepatomegali ve ödem vardır. Bu hastaların yaşa göre ağırlığı standartın % 60'nın altında olup ödemi mevcuttur (56).

2.4.4. Malnütrisyonun Fizyopatolojisi

Protein enerji malnütrisyonunun özellikle ağır formlarında daha belirgin olmak üzere vücutta yapısal ve fizyolojik değişimler meydana gelir. Bu değişiklikler en belirgin olarak vücut sıvı dağılımında, yağ, mineral ve protein metabolizmasında gözlenir.

a. Toplam vücut sıvısı: Toplam vücut sıvısında belirgin artış özellikle ödemin belirgin olduğu çocuklarda hücre dışı sıvıda dikkati çeker.

b. Elektrolit ve mineraller: Plazmada potasyum azalması belirgindir. Total vücut sodyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeylerinde de düşüklük vardır.

c. Yağ metabolizması: Normalde yağlar vücut ağırlığının % 19'unu oluştururken PEM'de bu oran % 5'e kadar düşer (34). Bu kalan yağ dokusunun da büyük bölümü rezidüel yağ denen ve özellikle yağlı karaciğerde saptanan kısımdır. Karaciğerdeki yağlanma trigliserid depolanması şeklindedir. Malnütrisyonlu hastada steatore olmadan da yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulmaktadır (4,56).

d. Protein metabolizması: Malnütrisyonlu çocuklarda normale göre toplam vücut proteinini azalmıştır. Özellikle ağır formlarda hipalbuminemi daha belirgindir. Gamaglobulinler etkilenmez.

e. Sindirim sistemi değişiklikleri: İshal malnütrisyondaki en büyük sorunlardan biridir. Malnütrisyon tekrarlayan ishaller neden olurken uzayan ishaller de malnütrisyon yaratarak bir kısır döngü oluşturur.

f. İmmunolojik değişiklikler: Gram negatif organizmalarla enfeksiyon sıklığı, septisemiye dönüşebilir, hastalarda enfeksiyona tipik ateş cevabı oluşmayabilir. Malnütrisyonlu hastalarda hücrel immünitede bozulma, cilt testlerinde ve lenfosit transformasyonunda bozulma görülür. Timik atrofi vardır. Serum immunoglobulin düzeyleri normal olmakla beraber spesifik viral ve bakteriyel ajanlara antikor cevabı bozuktur. Sekretuar Ig A'daki düşüklük gastrointestinal sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır (36).

g. Santral sinir sistemi değişiklikleri: Ağır vakalarda beyin potasyum düzeyinin düşüklüğüne bağlı olabileceği düşünülen apati ve irritabilite görülebilir. Uzun süren

malnütrisyon beyin büyüklüğünü ve hücre sayısını azaltıp miyelinizasyonu bozarak kalıcı hasara neden olabilir (34,55).

h. Endokrin sistem değişiklikleri: Endokrin bezlerde özellikle adrenal ve hipofizde atrofi oluşmasına karşın hormon salınımında belirgin bir azalma görülmez. Plazma protein düzeyine göre tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler olsa da genellikle tiroid fonksiyonları normaldir. Tirotropin cevabı normaldir. Büyüme hormon düzeyi normaldir veya artmıştır. Buna rağmen IGF-1 düzeyi azalmıştır. Başta düşük olan somatomedin düzeyinin tedavi ile düzeldiği saptanmıştır. Bu durumun büyümeyi etkileyip etkilemediği halen tartışmalıdır (57,58). Sirkadyen ritminde osilasyonlar olsa da kortizol düzeyleri artmış olabilir. Hipoalbuminemiye bağlı olarak kortizol bağlama kapasitesi azalmış ve serbest kortizol düzeyi artmıştır. Aldosteron sekresyonu normal veya artmış olabilir.

i. Kardiyovasküler sistem değişiklikleri: Kalp debisi genellikle azalmıştır. Ağır PEM’li vakalarda hipotansiyon kardiyak aritmiler, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve bazen de ani ölümler bildirilmiştir.

j. Üriner sistem değişiklikleri: Azalmış kalp debisi nedeniyle glomeruler filtrasyon hızı düşük olabilir. Hipopotasemiye bağlı böbrek konsantrasyon yeteneği bozular.

k. Hematolojik değişiklikler: Orta derecede anemi sıktır.

l. İlaç metabolizmasında değişiklikler: Hipoalbuminemi nedeniyle plazmada proteinlere bağlanarak taşınan ilaçlar yüksek konsantrasyonlara ulaşarak toksik etki yapabilir. İlacın yarılanma ömrü uzayabilir.

2.4.5. PEM’in Sınıflandırılması

A. GOMEZ SINIFLAMASI: İlk kez 1956 yılında Gomez kilo kaybını yaş için beklenenin yüzdesi olarak değerlendirerek PEM’i hafif, orta, ağır olmak üzere üç ana grupta sınıflandırmıştır (38,56).

Yaşa göre ağırlığa (şimdiki ağırlık/yaşının 50 percentilinin ağırlığı) göre yapılır.

Normal: yaşa göre ağırlık % 90’dan fazla

Hafif: yaşa göre ağırlık % 89-75

Orta: yaşa göre ağırlık % 74-60

Ağır: yaşa göre ağırlık % 60’tan az

B. Wellcome sınıflaması: Çocuğun yaşına göre beklenen ağırlığı ile birlikte ödemin olup olmamasına göre malnütrisyon tipini belirlemek mümkündür (38).

“(Hastanın ağırlığı / aynı yaştaki 50. persentildeki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı) x 100”

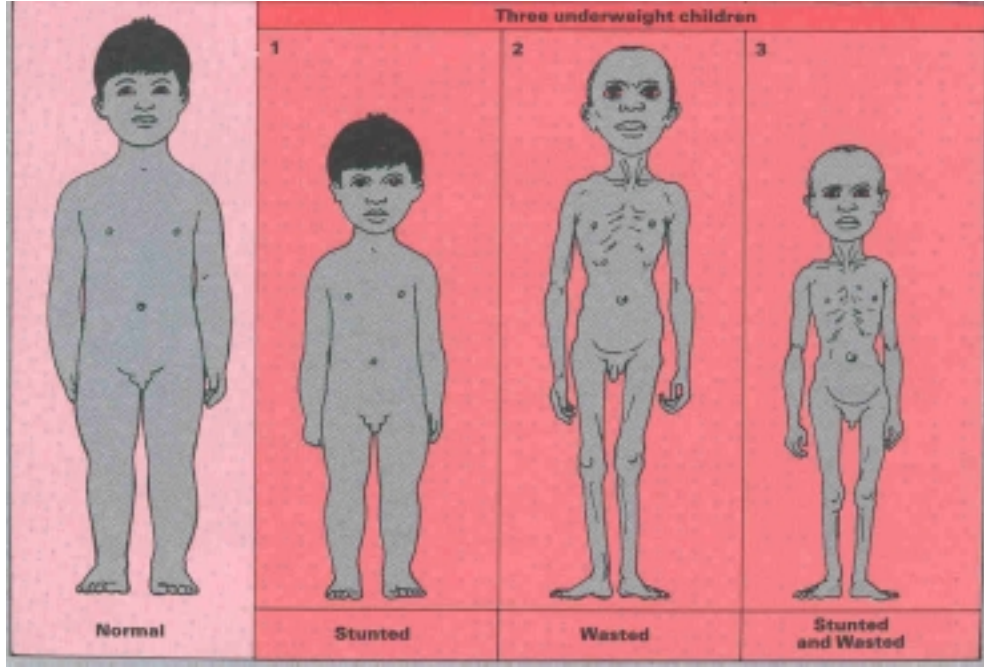
Tablo 2.1. Wellcome Sınıflaması

<u>ödem var</u>	<u>Ağırlık (standartın yüzdesi)</u>	<u>ödem yok</u>
Kwashiorkor	% 80-60	Yetersiz beslenme
Marasmik kwashiorkor	< % 60	Marasmus

C. Waterlow kriterleri: Bu sistemde yaşa göre boy ve boya göre ağırlık kriterleri esas alınmıştır. Yaşa göre boy kriteri standartın % 95’inin altında olanlarda kronik malnütrisyondan (stunting, bodurluk) söz edilir. Boya göre ağırlık kriteri standartın %90’ının altında olanlarda akut malnütrisyondan (wasting, kavruklu) söz edilir. Her iki değeri de kesim noktasının altında bulunanlarda hem ‘wasting’ hem ‘stunting’ vardır. Bu sonuç hastanın kronik malnütrisyonu olduğunu ve buna yakın bir zamanda akut malnütrisyonun eklendiğini gösterir. Bu sınıflama sistemi kullanılarak, büyümesi yetersiz fakat orantılı olan bir çocukla, boyu normal fakat vücut ağırlığı buna uygun olmayan çocuk birbirinden ayırt edilebilir (34,38,55).

Tablo 2.2. Waterlow Sınıflaması

	Boya göre ağırlık kesim noktası standartın > %90	Boya göre ağırlık kesim noktası standartın <%90
Yaşa göre boy kesim noktası standartın > %95	Normal	Wasted
Yaşa göre boy kesim noktası standartın < %95	Stunted	Wasted+Stunted



Şekil 2.1 Waterlow Sınıflaması

2.5. Doğumsal Kalp Hastalıkları'nda Büyüme Geriliği ve Beslenme

2.5.1. Sağlık ve hastalıkta kardiyak metabolizma

Dinlenme sırasında, miyokard, oksijen tüketiminin % 20'sini bazal metabolizma ve elektriksel aktivite için, % 80'ini ise pompa fonksiyonu için kullanır. Karbonhidratlar, memeli fetusünde miyokardın temel substratlarıdır. Asidoz, fetus ve yenidoğanda major miyokard depresanıdır (4,59). Asidozda artan koroner kan akımı, metabolize olmayan laktatın miyokarttan temizlenmesini sağlar. Laktat karaciğerde Cori siklusu sayesinde glikojene dönüştürülür. Glikoneogenesis ile glikoz karaciğerden salınır ve ihtiyacı olan kalbe gönderilir. Perinatal dönemde miyokardiyal metabolizma, karbonhidrat ağırlıklı sistemden serbest yağ asitlerini substrat olarak kullanan aerobik metabolizmaya döner (59).

2.5.2. Malnütrisyon ve Kalp

Kwashiorkor'lu hastalarda, enerji kısıtlanmış diyetlerde, anoreksia nervosada ve kardiyak kaşekside kalp büyüklüğünde azalma ve miyokardiyal atrofi saptanmıştır (4). Heymsfield ve ark. (60) miyokardiyal kitledeki azalmayı röntgen ve ekokardiyografi ile desteklemiştir. Açlıkta miyokardiyal kitle azaldığı gibi, atım volümü ve kardiyak output da kısmen azalır. Ayrıca kas proteini için gerekli protein substratı da eksilmiştir (4).

Kompansatuvar mekanizmalar miyokardiyal atrofinin etkilerini maskeleyebilir. Malnütre hastalarda kan basıncı, kalp hızı, kan volümü ve metabolik ihtiyaçlar için oksijen tutulumu azalır. Karbonhidrat ve yağ alımının katekolamin seviyeleri üzerine direkt etkisi vardır. Aç kişi hipoadrenerjik durumdadır ki bradikardik olması bunu kanıtlar (4).

Keys ve ark. (60,61) açlığın doruğunda total kan volümünün % 8.6 kadar azaldığını ve kan basıncının da % 50'den fazla düştüğünü göstermişlerdir. Her ne kadar kardiyak atrofiyi kompanse eden birçok faktör olsa da kronik konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak kaşeksi olanlar, cerrahi veya parenteral beslenme ile artmış metabolik ihtiyacı olanlar ve aritmi gelişmiş olanlarda kompansatuvar mekanizmalar yetersiz kalabilir (4).

2.5.3. Kardiyak Kaşeksi

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda malnütrisyonu eğilimle birlikte miyokardiyal atrofi görülebilir. Bu fenomen Pittman ve Cohen terminolojisi ile 'kardiyak kaşeksi' olarak adlandırılır (62).

Ağır kapak hastalığı, artmış ihtiyacı yerine koymak amacı ile kardiyak kitlede artış ile sonlanır. Sağ kalp yetmezliğine bağlı artmış venöz basınç, hepatik ve gastrointestinal sistem konjesyonuna neden olarak anoreksi ve malabsorbsiyon geliştirir. Splanknik konjesyon; dispepsi, malabsorbsiyon ve protein kaybettirici enteropatiye yol açar. Artmış renal venöz basınç ise renal protein kaybına yol açmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinde solunum kaslarının metabolik ihtiyacı, total vücut oksijen tüketimini % 5'den % 25'e yükseltir (62,63). Heymsfield ve ark. (60); beş kronik malnütre hastaya gıda verdikten 3-5 hafta sonra vücut ağırlıklarının % 12 arttığını ve radyolojik olarak kalp volümünün düzeldiğini, sol ventrikül kitlesinde % 35'lik artış olduğunu saptamışlar.

Blackburn ile Gibbons ve ark. (9,64); kalp cerrahisi yapılan 12 malnütre olgudan preoperatif gıda desteği alanların cerrahiyi daha iyi tolere ettiğini bildirmişler. Cerrahi sonrası dönemin daha iyi olması için kalp cerrahisi planlanan hastalara ameliyat öncesi beslenme desteğinin şart olduğu belirtilmiştir (60,64).

Malnütrisyonu konjestif kalp yetmezliği (KKY) nadir olmasına rağmen aç hastanın yeniden beslenmesi sırasında KKY sıkça görülür. Malnütre hasta artmış tuz, su ve enerji yükü ile başa çıkamayabilir. Yeniden beslenme ile açlıktaki hipometabolizmadan, hipermetabolizmaya geçilir. Kardiyak output ve atrofi hızla artan bu değerlerle uyum gösteremez (4,9).

2.5.4. Kalp Hastalıklı Çocuklarda Beslenmeyi Etkileyen Faktörler

Doğumsal kalp hastalıkları ve büyüme arasındaki ilişkiyi açıklamak için bazı hipotezler ileri sürülmüştür (10) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda malnütrisyon mekanizmaları

1. Kardiyak lezyonun tipi
 2. Düşük enerji alımı
 - Direkt: İştah kaybı
 - İndirekt: Anoksi ve periferik asidoz
 - Malabsorbsiyon
 - Relatif olarak artmış beslenme gereksinimi
 3. Hipermetabolizma
 - Sık enfeksiyon atakları
 - Artmış oksijen tüketimi
 - Artmış bazal vücut ısısı
 - Düşük vücut yağ deposu
 4. Ameliyat sırasındaki yaş
 5. Prenatal faktörler
-

1. Kardiyak lezyonun tipi: Farklı tipteki kardiyak lezyonların farklı büyüme geriliği paterni ile birlikte bulunduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Örneğin siyanotik lezyonlarda genellikle boy ve ağırlığın ikisi birden azalmıştır. Buna karşın geniş sol-sağ şanlı lezyonlarda erken dönemde ağırlık boydan daha fazla etkilenmiştir. Sol-sağ şanlı çocukların siyanotik çocuklara göre daha az kilo almaları daha çok pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Pulmoner stenoz ve aort koarktasyonu bulunan çocuklarda ise linear büyüme genellikle ağırlıktan daha çok etkilenir. DKH'da nütrisyonel durumu etkileyebilecek başlıca hemodinamik faktörler tabloda belirtilmiştir (5,65,66,67).

Tablo 2.4. DKH'da nütrisyonel durumu etkileyebilecek hemodinamik faktörler

Hacim yüklenmesi (sağ veya sol kalp)
Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu
Konjestif kalp yetmezliği
Kronik hipoksemi
Pulmoner hipertansiyon ve vasküler hastalık

Boy ve ağırlık ile DKH ve kalp yetmezliği şiddeti arasında her zaman direkt bir ilişki görülmez. Bunun daha çok hemodinamik etkilerle olduğu belirlenmiş, hemodinamik önemi olan lezyonların başarılı ameliyatı sonrası boy ve kiloda artış gösterilmiştir.

Siyanoz derecesi ve hipoksemi ile büyüme geriliğinin derecesi arasındaki ilişki de tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Buna karşın büyüme ile hipoksemi süresi arasında direkt bir ilişki gösterilmiştir. Hayvan modellerinde kronik hipokseminin glikolitik enzimlerin aktivitesinde azalma ile birlikte olduğu ama mitokondriyal enzim fonksiyonlarında etkileşim yapmadığı görülmüştür. Buna göre yalnızca anaerobik solunum olursa, hipoksi büyüme geriliğinde bir etyolojik faktör olarak rol oynayabilir (3,5,68). Hipoksemi KKY ile birlikte ise büyüme daha fazla etkilenmektedir. Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalık sıklıkla diğer ciddi kardiyovasküler defektlerle birlikte olup direkt ve indirekt yolla beslenmeyi etkilemektedir (13,69).

2. Düşük Enerji Alımı ve Metabolizma: Çocuklar kronik hipoksiye sekonder iştahsızdır (6). İştahsızlık, beslenme sırasındaki erken yorulma, takipne ve dispnenin oluşturduğu huzursuzluk veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, abdominal gerginlik özellikle süt çocuğunda yetersiz kalori alımına neden olmaktadır (8,70,71). DKH'lı çocuklarda hepatomegali ve asidin mide üzerine bası etkisi ile mide boşalması gecikmekte, intestinal motilitede bozulma görülmektedir (7,72,73,74). Ayrıca büyüme geriliği olan DKH'lı süt çocuklarında bazal metabolizma hızı yüksek bulunmuştur. Bazal metabolizma tüketimi, normal çocuklarda bazal metabolizma hızının % 5-10'u kadarken, DKH'lı çocuklarda % 25-30'a kadar çıkmıştır.

Nadas ve ark. (75) KKY olan vakalarda fazla beslenme sonucunda artan Na ve sıvı yükünün KKY'ni arttırarak yetersiz beslenmeye neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca digitalis gibi ilaçlar da beslenmeyi etkilemektedir, entoksikasyonu anoreksiye neden olmaktadır. Diüretiklerin de özellikle potasyum ve çinko eksikliğine neden olarak büyüme geriliğine yol açtığı düşünülmüştür (10,65,76).

Kusma da düşük kalori alımına neden olmaktadır. Mitchell ve ark. (77) KKY bulunmayan ciddi kusma ile gelen geniş sol-sağ şanlı vakalarda kalp lezyonunun cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra kusmaların kesildiğini ve uygun kalori alınabildiğini bildirmişlerdir. Malnütrisyon patofizyolojisinde rol oynayan bir diğer faktör yetersiz absorpsiyon ve gastrointestinal yolla fazla besin kaybıdır. Malabsorpsiyon ve büyüme geriliği arasındaki ilişki net anlaşılacakla birlikte bunun intestinal mukoza anormallikleri, pankreatik yetersizlik veya anormal safra asidi sekresyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. İlk kez 1961'de KKY'de protein kaybettiren enteropati

bildirilmiş ve bunun oluş mekanizması lenf sistemindeki artmış basınç ile açıklanmıştır (73). Ayrıca DKH'lı çocuklarda gastroösefageal reflü bildirilmiştir. Artmış enerji ihtiyacı nedeniyle kullanılan yüksek enerji yoğunluğu olan formülalar mide boşalmasını geciktirerek reflüye sebep olmaktadır. Reflü de çoğunlukla kronik solunum yolu enfeksiyonlarına, bu da büyüme geriliğine neden olmaktadır (78).

Yine bu hastalarda oluşabilecek magnezyum ve çinko eksikliğinin büyüme bozukluğunda etyolojik faktör olabileceğini bildiren yayınlar vardır (79,80).

3. Hipermetabolizma: DKH olan çocuklarda büyüme geriliğinin diğer bir nedeni metabolik hızın artmış olmasıdır. Metabolik hızı arttıran sebepler arasında sık enfeksiyon atakları, artmış oksijen tüketimi, artmış bazal vücut ısısı ve düşük vücut yağ deposu yer almaktadır (77,81). Bu nedenle DKH'lı çocuklar normal büyümeyi yakalamak için normal çocuklara göre % 50 daha fazla kaloriye gereksinim duyarlar.

4. Prenatal ve Genetik Faktörler: Büyümeyi etkileyen diğer faktörler arasında genetik nedenleri, prenatal ve kalp dışı postnatal anomalileri de unutmamak gerekir (Tablo 2.5.) DKH ile doğan çocuklarda ekstrakardiyak anomalileri, intrauterin büyüme geriliği ve prematürelilik sıklığı yüksek bulunmuştur. DKH ek anomaliler ile sıklıkla birlikte bulunur. DKH'a eşlik edebilecek intestinal malformasyonlardan anal-rektal malformasyon, duodenal atrezi, omfolosel daha sık bulunmuştur. Özellikle duodenal atrezi veya stenoz sol-sağ şanlı (VSD, PDA, A-V kanal) vakalarla, omfolosel ise VSD, Fallot tetralojisi ve çift çıkışlı sağ ventrikül ile birliktelik göstermiştir (72,82).

Tablo 2.5. DKH'da sık olarak büyüme geriliği yapabilen kardiyovasküler sistem dışı faktörler

DKH'nın bazı sendromlara eşlik etmesi
Ektrakardiyak anomalilerin bulunması
İntrauterin büyüme geriliği, prematürelilik
Sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
Psikososyal bozukluklar
Gastroösefageal reflü

Rickard ve ark (83) sosyoekonomik faktörler, düşük gelir, ailelerin beslenme bilgisinin yetersizliği, anne yaşının küçük olması, ebeveynlerin ilaç veya alkol kullanımının da çocuğun beslenme durumunu etkilediğini belirtmişlerdir.

2.5.5. Doğumsal Kalp Hastalıklı Çocuklarda Beslenme

DKH bulunan çocuklara özel diyet tedavisi verilmeden önce besin gereksinimlerinin iyi bilinmesi gerekir. Normal büyüme için çocuğun protein, yağ, karbonhidrat, sıvı, vitaminler, mineraller ve eser elementleri yeterli miktarlarda ve dengeli alması gereklidir. Besin maddeleri dolaşımı yüklemeksizin veya su dengesini bozmayacak şekilde verilmelidir. Artan kalori gereksinimi mama yoğunluğu artırılarak veya metabolik gereksinim azaltılarak karşılanmalıdır. Süt çocuğu küvöze yerleştirilerek metabolik ve kalorik gereksinim azaltılabilir.

Önemli hemodinamik değişiklik gösteren DKH olan süt çocuğu ve çocuklarda kalori gereksinimi 175-180 kcal/kg/gün olarak belirtilmiştir. Yahav ve ark (73); 14 DKH'lı bebekte 170 kcal /kg/gün'ü aşan beslenme sonucunda yeterli büyümeyi sağlamışlardır. Frase ve Lewis (62,63); malnütrisyonunda bozulan kas fonksiyonlarının solunum kaslarını da etkilediğini dolayısı ile kardiyak cerrahi sonrasında vakaların mekanik ventilasyondan ayrılabilmelerinin ekstra kalori desteği ile sağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Protein gereksinimi büyüme hızı ile korelasyon gösterir. Genellikle çocuklar diyetle proteinin önerilenden fazlasını alırlar. Kalp yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızı düştüğü için diyet proteinine tolerans azalmıştır. Protein alımı büyümenin yakalanmasındaki kalorinin % 8'i olmalıdır. Ancak normal infantta hiperamonemi, metabolik asidoz, artmış renal solid yük veya kusmadan kaçınmak için protein için kabul edilen limit değer 4 gr/kg'dır. Bu miktar 2 gr/kg'dan az olursa protein malnütrisyonu gelişebilir. Yağ kalorinin % 45-50'sini oluşturmalıdır. Steaore ve hiperlipidemi durumu olmadığı durumlarda infantlarda yağ kısıtlaması gereksizdir. Yağ miktarı gastrointestinal toleransa göre azaltılır. Ancak diyetdeki arttırılmış yağ miktarı gastrik boşalmanın azalmasına neden olabilir (10,55,71,81).

DKH olan çocuğun sıvı gereksinimi diüretik tedavi, sıvı intoleransı, KKY ve pulmoner hipertansiyon derecesine bağlıdır. DKH olan çocuğun sıvı kaybı diüretik tedavi, takipne, ishal, kusma ve diğer metabolik bozukluklar nedeniyle normal çocuktan % 10-15 daha fazladır (72).

Sodyum alımı ve dengesi DKH'lı çocuklarda çok önemlidir. Diyetle fazla Na alımı ekstrasellüler sıvı miktarını, renal solid yükünü ve idrar ozmolaritesini arttırarak sıvı dengesini bozar ve var olan KKY'nin derecesini arttırır. Bu nedenle DKH olan çocukların izlenmesinde diyet ve formulardaki Na içeriğine dikkat edilmelidir. Genellikle Na alımı 1 meq/100 kcal'yi geçmemelidir. Ancak hiponatreminin yol açabileceği büyüme geriliğinin

önlenebilmesi için süt çocuğunda Na alınımı 2 meq/kg/gün altında olmamalıdır. Özellikle yiyeceklerde bulunması gerekli olan diğer maddeler K, vitaminler ve demirdir. Furosemid ve benzeri diüretik alan infantta fazla K kaybı ile gelişen hipopotasemi, böbreğin konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına neden olur. Bunun için diüretik tedavi düzenlenmesinde spironolakton gibi K kaybını önleyen diüretik kullanılır veya diyete K eklenir (76,84). Miadında doğmuş infanta demirden zenginleştirilmiş formülalar verilmelidir. Büyüme geriliği olan DKH'lı infanta optimal gelişimin sağlanması için tanı konulduğu andan itibaren yüksek kalorik dansiteli beslenme önerilmektedir. Fomon ve Ziegler 1 kcal/ml formulaların kullanılması ve bu kalorinin % 9'unun proteinden, % 60'ının karbonhidrattan, % 31'inin yağdan sağlanmasının uygun olacağını belirtmiştir. Kalorik dansiteleri arttırılmış formülalar ya formüle konsantrasyonu arttırılarak ya da formülaya ek maddelerin eklenmesi ile elde edilir. Bunun için yağ, özellikle orta zincirli trigliserid ve karbonhidratlar birlikte kullanılır.

Jakson ve Poskitt (70); yüksek kalorili standart formül mamalarından biri ile (Polycose) normalin % 125'i kadar kalori desteği sağlamışlar. Enerji alımı % 3.7 arttırılmış, kilo alımı 1.3 g/kg/gün'den 5.8 g/kg/gün'e çıkarılmıştır.

Standart infant formülası 0.67 kcal/ml kalorik dansitede olmalı ve bu 0.8 kcal/ml'yi geçmemelidir, optimal ozmolarite anne sütüne yakın 227-303 mOsm/kg su civarında bulunmalıdır. Anne sütü infant formülasına oranla besin değeri ve immünolojik yönden avantaj sağlar. Fakat metabolik gereksinimi artmış hastalarda genellikle yeterli kaloriyi sağlayamaz. Bu grup hastalarda yüksek kalorik dansiteli formülalar anne sütüne alternatif olabilir (1, 10, 85). Multivitaminler diyete eklenmelidir (73).

Beslenme bozukluğu olan DKH'lı çocukta seçilecek uygun yol malnütrisyon derecesi ve hastanın yaşına göre değişir. Mümkün olduğunca oral beslenme tercih edilmelidir. Oral yolla beslenen bazı DKH'lı infantlar yüksek kalorik dansiteli formüle ile beslenmelerine rağmen aşırı takipne ve metabolik hızın artmış olması sebebiyle yeterli derecede büyümeyi yakalayamazlar. Büyüme geriliği olan DKH'lı infantların beslenmelerinin desteklenmesinde bazı modeller geliştirilmiştir. Bunlar nazogastrik veya orogastrik beslenme, gastrostomi yolu ile beslenme ve enteral beslenmenin 1 haftadan fazla kullanılamayacağı durumda parenteral beslenme olarak belirlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olgular

Çalışmanın yapılabilmesi için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden 17.05.06 tarihinde izin alındı. 'KA06/103' proje numarası ile çalışma yürütüldü. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü'ne Ağustos 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında düzeltici kalp ameliyatı olmak üzere yatan; anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi, iki boyutlu ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu bulgularıyla 20'si siyanotik, 20'si asiyanotik doğumsal kalp hastalığı tanısı almış toplam 40 çocuk çalışmaya kabul edildi. Olguların yaş ortalaması 8.61 ± 6.15 ay (0.1-22 ay); 26'si erkek (% 65), 14'ü kız (% 35) idi. Ek doğumsal malformasyon, dismorfik sendrom, kromozomal hastalık, ciddi enfeksiyon, hipotiroidi ve büyüme gelişme geriliğine neden olabilecek benzer bozuklukları bulunan çocuklar çalışmaya alınmadı. Görüşmeler tercihen çocuğun bakımını üstlenen ebeveynler ile yüzyüze olacak şekilde, preoperatif, taburculuk, postoperatif 1. ay, 3. ay ve 1. yılda yapıldı. Tüm olgular telefonla bildirilen tarihlerde kontrole geldi. Kontrollerde olguların büyüme izlemi (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi) tek bir hekim tarafından standartlara uygun biçimde yapıldı. Sağlam çocuk izleminde uygulanan bağışıklama programına uyumları sağlandı ve yaşlarına uygun vitamin ve eser element desteği verildi.

Olguların ameliyat öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin sağlam çocuklarla karşılaştırılabilmesi için 11'i kız (% 34.4), 21'i erkek (% 65.6) ve yaş ortalaması 13.1 ± 6.85 ay olan 32 olgu kontrol grubu olarak belirlendi.

3.2. Kardiyak Değerlendirme

Tüm olgular fizik muayene, telekardiyografi, ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu bulgularına göre; önce siyanotik ve asiyanotik, daha sonra da kendi içinde pulmoner hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde 4 gruba ayrıldı. Birinci grup; siyanotik ve PH (+) olanlar (TAPVD, TAK, BAT, DORV + VSD + PH), 2. grup; siyanotik ve PH (-) olanlar (TOF, DORV, basit BAT), 3. grup; asiyanotik ve PH (+) olanlar (VSD±ASD, PDA), 4. grup; asiyanotik ve PH (-) olanlar (VSD (küçük), PS) şeklinde seçildi. Hastalık şiddetini belirlemede; kompleks siyanotik hastalarda kateter-anjiyografi sırasında aortadan alınan kan örneğindeki oksijen saturasyonu, soldan sağa şanlı hastalarda oksimetrik çalışmada hesaplanan Qp/Qs oranları ve obstruktif tip lezyonlu hastalarda PS ve AS'lerde kateter sırasında belirlenen basınç gradientleri esas olarak alındı.

Grupların hastalık şiddeti; siyanotik PH (-) grupta arteriyel oksijen saturasyonuna, asiyanotik ve siyanotik PH (+) grupta PA/Ao sistolik basınç oranına, asiyanotik PH (-) grupta ise Qp/Qs oranı veya kapak gradiyentine göre hafif, orta ve ağır şiddette olmak üzere belirlendi. Olguların yarısında soldan sağa şant olmadığından Qp/Qs oranı hesaplanmadı. Hastaların ameliyat sonrası kontrol ekokardiyografik incelemelerinde yamadan kaçığı saptananlar ile 2. ve 3. dereceden kapak yetmezliği olanlar önemli rezidüel defektli olarak kabul edildi.

3.3. Nütrisyonel Değerlendirme

3.3.1. Antropometrik ölçümler

Olguların vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi standartlara uygun biçimde aynı hekim tarafından ölçüldü. Tartı işlemi çocuklar tamamen çıplak, boy ölçümü ise yatar durumda iken yapıldı. Elde edilen veriler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Epi-6 isimli nütrisyonel değerlendirme programına göre değerlendirildi. Olguların yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık (ideal ağırlık) ve boy yaşları eş kronolojik yaş 50. persentil değerlerine göre hesaplandı. Ayrıca yaşa ve cinse göre normal dağılım formülünden ağırlık ve boy standart deviasyon skorları (sds) hesaplandı. Gomez ve Waterlow sınıflamalarına göre malnütrisyon dereceleri belirlendi. Aynı şekilde kontrol grubunun vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ölçüldü ve Epi-6 programına veriler girilerek olguların persentil ve z skorları hesaplandı. Program bazı verileri orantısız bulduğu için bazı olguların ideal ağırlıklarını hesaplamadı. Bu nedenle ideal ağırlığı gösteren tablolarda her zaman 40 olgu yer almadı.

3.3.2. Diyet Alım Öyküsü

Preoperatif dönemde ebeveynlerle görüşüldüğü zaman olgular yaşları itibariyle farklı diyetler almakta idi. Tüm olguların annelerinden aynı hekim tarafından bilgi edinilerek son 3 günde tüketilen yiyecek ve içecekler nitelik ve nicelik olarak kaydedildi. Olguların aldığı anne sütü miktarı bilinmediği için günlük aldıkları ortalama kalori ve protein miktarları hesaplanamadı. Olgular değişen sürelerde anne sütü almış, ardından veya beraberinde formül mama/ek besine geçmişlerdi. Sadece ek gıdanın kalori hesabı sağlıklı sonuç vermemekteydi. İlk görüşmede altı aydan küçük olup sadece anne sütü alanlar ve altı ay üstünde olup anne sütü + ek besin alanlar 'yaşına uygun besleniyor' şeklinde sınıflandı. Yaşına uygun beslenmeyen hastalar, ek besine adaptasyonda zorlanan, kilo alamayanlar ile vücut ağırlığı ve boy persentili 10'un altında olanlara diyet uzmanı tarafından önerilerde

bulunuldu. İzlemede protein ve kalori miktarı tolere edebildikleri kadar arttırıldı. Diyetisyen yardımı almak veya yüksek kalorili beslenme önerisinde bulunmak her ne kadar çalışmaya müdahale gibi gözükse de malnütrisyonu tedavi etmemenin etik olmayacağı kanısındayız.

3.3.3. Malnütrisyon Değerlendirilmesi

Tüm olguların malnütrisyon derecesi, hazırlanmış standart cetveller yardımı ile yaşa göre ağırlık oranı (Gomez sınıflaması) ve boya göre ağırlık yüzdeleri kullanılarak hafif, orta ve ağır derecede malnütrisyon olmak üzere sınıflandırıldı. Bununla beraber Waterlaw sınıflaması (yaşa göre boy, boya göre ağırlık) kullanılarak da tüm olguların malnütrisyon süreleri (akut, kronik ve kronik zeminde akut malnütrisyon) kaydedildi.

Öncelikle kalp hastalığı tipi ile beslenme durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Siyanotik ve asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olanlar büyüme parametreleri üzerinden hem kendi aralarında hem kontrol grubu ile kıyaslandı. Bir yıllık izlem sonunda halen malnütre olan hastalar bireysel faktörler incelenerek tartışıldı. Büyüme yakalamasını etkileyen faktörler değerlendirildi.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilen Laboratuvar Parametrelerinin Tayin Yöntemi

Tüm olgulardan preoperatif dönemde herhangi bir periferik venden aynı gün çalıştırılmak üzere açlık kan örneği alınarak tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ölçüldü. Postoperatif 3. ay ve 1. yılda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri tekrar ölçüldü.

Tüm olguların tam kan sayımı için Coulter STKS hücre analizörü kullanıldı. Böbrek fonksiyon testleri (kan üre azotu-BUN, kreatinin-kr) ve karaciğer enzimleri (alanin aminotransferaz-ALT, aspartat aminotransferaz-AST) için Roche Moduler otoanalizör biyokimyasal yöntemleri kullanıldı.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri IMMULITE 1000 immunometrik çalışma ile ölçüldü.

3.5. Ek Bilgiler

Ebeveynlerle yapılan görüşmelerde büyümeyi etkileyebileceği düşünülen; yaşanan yer, anne eğitim durumu, sosyoekonomik durum, hastanın doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, geçirilen enfeksiyon sayısı ve tipi, hastaneye yatış öyküsü, beslenme durumları, kullanılan ilaçlar ve süreleri hakkında bilgi alındı.

Tüm hastaların ebeveynlerine, yapılacak araştırma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü denek bilgilendirme formu okutularak onayları alındı. Çalışma sonunda elde edilen

verilerle tüm hastaların preoperatif dönemden postoperatif döneme uzanan 1 yıllık büyüme izlemi yapıldı ve serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri incelendi. Hastaların preoperatif, postoperatif 3.ay ve 1.yılda alınan serumundan çalışılan IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin büyüme ile korelasyonu araştırıldı. Bu değerler hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile kıyaslandı.

3.6. İstatistik

Grup varyanslarının homojenliğine Levene's testi ile bakıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren ve varyansları homojen olan değişkenler parametrik testler ile değerlendirildi. Parametrik testler için gereken ön şartların sağlanmaması durumunda parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemleri uygulandı. Bağımsız iki grup karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, bağımlı üç grup karşılaştırılırken Friedmann testi, bağımsız üç grup karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz 26'si erkek (% 65), 14'ü kız (% 35) ve yaş ortalaması 8.61 ± 6.15 ay (0.1-22 ay) arasında olan toplam 40 çocuktan oluşmaktadır. Hastalar 20'si siyanotik, 20'si asiyanotik olmak üzere iki grupta incelendi. Olgular kalp hastalığı tipine göre 5'i (% 12.5) siyanotik PH olanlar, 15'i (% 37.5) siyanotik PH olmayanlar, 12'si (% 30) asiyanotik PH olanlar, 8'i (% 20) asiyanotik PH olmayanlar şeklinde 4 alt gruba bölündü (Tablo 4.1). İki grup arasında yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, kalp hastalığının şiddeti, anne sütü alma durumu, ek gıdaya geçme durumu, ailenin sosyoekonomik düzeyi, anne eğitim durumu parametrelerinde önemli fark saptanmadı. Gruplar homojendi.

Tablo 4.1. Hastaların kalp hastalığı tipine göre dağılımı

<i>Kalp hastalığı</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>Total</i>
<i>Siyanotik+PH (+)</i>	5	0	5
<i>Siyanotik+PH (-)</i>	15	0	15
<i>Asiyanotik+PH (+)</i>	0	12	12
<i>Asiyanotik+PH (-)</i>	0	8	8
<i>Total</i>	20	20	40

Hastaların hiçbirisi prenatal tanı almamıştı. Kalp hastalığı etyolojisinde rol alan konjenital enfeksiyon veya gebelikte alkol alımı öyküsü yoktu. Asiyanotik hastaların ailesinde daha fazla olmak üzere olguların dokuzunda (% 22.5) anne ve baba arasında akrabalık vardı ($p < 0.05$). Hastalardan 7'sine (% 17.5) çalışma öncesi palyatif ameliyat uygulanmıştı.

Olguların 11'inin ailesi (% 27.5) asgari ücret ve altında (≤ 500 YTL) aylık gelire sahipken, 22'inin (% 55) ailesinin aylık geliri 500-1000 YTL, 7'sininki (% 17.5) > 1000 YTL idi. Hastaların 21'inin (% 52.5) annesi ilkokul, 5'inin (% 12.5) yüksek okul mezunuyken 4'ünün (% 10) annesi okur yazar değildi.

Olguların beslenme durumları incelendiğinde 29 hastanın (% 72.5) anne sütünü uygun sürede veya çalışma başlangıcında halen aldığı, 10 hastanın (% 25) ek gıdaya 6. aydan sonra başladığı görüldü. Alınan anne sütü miktarı bilinmediği için ve çoğu hasta anne sütü ile beslendiği için olguların günlük kalori ve protein tüketimi hesaplanamadı.

Kalp hastalığı şiddetine göre iki grup arasında fark yoktu, 28/40 olguda (% 70) kalp hastalığı ağırdı. Kalp hastalığının şiddeti gruplar arasında fark göstermese de ($p>0.05$), PH olsun veya olmasın asiyanotik grupta daha ağırdı. Asiyanotik PH (+) olan olgular PH (-) olgulara göre sayıca fazlaydı. Hastalık şiddetinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kalp hastalığı şiddetinin gruplara göre dağılımı

<i>Kalp hastalığı şiddeti</i>	<i>hafif</i>	<i>orta</i>	<i>ağır</i>	<i>total</i>
<i>siyanotik+PH (+)</i>	0	1	4	5
<i>siyanotik+PH (-)</i>	5	3	7	15
<i>asiyanotik+PH (+)</i>	0	1	11	12
<i>asiyanotik+PH (-)</i>	1	1	6	8
<i>Total</i>	6	6	28	40

Kontrol grubu olarak belirlenen 32 olgunun yaş ortalaması çalışma grubundan daha büyüktü ($p<0.05$). Kontrol, siyanotik ve asiyanotik grupların vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, boy, boy z skoru, baş çevresi, boya göre ağırlık z skoru, IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları Tablo 4.3.'de özetlenmiştir. Üç grup bu parametreler üzerinden karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortalama değerleri IGF-1 haricinde anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). IGF-1 ortalaması asiyanotik grupta daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.3. Ameliyat öncesi üç grubun vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, boya göre ağırlık z skorları, IGF-1 ve IGFBP-3 ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Siyanotik	Asiyanotik	Kontrol	p
VA (gr)	6694±2840 (2450-12,800)	6103±1853 (2870-9850)	10.050±2512 (4950-15,300)	*
VA z skoru	-0.99±1.18 (-3,12- (+)1,67)	-2.39±0.86 (-4,49-(-)0,73)	0.27±0.97 (-1,27-(+)2,07)	*
Boy (cm)	66,10±12,67 (45,7-82,5)	66,9±8,55 (47,2-80)	76.3±9.2 (58-92)	*
Boy z skoru	-0.52±1.17 (-2,71- (+)1,20)	-1.19±1.16 (-3,55-(+)0,57)	0.33±0.79 (-1,34-(+)2,08)	*
BÇ (cm)	41,41±5,35 (32,5-48,5)	41,60±3,65 (33-46,7)	45.53±3.18 (38-51)	*
Boya göre ağırlık z skoru	-0.98±1.30 (-2,43-(+)2,16)	-2.16±0.65 (-3,59-(-)0,86)	0.15±0.97 (-1,63-(+)2,19)	*
IGF-1 (ng/ml)	43.14±25.9 (15-120)	32.85±7.87 (25-50)	44.71±20.81 (25-111)	ad
IGFBP-3 (ug/ml)	2.03±1.17 (0,79-5)	1.80±0.95 (0,50-3,6)	2.82±0.83 (1,7-5,5)	*

* p<0.05 ad=p>0.05

4.1. Ameliyat öncesi dönem

Ameliyat öncesi dönemde olguların 26'sı (% 65) furosemid, ACE inhibitörü, digoksin içeren ilaç tedavisi almaktaydı. Olguların 14'ü (% 35) ilaçsız izleniyordu. Asiyanotik hastaların % 60'ı ilaç kullanırken, siyanotik grubun % 40'ı ilaç almaktaydı. İlaç kullanımında iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Hastaların % 27.5'da sık enfeksiyon öyküsü vardı. Ameliyat öncesi sık enfeksiyon geçirme durumu ve hastaneye yatış öyküsü yine asiyanotik grupta daha sık bulundu (p<0.05). Siyanotik olguların hemoglobin değerleri beklendiği gibi asiyanotik gruba göre daha yüksek bulundu (p<0.05). Siyanotik olguların Hb ortalaması 15.10±3.15 gr/dl, asiyanotik grubun Hb ortalaması 13.17±2.45 gr/dl idi.

Olguların ameliyat öncesi % 50'sinin vücut ağırlığı persentili 3'ün altında idi, bunların çoğu asiyanotik gruptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Asiyanotik gruptaki olguların VA sds ortalaması -2.39 ± 0.86 iken siyanotik grubun ortalaması -0.99 ± 1.18 , kontrol grubununki ise 0.27 ± 0.97 bulundu ($p<0.05$). Bu sonuca göre malnütrisyon değerlendirilmesinde çok değerli olan VA z skoru asiyanotik grupta anlamlı ölçüde düşük bulundu. (Tablo 4.3.). Olguların % 15'inin boy persentili <3 p olup bu değerler asiyanotik hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.4.). Benzer şekilde olguların % 25'inin baş çevresi persentili <3 p olup bu değerler asiyanotik hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Asiyanotik grubun % 40'ının, siyanotik grubun % 10'unun baş çevresi persentili <3 p idi. Baş çevresi persentili >50 p olanlar siyanotik grubun % 30'unu, asiyanotik grubun % 15'ini oluşturmaktaydı. Üç grubun boy z skorlarına bakıldığında siyanotik grubun -0.52 ± 1.17 , asiyanotik grubun -1.19 ± 1.16 , kontrol grubunun 0.33 ± 0.79 olduğu belirlendi ve asiyanotik grubun boy z skorlarının anlamlı düşük olduğu saptandı. Hastaların 3'ünün (% 7.5) vücut ağırlığı, 11'inin (% 27.5) boyu, 9'unun (% 22.5) baş çevresi >50 p idi ve bu grubun çoğunluğu siyanotik hastalardan oluşmaktaydı. Olguların boya göre ağırlık persentilleri ve boya göre ağırlık z skoru asiyanotik grupta daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Ameliyat öncesi iki hasta grubunun VA ve boy persentilleri

VA persentili	<3p	3-10p	10-25p	25-50p	>50p	Total
Siyanotik	4	4	6	3	3	20
Asiyanotik	16	2	2	0	0	20
Total	20 (%50)	6 (%15)	8 (%20)	3 (%7.5)	3 (%7.5)	40
Boy persentili	<3p	3-10p	10-25p	25-50p	>50p	Total
Siyanotik	2	4	4	2	8	20
Asiyanotik	4	5	4	4	3	20
Total	6 (%15)	9 (%22)	8 (%20)	6 (%15)	11 (%28)	40

İdeal ağırlıklarına göre hastaların % 78.4'ü, Gomez sınıflamasına göre % 74.4'ü malnütre idi. İdeal ağırlığa göre malnütre olguların % 62'si asiyanotik gruptandı, 16 olguda (% 43.2) 1. derece, 12 olguda (% 32.4) 2. derece, 1 olguda (% 2.7) 3. derece malnütrisyon

tespit edildi. Malnütrisyon derecesi 2-3 arasında olanlar çoğunlukla asiyanotik gruptandı, 1. derece olanlar ise siyanotik grupta yoğunlaşmıştı (Tablo 4.5-4.6). Ayrıca siyanotik gruptaki 20 olgunun 7'sinde ameliyat öncesi malnütrisyon yoktu.

Waterlow sınıflamasına göre 18 hastada (% 46.2) akut malnütrisyon, 1 hastada (% 2.6) kronik malnütrisyon, 13 hastada (% 33.3) kronik zeminde akut malnütrisyon, 7 hastada (% 17.9) normal büyüme mevcuttu (Tablo 4.7). Boya göre ağırlığın persentili, ideal ağırlığa göre malnütrisyon, Gomez ve Waterlow'a göre malnütrisyon parametreleri asiyanotik grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). Waterlow sınıflamasına göre asiyanotik grubun % 50'sinde kronik zeminde akut malnütrisyon vardı.

Tablo 4.5. Ameliyat öncesi ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecesi

<i>Preoperatif Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>p</i>
<i>1.derece</i>	9 (% 50)	7 (% 36.8)	<0.05
<i>2.derece</i>	2 (% 11.1)	10 (% 52.6)	
<i>3.derece</i>	0	1 (% 5.3)	
<i>Total malnütrisyon</i>	11 (% 61.1)	19 (% 94.7)	
<i>Malnütrisyon yok</i>	7 (% 38.9)	1 (% 5.3)	

Tablo 4.6. Ameliyat öncesi GOMEZ'e göre malnütrisyon derecesi

<i>Preoperatif Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>P</i>
<i>1.derece</i>	6 (% 31.6)	4 (% 20)	<0.05
<i>2.derece</i>	4 (% 21.1)	13 (% 65)	
<i>3.derece</i>	0	2 (% 10)	
<i>Total malnütrisyon</i>	10 (% 52.6)	19 (% 95)	
<i>Malnütrisyon yok</i>	9 (% 47.4)	1 (% 5)	

Tablo 4.7. Ameliyat öncesi Waterlow'a göre malnütrisyon durumu

<i>Preoperatif Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>p</i>
<i>Akut malnütrisyon</i>	9 (% 47.4)	9 (% 45)	<0.05
<i>Kronik malnütrisyon</i>	1 (% 5.3)	0	
<i>Kronik zeminde akut malnütrisyon</i>	3 (% 15.8)	10 (% 50)	
<i>Normal</i>	6 (% 31.5)	1 (% 5)	

Olguların % 75'de kalp yetmezliği kliniği ve bununla uyumlu olarak 2/3 ve fazlasında takipne, taşikardi, hepatomegali, kardiyomegali gibi fizik muayene bulguları mevcuttu. Takipne, taşikardi ve kardiyomegali varlığı iki grup arasında fark etmezken, hepatomegali ve kalp yetmezliği asiyanotik grupta anlamlı derecede fazla saptandı. Ameliyat öncesi kalp yetmezliği kliniği asiyanotik 20 olgunun hepsinde varken, siyanotik grubun % 50'de mevcuttu.

IGF-1 ortalaması siyanotik grupta 43.14 ± 25.9 ng/ml, asiyanotik grupta 32.85 ± 7.87 ng/ml, kontrol grubunda 44.71 ± 20.81 ng/ml olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Fakat siyanotik ve kontrol grubunun ortalama değerleri birbirine çok yakinken asiyanotik grubun ortalamasının düşük oluşu dikkat çekici idi. IGFBP-3 ortalaması siyanotik grupta 2.03 ± 1.17 ug/ml, asiyanotik grupta 1.80 ± 0.95 ug/ml, kontrol grubunda 2.82 ± 0.83 ug/ml bulundu ve kontrol grubunun sonucu ameliyat öncesi hem siyanotik hem asiyanotik gruptan anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0.05$)(Tablo 4.3).

Ayrıca ameliyat öncesi kızların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalaması erkeklere göre yüksekti ($p < 0.05$). Kızların IGF-1 ortalaması 43.95 ± 20.29 ng/ml iken erkeklerin 34.78 ± 18.87 ng/ml idi. Kızların IGFBP-3 ortalaması 2.56 ± 1.33 ug/ml, erkeklerinki 1.57 ± 0.69 ug/l olarak belirlendi.

4.1.1. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyonun antropometrik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için 40 olgu, PH (+) (n=17), PH (-) (n=23) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Ameliyat öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerin ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. PH olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	PH (-) (n=23)	PH (+) (n=17)	p
Kalp hst. şiddeti (ağır)	% 56	% 88	*
İlaç kullanım sıklığı	% 47	% 88	*
Yaşına uygun AS alımı	% 86	% 52	*
Preop.sık enfeksiyon öyküsü	% 13	% 47	*
Preop.malnütrisyon derecesi ≥ 2 olanlar	% 14	% 62	*
Preop.kalp yetmezliği kliniği	% 60	% 94	*
Tab. Malnütrisyon derecesi ≥ 2 olanlar	% 9	% 75	*
Postop. 1. yılda malnütre olanlar	% 8	% 41	*
Preop. VA z skoru ortalaması	-1.32 \pm 1.22	-2.19 \pm 1.11	*
Preop. Boya göre ağırlık z skoru ortalaması	-1.20 \pm 1.21	-2.10 \pm 0.92	*
Tab. Boya göre ağırlık z skoru ortalaması	-0.99 \pm 1.32	-2.15 \pm 0.90	*
Postop. 3.ay Boya göre ağırlık z skoru ortalaması	-0.69 \pm 0.81	-1.43 \pm 0.95	*
Preop IGF-1 ortalaması (ng/ml)	42.25 \pm 24.1	32.2 \pm 8.56	ad
Preop IGFBP-3 ortalaması (ug/ml)	2.11 \pm 1.18	1.66 \pm 0,83	ad

* p<0.05 ad= p>0.05

4.2. Perioperatif ve postoperatif dönem

Perioperatif ve postoperatif dönemde gelişen enfeksiyon, SIRS, akciğer sorunları, diafram paralizi, PH kriz, ritm ve nörolojik komplikasyon sıklığı açısından iki grup arasında önemli fark saptanmadı. Bununla beraber ritm komplikasyonu % 62 oranında siyanotik hastalarda daha fazla gözlemlendi. Nörolojik komplikasyon sadece siyanotik grupta 4 hastada belirlendi, asiyanotik grupta yoktu. Postoperatif dönemde olguların % 17.5'inde klinik önemi olan rezidüel defekt belirlendi, gruplar arasında rezidüel defekt açısından fark saptanmadı (p>0.05). Olgularda perioperatif ve postoperatif dönemde gelişen komplikasyonların ayrıntıları Tablo 4.9.'da belirtilmiştir.

Tablo 4.9. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar		Siyanotik	Asiyanotik	Total	p
enfeksiyon	yok	7	8	15	ad
	var	13	12	25	
ritm bozukluğu	yok	10	14	24	ad
	var	10	6	16	
akciğer komplikasyonu	yok	17	17	34	ad
	var	3	3	6	
PH kriz	yok	20	19	39	ad
	var	0	1	1	
nörolojik komplikasyon	yok	16	20	36	ad
	var	4	0	4	
SIRS	yok	19	19	38	ad
	var	1	1	2	
diafragma paralizi	yok	15	18	33	ad
	var	5	2	7	

'ad'p>0.05 ile simgelenmiştir.

4.3. Taburculuk Dönemi

Olgular hastaneden ayrılırken yapılan antropometrik ölçümlerden boy ve baş çevresi persentili, boy z skoru iki grup arasında farklı değildi. Ameliyat öncesi siyanotik grubun vücut ağırlığı ortalaması 6694 ± 2840 gr iken taburculukta 6908 ± 2823 gr idi. Asiyanotik grubun ameliyat öncesi vücut ağırlığı ortalaması 6103 ± 1853 gr iken taburculukta 6095 ± 1854 gr idi. Bununla beraber asiyanotik grupta vücut ağırlığı persentili, vücut ağırlığı z skoru, boya göre ağırlığın z skoru anlamlı düzeyde düşük, ideal ağırlığa göre olan malnütrisyon derecesi önemli derecede yüksek bulundu (Tablo 4.10.). Taburculukta malnütrisyonu olmayan 13 olgunun 12'si (% 92) siyanotik gruptan idi. İkinci derece malnütrisyonu olan 14 olgunun 13'ü (% 92) asiyanotik gruptan idi. Gomez sınıflamasına göre olan malnütrisyon derecesi yine asiyanotiklerde belirgin derecede yüksekti ($p < 0.05$). Gomeze göre 2. derece malnütre olan olguların % 76'sı (13/17), 3. derece malnütre olanların ise % 75'i (3/4) asiyanotik gruba dahil olgulardan oluşmaktaydı (Tablo 4.10.). Kalp hastalığı tipine göre olan 4 alt grupta vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persentilleri farksızken, boya göre ağırlığın persentili asiyanotik PH (+) olan grupta düşük bulundu. Bu gruptaki 12 hastanın 11'inin (% 91) boya göre ağırlığın persentili < 3 idi.

Waterlow sınıflamasına göre siyanotik hastaların % 42.1'i taburculukta normalken, asiyanotik olguların % 50'sinde kronik zeminde akut malnütrisyon mevcuttu (Tablo 4.11). Bu durum iki grup arasında anlamlı fark oluşmasına sebep olmakta idi.

Tablo 4.10. Taburculuk döneminde siyanotik ve asiyanotik grubun ideal ağırlığa, Gomez'e göre malnütrisyon derecelerinin ve vücut ağırlığı, boy, boya göre ağırlık z skorlarının karşılaştırılması

İA'ya göre Malnütrisyon	Siyanotik	Asiyanotik	P
1.derece	6 (% 31.5)	5 (% 26.3)	<0.05
2.derece	1 (% 5.3)	13 (% 68.4)	
3.derece	0	0	
Total malnütrisyon	7 (% 36.8)	19 (% 94.7)	
Malnütrisyon yok	12 (% 63.2)	1 (% 5.3)	
GOMEZ'e göre Malnütrisyon			
1.derece	6 (% 30)	3 (% 15)	<0.05
2.derece	4 (% 20)	13 (% 65)	
3.derece	1 (% 5)	3 (% 15)	
Total malnütrisyon	11 (% 55)	19 (% 95)	
Malnütrisyon yok	9 (% 45)	1 (% 5)	
Z skorları ortalamaları			
VA sds	-1.23±1.20	-2.51±0.84	<0.05
Boy sds	-0.97±1.46	-1.31±1.22	>0.05
Boya göre ağırlık sds	-0.76±1.31	-2.20±0.77	<0.05

Tablo 4.11. Taburculuk dönemi Waterlow'a göre malnütrisyon durumu

Taburculuk Malnütrisyon	Siyanotik	Asiyanotik	P
Akut Malnütrisyon	5 (% 26.3)	9 (% 45)	<0.05
Kronik Malnütrisyon	4 (% 21.1)	0	
Kronik zeminde akut malnütrisyon	2 (% 10.5)	10 (% 50)	
Normal	8 (% 42.1)	1 (% 5)	

4.4. Postoperatif birinci ay kontrolü

Olguların 1. ay kontrolündeki nütrisyonel değerlendirilmesinde boy ve baş çevresi, boy z skoru, boya göre ağırlık persentili ve boya göre ağırlık z skorunda iki grup arasında fark yokken vücut ağırlığı persentili, vücut ağırlığı z skoru asiyanotik grupta önemli derecede düşük bulundu (Tablo 4.12). Ameliyat öncesi siyanotik grubun vücut ağırlığı ortalaması 6694 ± 2840 gr iken ameliyat sonrası 1. ay kontrolünde 7022 ± 2847 gr idi. Asiyanotik grubun ameliyat öncesi vücut ağırlığı ortalaması 6103 ± 1853 gr iken 1. ay kontrolünde 6954 ± 1672 gr idi. Ameliyat öncesi ve taburculuk döneminde boya göre ağırlık z skoru asiyanotik grupta belirgin düşüken 1. ay kontrolünde bu parametrede gruplar arası fark kayboldu. Siyanotik grubun % 68'inin vücut ağırlığı $>3p$ iken asiyanotik grubun % 50'sinin vücut ağırlığı $<3p$ saptandı. Vücut ağırlığı $<3p$ olan olguların yarısından fazlasını asiyanotik PH (+)'lı hastalar oluşturmaktaydı. İki grubun ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecesi farklı değildi. Her iki grupta da 1. ayda ideal ağırlığa göre 3. derece malnütrisyonu olan yoktu, 2. derece malnütrisyonu olanların hepsi asiyanotik gruptan idi. Gomez malnütrisyon derecesi asiyanotik grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Siyanotik grubun % 44.4'ünde 1. ay kontrolünde malnütrisyon bulunmazken asiyanotik grubun % 95'i Gomez'e göre malnütre idi (Tablo 4.13). Gruplar arasında Waterlow'a göre anlamlı fark saptanmasa da siyanotik grupta % 31.6, asiyanotik grupta % 5 oranında büyümesi normal olgu vardı (Tablo 4.14).

Tablo 4.12. Olguların 1.ay kontrolündeki z skorları ortalamaları

1.ay	Siyanotik	Asiyanotik	p
VA sds	-1.04 ± 1.32	-1.98 ± 0.72	*
Boy sds	-0.56 ± 1.20	-1.16 ± 1.05	$p>0.05$
Boya göre ağırlık sds	-0.85 ± 1.13	-1.49 ± 1.08	$p>0.05$

* $p<0,05$

Tablo 4.13. Ameliyat sonrası 1. ay kontrolünde siyanotik ve asiyanotik grubun Gomez'e göre ve ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin karşılaştırılması

<i>İA'ya göre Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik (n=20)</i>	<i>Asiyanotik (n=20)</i>	<i>p</i>
1.derece	10 (% 55.6)	11 (% 57.9)	>0.05
2.derece	0	4 (% 21.1)	
3.derece	0	0	
Total malnütrisyon	10 (% 55.6)	16 (% 78.9)	
Malnutriyon yok	8 (% 44.4)	4 (% 21.1)	
<i>GOMEZ'e göre Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>p</i>
1.derece	9 (% 47.4)	10 (% 50)	<0.05
2.derece	2 (% 10.5)	9 (% 45)	
3.derece	1 (% 5.3)	0	
Total malnütrisyon	12 (% 63.2)	19 (% 95)	
Malnütrisyon yok	8 (% 44.4)	1 (% 5)	

Tablo 4.14. Birinci ay kontrolünde Waterlow'a göre malnütrisyon durumu

<i>Taburculuk Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>p</i>
<i>Akut malnütrisyon</i>	7 (% 36.8)	9 (% 45)	>0.05
<i>Kronik malnütrisyon</i>	3 (% 15.8)	3 (% 15)	
<i>Kronik zeminde akut malnütrisyon</i>	3 (% 15.8)	7 (% 35)	
<i>Normal</i>	6 (% 31.6)	1 (% 5)	

4.5. Postoperatif üçüncü ay kontrolü

Postoperatif 3. ayda grupların boy, baş çevresi persentilleri, boy z skoru arasında fark yoktu. Vücut ağırlığı persentili, vücut ağırlığı z skoru, boya göre ağırlık persentili ve z skoru asiyanotik grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.15). Boya göre ağırlık persentili 3'ün altında olan 6 hastanın hepsi asiyanotik gruptandı. Boya göre ağırlık z skoru her ne kadar iki grup arasında farklı olsa da zaman içindeki seyirlerine göre her iki

grubun da z skorları yükselme eğilimindeydi. İdeal ağırlığa, Gomez'e, Waterlow'a göre malnütrisyon dereceleri gruplar arasında farklı değildi ($p>0.05$). Siyanotik grupta ideal ağırlığa göre malnütrisyon oranı % 35 bulundu, olguların hepsi 1. derece malnütre idi. Asiyantotik grubun % 65'i (% 50'si 1.derece, % 15'i 2.derece olmak üzere) 3.ayda halen malnütre idi. Waterlow sınıflamasına göre siyanotik grubun % 50'si, asiyantotik grubun % 15'i normal büyüme gösterdi (Tablo 4.16.-4.17).

Tablo 4.15. Olguların 3.ay kontrolündeki z skorları ortalamaları

3.ay kontrolü	Siyanotik	Asiyantotik	p
VA sds	-0.98±1.14	-1.81±0.83	*
Boy sds	-0.69±1.24	-1±1.07	$p>0.05$
Boya göre ağırlık sds	-0.60±0.73	-1.41±0.97	*

* $p<0,05$

Tablo 4.16. Ameliyat sonrası 3.ayda siyanotik ve asiyantotik grupların ideal ağırlığa ve Gomez'e göre malnütrisyon derecelerinin karşılaştırılması

<i>İA'ya göre Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyantotik</i>	<i>p</i>
1.derece	7 (% 35)	10 (% 50)	>0.05
2.derece	0	3 (% 15)	
3.derece	0	0	
Total malnütrisyon	7 (% 35)	13 (% 65)	
Malnütrisyon yok	13 (% 65)	7 (% 35)	
<i>GOMEZ'e göre Malnütrisyon</i>			
1.derece	10 (% 50)	9 (% 45)	>0.05
2.derece	2 (% 10)	7 (% 35)	
3.derece	0	0	
Total malnütrisyon	12 (% 60)	16 (% 80)	
<i>Malnütrisyon yok</i>	8 (% 40)	4 (% 20)	

Tablo 4.17. Ameliyat sonrası 3.ayda Waterlow’a göre malnütrisyon durumu

<i>Taburculuk Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>P</i>
<i>Akut Malnütrisyon</i>	3 (% 15)	9 (% 45)	>0.05
<i>Kronik malnütrisyon</i>	3 (% 15)	3 (% 15)	
<i>Kronik zeminde akut malnütrisyon</i>	4 (% 20)	5 (% 25)	
<i>Normal</i>	10 (% 50)	3 (% 15)	

Olguların 3. ayda ideal ağırlıklarına göre malnütrisyon durumuna bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kalp hastalığı tipine göre düzenlenen alt gruplarda asiyanotik PH (+) olan olguların % 83’ünün postoperatif 3 ayda yaşitlarını yakalayamadığını saptadık (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Postoperatif 3. ayda ideal ağırlığa göre alt grupların malnütrisyon durumu

Postop 3. ay malnütrisyon	Var	Yok	Total
Siyanotik+PH (+)	1	4	5
Siyanotik+PH (-)	6	9	15
Asiyanotik+PH (+)	10	2	12
Asiyanotik+PH (-)	3	5	8
Total	20	20	40

Ameliyat sonrası 3. ay kontrolünde siyanotik grupta IGF-1 ortalaması 70.2±36.3 ng/ml, asiyanotik grupta 54.17±21.5 ng/ml saptandı (p>0.05). IGFBP-3 ortalaması ise siyanotik grubun 2.72±1.17 ug/ml, asiyanotik grubun 2.24±0.86 ug/ml idi, iki grup arasında önemli fark yoktu. Kızların IGF-1 ortalaması 82.12±37.90 ng/ml olup erkeklerden 51.91±19.84 daha yüksekti (p<0.05). IGFBP-3 düzeylerinde cinsiyet farkı belirgin değildi.

4.6. Postoperatif birinci yıl kontrolü

Bir yıl süren izlem sonunda siyanotik ve asiyanotik olgular arasında vücut ağırlığı, baş çevresi persentilleri, vücut ağırlığı ve boya göre ağırlık z skoru arasında fark saptanmadı. Boy persentili ve boy z skoru ise asiyanotik grupta daha düşük bulundu

($p < 0.05$) (Tablo 4.19). Bu farkı oluşturan neden asiyanotik hastaların 3. ay-1. yıl arasında boy z skorlarının artmamasıdır. Her iki grubun vücut ağırlığı, boy, boya göre ağırlık z skorları ortalamasının 1 yıllık değişimi Tablo 4.20’de görülmektedir. Ameliyat öncesi gibi 1. yıl kontrolünde de boyu $< 3p$ olan 6 olgunun 4’ü (% 66) asiyanotik gruptan idi. Bu bize düzeltici kalp ameliyatı sonrası kronik malnütrisyonun daha güç düzeldiğini göstermektedir. İki gruptaki olguların ideal ağırlığa, Gomez’e, Waterlow’a göre malnütrisyon dereceleri arasında fark saptanmadı (Tablo 4.21).

Tablo 05.19. Olguların 1.yıl kontrolündeki z skorları ortalamaları

1.yıl kontrolü	Siyanotik	Asiyanotik	p
VA sds	-0.43±1.35	-0.95±1.22	$p > 0.05$
Boy sds	-0.05±1.10	-1±1	*
Boya göre ağırlık sds	-0.39±1.16	-0.43±1.13	$p > 0.05$

* $p < 0,05$

Tablo 4.20. Olguların 1 yıllık z skoru izlemi

Siyanotik	Preop	Taburculuk	Postop 1.ay	Postop 3.ay	Postop 1.yıl
VA sds	-0.99	-1.23	-1.04	-0.98	-0.43
Boy sds	-0.52	-0.97	-0.56	-0.69	-0.05
Boya göre ağırlık sds	-0.98	-0.76	-0.85	-0.60	-0.39
Asiyanotik					
VA sds	-2.39	-2.5	-1.98	-1.81	-0.95
Boy sds	-1.19	-1.31	-1.16	-1	-1
Boya göre ağırlık sds	-2.16	-2.2	-1.49	-1.41	-0.43

Tablo 4.21. Ameliyat sonrası 1. yılda siyanotik ve asiyanotik olguların ideal ağırlık, GOMEZ ve Waterlow'a göre malnütrisyon derecelerinin karşılaştırılması

<i>İA'ya göre Malnütrisyon</i>	<i>Siyanotik</i>	<i>Asiyanotik</i>	<i>p</i>
1.derece	5 (% 25)	3 (% 15)	>0.05
2.derece	0	1 (% 5)	
3.derece	0	0	
Total malnütrisyon	5 (% 25)	4 (% 20)	
Malnütrisyon yok	15 (% 75)	16 (% 80)	
<i>GOMEZ'e göre Malnütrisyon</i>			
1.derece	8 (% 40)	10 (% 50)	>0.05
2.derece	0	2 (% 10)	
3.derece	0	0	
Total malnütrisyon	8 (% 40)	12 (% 60)	
Malnütrisyon yok	12 (% 60)	8 (% 40)	
<i>Waterlow'a göre Malnütrisyon</i>			
Akut Malnütrisyon	4 (% 20)	2 (% 10)	>0.05
Kronik malnütrisyon	1 (% 5)	5 (% 25)	
Kronik zeminde akut malnütrisyon	1 (% 5)	4 (% 20)	
<i>Normal</i>	14 (% 70)	9 (% 45)	

Olguların ameliyat sonrası 1.yılda serum IGF-1 düzeyi ortalaması siyanotik grupta 66.2 ±38.5 ng/ml, asiyanotik grupta 60.32±38.3 ng/mlsaptandı, iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. 1 yıllık izlemde serum düzeylerindeki değişim Tablo 4.22. ve 4.23.'dadır.

Tablo 4.22. Siyanotik grubun 1 yıllık izlemde IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri

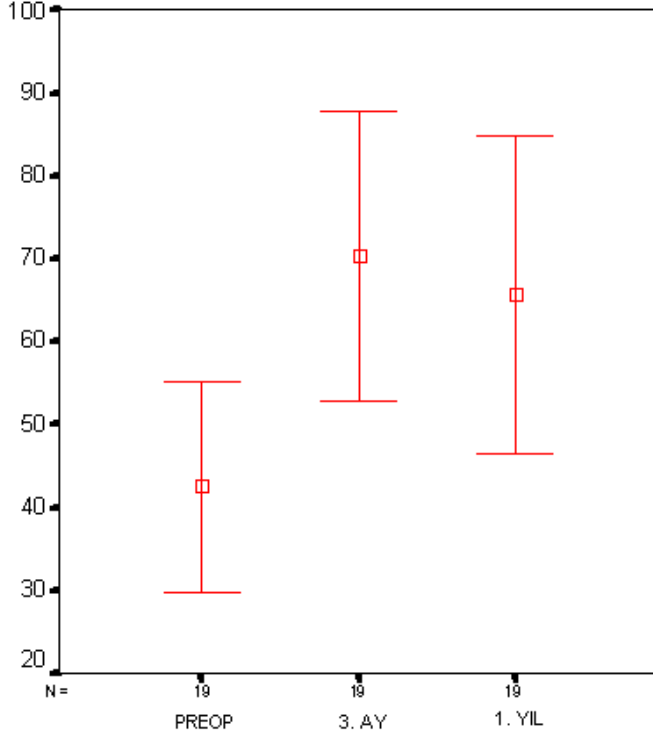
IGF-1 (ng/ml)	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Preop	15,00	120,00	43,1450	25,94164
Postop 3.ay	25,00	165,00	70,2053	36,30887
Postop 1.yıl	25,00	189,00	66,2050	38,59050
IGFBP3 (ug/ml)				
Preop.	,79	5,00	2,0365	1,17803
Postop 3.ay.	1,50	6,00	2,7237	1,17621
Postop 1.yıl	1,28	4,13	2,6685	,77920

Tablo 4.23. Asiyantotik grubun 1 yıllık izlemde IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri

IGF-1 (ng/ml)	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Preop	25,00	50,00	32,8500	7,87417
Postop 3.ay	25,20	112,00	54,1750	21,57140
Postop 1.yıl	25,00	150,00	60,3250	38,30020
IGFBP3 (ug/ml)				
Preop.	,50	3,60	1,8065	,95067
Postop 3.ay.	1,18	4,20	2,2480	,86653
Postop 1.yıl	,92	5,00	2,2910	,82812

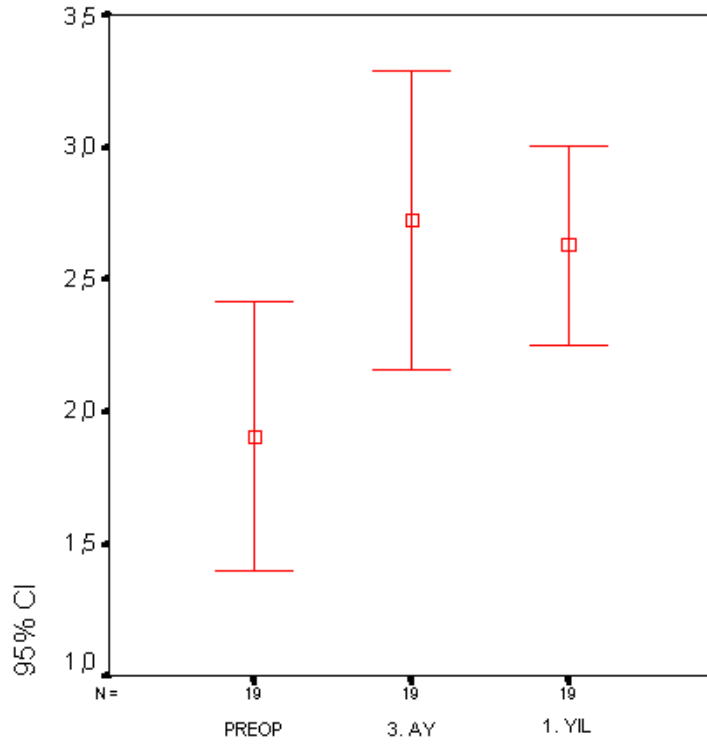
GRUPLARA GÖRE YILLIK SEYİR

A.SİYANOTİK GRUP



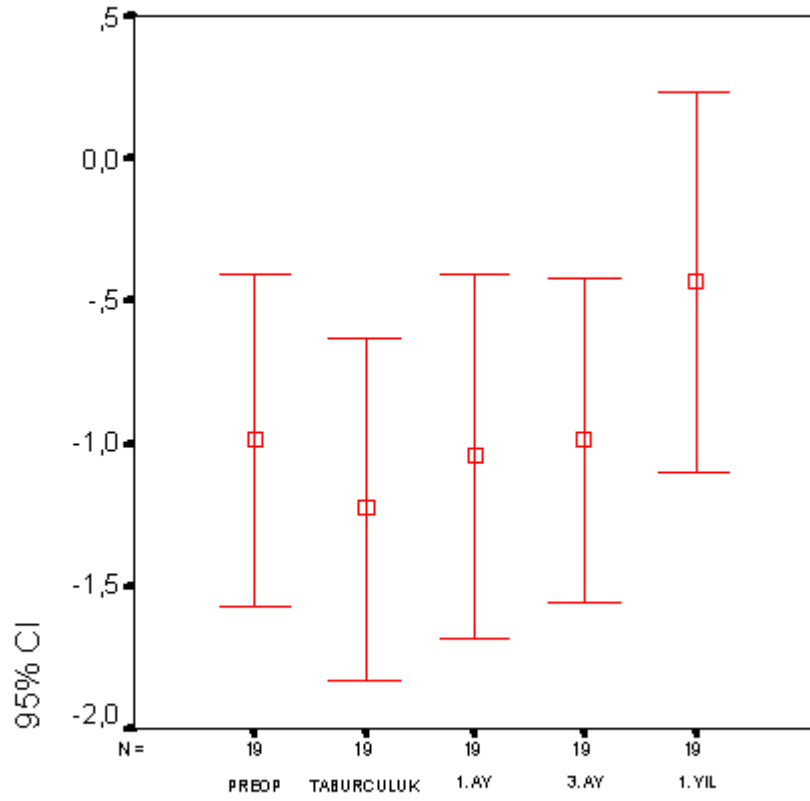
Şekil 4.1. Siyanotik grubun IGF-1 düzeylerinin 1 yıllık seyri

Siyanotik gruptaki 20 olgunun IGF-1 düzeylerinin 1 yıllık seyrine bakıldığında 3.aydaki ve 1.yıldaki değerlerin preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.032).



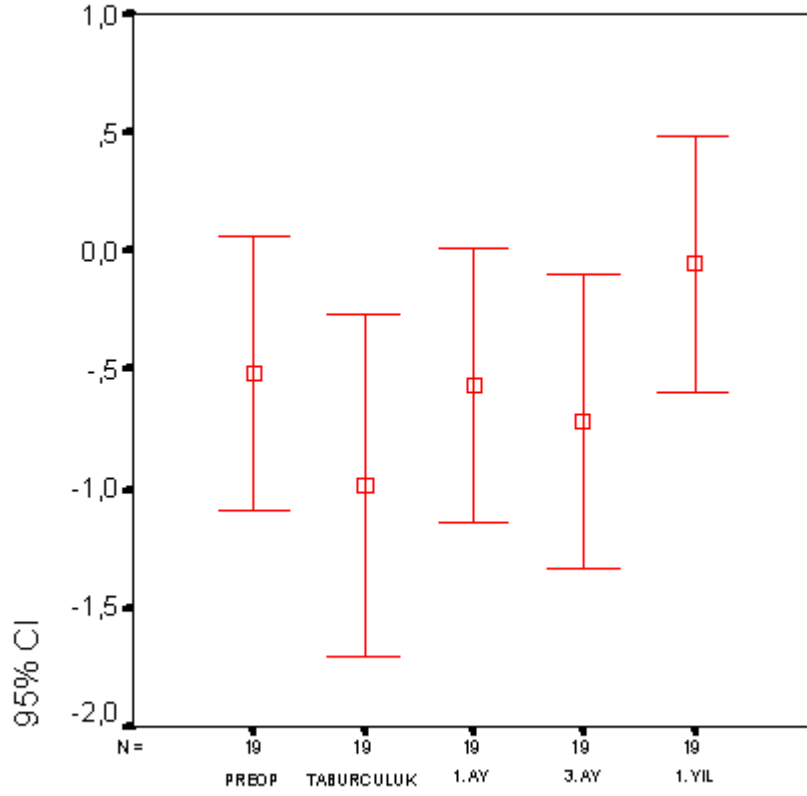
Şekil 4.2. Siyanotik grubun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyri

Siyanotik gruptaki 20 olgunun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyrine bakıldığında 3.aydaki ve 1.yıldaki değerlerin preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.008$).



Şekil 4.3. Siyanotik grubun VA z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri

Siyanotik gruptaki olguların 1 yıllık vücut ağırlığı z skoru değişimi incelendiğinde 1.yılda bu değer önceki ölçümlere göre yüksek bulunmuştur (p=0.021).



Şekil 4.4. Siyanotik grubun boy z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri

Siyanotik gruptaki olguların 1 yıllık izleminde boy z skoru değişimi grafikte görülmektedir. Ameliyat sonrası 1.yılda boy z skorunda anlamlı yükselik saptanmıştır ($p=0.000$).

Tablo 4.24. Siyanotik olguların ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin 1 yıllık seyri

Malnütrisyon	Preop.	Taburculuk	Postop. 1.ay	Postop.3.ay	Postop. 1.yıl
1.derece	9 (% 50)	6 (% 31.5)	10 (% 55.6)	7 (% 35)	5 (% 25)
2.derece	2 (% 11.1)	1 (% 5.3)	0	0	0
3. derece	0	0	0	0	0
Malnütrisyon var	11 (% 61.1)	7 (% 36.8)	10 (% 55.6)	7 (% 35)	5 (% 25)
Malnütrisyon yok	7 (% 38.9)	12 (% 63.2)	8 (% 44.4)	13 (% 65)	15 (% 75)

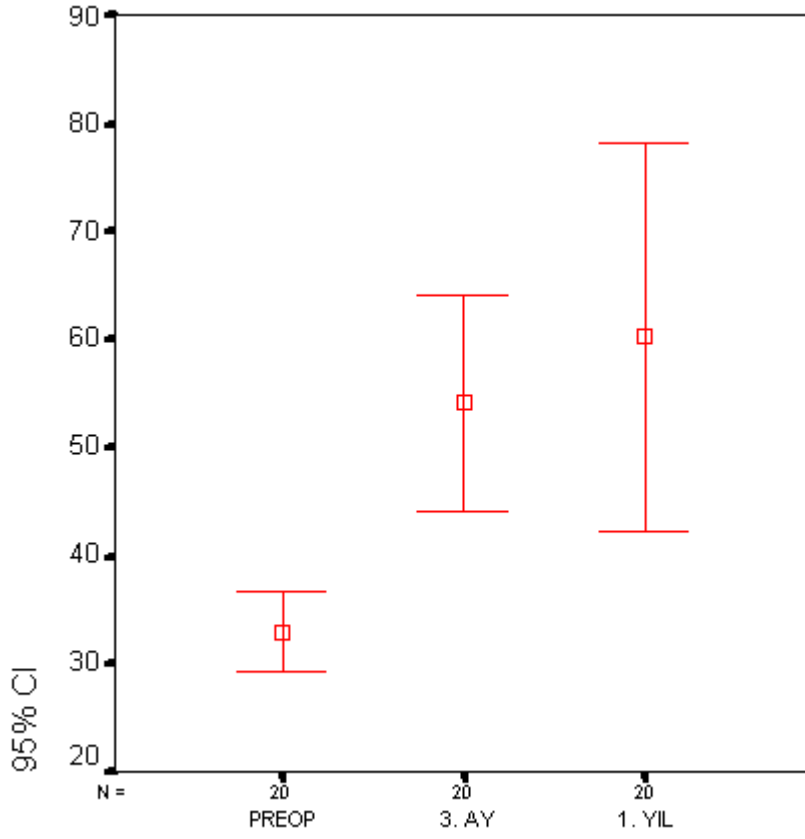
Siyanotik olguların ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin 1 yıllık seyri Tablo 05.24.'de belirtilmiştir. Siyanotik grupta ameliyat öncesi 3. derece malnütrisyonu olan vakanın olmadığını, 2/20'de 2. derece malnütrisyon olduğunu belirledik. Siyanotik olgular daha çok hafif malnütrisyon kliniği göstermektedirler. Bu hastaların 1 yıllık malnütrisyon izlemine bakıldığında postoperatif yaklaşık 3 ay hastanede kaldıkları için postoperatif 1. ayda malnütrisyonun oranının arttığını, taburculukta azaldığını belirledik. Sonuç olarak ameliyat öncesi % 61.1 olan malnütrisyon sıklığı 1. yılda % 25'e düşmüştür.

Tablo 4.25. Siyanotik olguların Waterlow'a göre 1 yıllık seyri

	Preop.	Taburculuk	Postop. 1.ay	Postop. 3.ay	Postop. 1.yıl
Akut Malnütrisyon	9 (% 47.4)	5 (% 26.3)	7 (% 36.8)	3 (% 15)	4 (% 20)
Kronik malnütrisyon	1 (% 5.3)	4 (% 21.1)	3 (% 15.8)	3 (% 15)	1 (% 5)
Kronik zeminde akut malnütrisyon	3 (% 15.8)	2 (% 10.5)	3 (% 15.8)	4 (% 20)	1 (% 5)
Normal	6 (% 31.5)	8 (% 42.1)	6 (% 31.6)	10 (% 50)	14 (% 70)

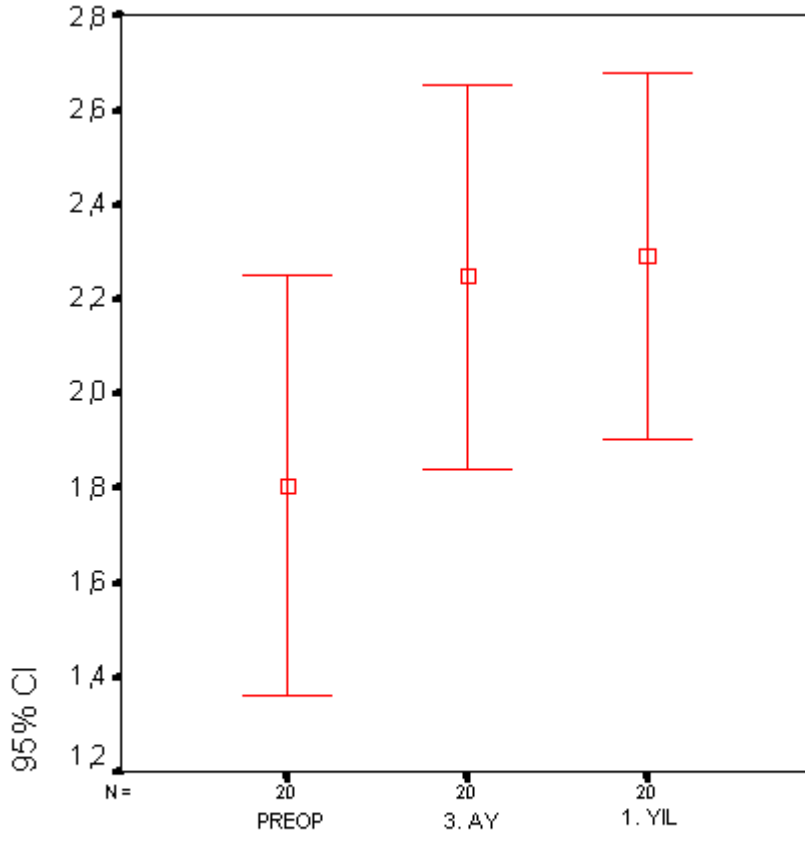
Siyanotik olguların Waterlow'a göre 1 yıllık seyri Tablo 05.25.'de gösterilmiştir. Siyanotik olguların ameliyat öncesi % 47.4 olan akut malnütrisyon sıklığı 1. yılın sonunda % 20'ye gerilerken nütrisyonel düzelmelerin erken dönemde, taburculuktan itibaren olması dikkat çekicidir. Postoperatif 1. ay orandaki artış hastanede uzun süre kalmaları ile ilişkilendirilmiştir. Kronik zeminde akut malnütrisyonun ilk 3 ay artması postoperatif komplikasyonlara bağlı olarak gelişmiştir. Sonuç olarak normal çocuk sayısı 1 yılda 6'dan 14'e yükselmiştir.

B. ASİYANOTİK GRUP



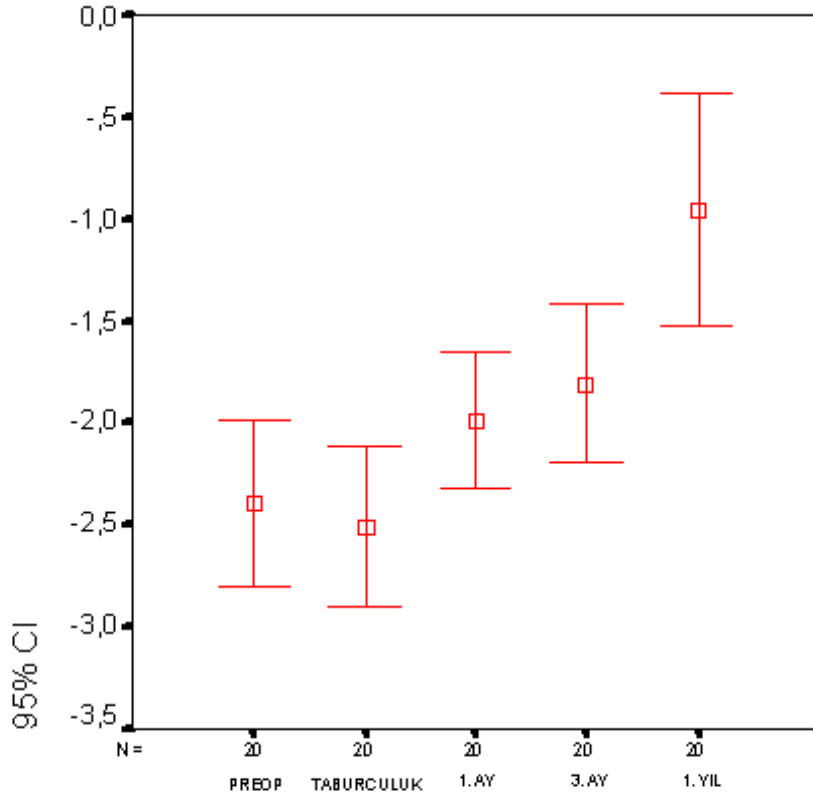
Şekil 4.5. Asiyantok grubun IGF-1 düzeylerinin 1 yıllık seyri

Asiyantok gruptaki 20 olgunun IGF-1 düzeylerinin 1 yıllık seyrine bakıldığında 3.aydaki ve 1.yıldaki değerlerin preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.003).



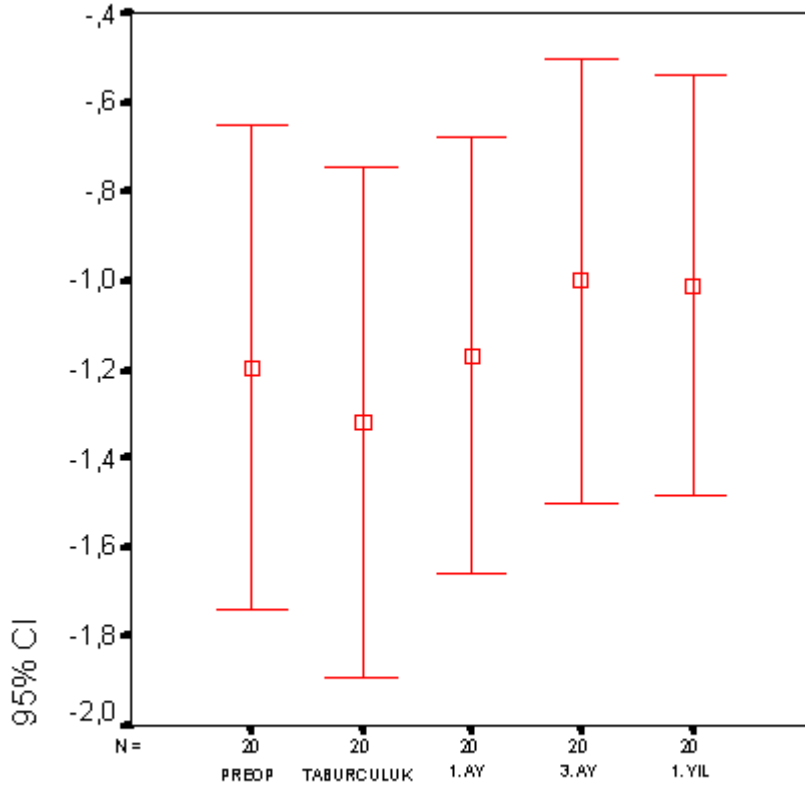
Şekil 4.6. Asiyanotik grubun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyri

Asiyanotik gruptaki 20 olgunun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyrine bakıldığında 3.aydaki ve 1.yıldaki değerlerin birbirine yakın olduğu ve preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.022).



Şelik 4.7 Asiyanotik grubun VA z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri

Asiyanotik gruptaki olguların 1 yıllık vücut ağırlığı z skoru değişimi incelendiğinde 1.yılda bu değer in önceki ölçümlere göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.000$).



Şekil 4.8. Asiyanotik grubun boy z skoru ortalamasının 1 yıllık seyri

Asiyanotik gruptaki olguların 1 yıllık izleminde boy z skoru değişimi grafikte görülmektedir. Ameliyat sonrası 3.ayda ve 1.yılda boy z skorunda yükseklik saptanmıştır (p=0.058).

Tablo 4.26 Asiyanotik olguların ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin 1 yıllık seyri

Malnütrisyon	Preop	Taburculuk	Postop 1.ay	Postop 3.ay	Postop 1.yıl
1.derece	7 (% 36.8)	5 (% 26.3)	11 (% 57.9)	10 (% 50)	3 (% 15)
2.derece	10 (% 52.6)	13 (% 68.4)	4 (% 21.1)	3 (% 15)	1 (% 5)
3. derece	1 (% 5.3)	0	0	0	0
Malnütrisyon var	19 (% 94.7)	19 (% 94.7)	16 (% 78.9)	13 (% 65)	4 (% 20)
Malnütrisyon yok	1 (% 5.3)	1 (% 5.3)	4 (% 21.1)	7 (% 35)	16 (% 80)

Asiyanotik olguların ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecelerinin 1 yıllık seyri Tablo 4.26'de belirtilmiştir. Asiyanotik olguların ameliyat öncesi daha çok hafif-orta

derecede malnütre oldukları, 1 yıllık izlem süresince 2. derece malnütre olguların iyileşirken önce 1. dereceye gerilemeleri sebebiyle 3. ayda 1. derece malnütre vakaların arttığını gözlemledik. Sonuç olarak asiyanotik grupta % 94.7 olan malnütrisyon sıklığı 1.yılın sonunda % 20'ye gerilemiştir.

Tablo 4.27. Asiyanotik olguların Waterlow'a göre 1 yıllık seyri

Malnütrisyon	Preop.	Taburculuk	Postop. 1.ay	Postop. 3.ay	Postop. 1.yıl
Akut Malnütrisyon	9 (% 45)	9 (% 45)	9 (% 45)	9 (% 45)	2 (% 10)
Kronik malnütrisyon	0	0	3 (% 15)	3 (% 15)	5 (% 25)
Kronik zeminde akut malnütrisyon	10 (% 50)	10 (% 50)	7 (% 35)	5 (% 25)	4 (% 20)
Normal	1 (% 5)	1 (% 5)	1 (% 5)	3 (% 15)	9 (% 45)

Asiyanotik olguların Waterlow'a göre 1 yıllık seyri Tablo 4.27'de gösterilmiştir. Asiyanotik grupta akut malnütrisyon sıklığı 1 yılda % 45'den % 10'a gerilerken normal hasta sayısı 1'den 9'a yükselmiştir. Ameliyat öncesi kronik malnütre vaka yokken postoperatif 1. ayda 3 vakanın olması, kronik zeminde akut malnütrisyonu olanların akut malnütrisyonunun düzelerek bu sayıyı arttırması ile açıklanabilir.

4.7. Malnütrisyon Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki kırk olgudan dokuzu bir yılın sonunda malnütre idi. Olguların birinci yılda ideal ağırlıklarına göre malnütrisyon durumu siyanotik-asiyanotik gruplar arasında farklı değildi. Alt gruplardan asiyanotik+PH (-) hasta grubunun hepsi ameliyat sonrası 1. yılda yaşitlarını yakalarken, asiyanotik+PH (+) olan grubun 2/3'ü halen malnütre idi. Pulmoner hipertansiyon siyanotik grupta da belirleyici bir faktördü; PH (+) olanların % 40'ı, PH (-) olanların % 86'sının malnütrisyonunun düzeldiği görüldü.

Birinci yıl sonunda malnütrisyonun düzelmesini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde cinsiyetin önemli olduğu ($p<0.05$), kız olguların % 42'sinin, erkek olguların % 11'inin malnütrisyonunun düzelmediği belirlendi. Ameliyat öncesi kalp hastalığının şiddetinin belirleyici olmadığı saptandı. Ağır kalp hastalığı olan 28 olgunun 21'inin (% 75) malnütrisyonu düzeldi. Bununla beraber pulmoner hipertansiyonun 1. yıldaki malnütrisyonu etkileyen önemli bir faktör olduğunu tespit ettik. Anne sütü, ek gıda alımı, sosyoekonomik düzey, anne eğitim durumu, ameliyat öncesi sık enfeksiyon,

hastaneye yatış, kalp yetmezliği kliniği, ameliyat öncesi vücut ağırlığı, vücut ağırlığı persentili, vücut ağırlığı z skoru, Gomez, Waterlow, postoperatif komplikasyonlar, rezidüel defekt, postoperatif 3. ay malnütrisyon durumu 1. yıl malnütrisyonun düzelmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Postoperatif 3. aydaki vücut ağırlığı, persentili, z skoru ve Gomez değerinin de 1. yıl malnütrisyon durumu için önemli belirleyiciler olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Kronik malnütrisyon ameliyat sonrası sürüyorsa birinci yılda büyüme beklenen hıza erişememektedir (Tablo 4.28). Mann Whitney U testi sadece siyanotik gruba uygulandığında olguların malnütrisyonundan çıkmalarını etkileyen herhangi bir faktör saptanmadı. Mann Whitney U testi sadece asiyanotik gruba uygulandığında olguların malnütrisyonunun düzelmesinde taburculuk vücut ağırlığı ve z skoru belirleyici idi.

Ameliyat öncesi malnütre olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları (36.22 ± 15.51 ng/ml ve 1.85 ± 1.04 ug/ml) malnütre olmayanlara göre (48.65 ± 30.66 ng/ml ve 2.19 ± 1.06 ug/ml) daha düşüktü ($p>0.05$). Benzer şekilde ameliyattan üç ay sonrasında da malnütre olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları (55.01 ± 26.54 ng/ml ve 2.19 ± 0.86 ug/ml) malnütrisyonu olmayanlara göre (69.32 ± 33.07 ng/ml ve 2.78 ± 1.14 ug/ml) daha düşüktü ancak sadece IGFBP-3'te anlamlı fark vardı.

Ameliyattan 1 yıl sonra malnütre olan ve olmayan olguların preoperatif, postoperatif 3.ay ve 1.yıldaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri Tablo 4.29'da gösterilmiştir.

Tablo 4.28. 1. yıl sonunda malnütrisyonun düzelmesini etkileyen faktörler

	p<0.05	p>0.05
Preoperatif	Cinsiyet, PH	Doğum ağırlığı, yaş, kalp hst şiddeti, anne sütü, ek gıda, sosyoekonomik düzey, anne eğitim durumu, sık enfeksiyon, hastaneye yatış, kalp yetmezliği, vücut ağırlığı, VA persentili, VA sds, boy, boy persentili, boy sds, Saturasyon, EF, Akımlar oranı, PVRI, Gomez, Waterlow, IGF-1, IGFBP-3
Perioperatif		Taburculuk VA, Boy persentil ve sds'leri, komplikasyonlar, rezidüel defekt
Postoperatif 1.ay	-	VA, VA persentili, sds, Gomez, Waterlow
Postoperatif 3.ay	Vücut ağırlığı, persentili, z skoru, Gomez	Boy persentili ve sds'si, Boya göre ağırlık persentili ve sds'si, IGF-1, IGFBP-3, Waterlow

Tablo 04.29. Ameliyattan 1 yıl sonra malnütrisyonu olan ve olmayanların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

	<i>Malnütre Olan</i> <i>n=9</i>	<i>Malnütre Olmayan</i> <i>n=31</i>	<i>p</i>
<i>Preop IGF-1(ng/ml)</i>	38.8±19.9	37.7±19.8	ad
<i>Preop IGFBP-3 (ug/ml)</i>	2.1±1.4	1.8±0.95	ad
<i>Postop 3.ay IGF-1 (ng/ml)</i>	66.4±40	60.6±27.5	ad
<i>Postop 3.ay IGFBP-3 (ug/ml)</i>	2.5±1.37	2.4±0.94	ad
<i>Postop 1.yıl IGF-1 (ng/ml)</i>	69.2±57.2	61.5±31.5	ad
<i>Postop 1.yıl IGFBP-3 (ug/ml)</i>	2.64±0.75	2.43±0.83	ad

Ameliyattan 1 yıl sonra olguların malnütre olan ve olmayanlarının preoperatif, postoperatif 3.ay ve 1.yıldaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.29). Olguların diğer ortalama değerleri Tablo 4.30’de belirtilmiştir.

Tablo 4.30. Bir yılın sonunda malnütre olan ve olmayan olguların ortalama değerleri

	Postop 1. yıl malnütre olan n=9	Postop 1. yıl malnütre olmayan n=31	p
Doğum ağırlığı (gr)	3034±652	3057±570	ad
Preop VA (gr)	1745±581	2474±444	ad
Boya göre ağırlık persentili.	21.9±37	10.7±18.9	ad
Boya göre ağırlık z skoru	-1.4±1.67	-1.6±1.02	ad
Preop İA%	88.07±19.04	84.72±9.5	ad
Preop Gomez	78.6±17.6	79.8±14.4	ad
Tab VA (gr)	5165±1896	6890±2407	ad
Tab boya göre ağırlık persentili	5.90±8.4	18.2±26.5	ad
Tab boya göre ağırlık z skoru	-1.9±0.79	-1.34±1.37	ad
Tab İA%	80.4±6.35	88.07±14.05	ad
Tab Gomez	70.7±11.1	79.08±14.8	ad
Postop 1.ay VA (gr)	5805±2025	7342±2273	ad
Postop 1.ay boya göre ağırlık persentili.	8.05±6.04	23.2±28.26	ad
Postop 1.ay boya göre ağırlık z skoru	-1.55±0.53	-1.08±1.25	ad
Postop 1.ay İA %	84.4±4.49	90.9±11.9	ad
Postop 1.ay Gomez	76.8±8.18	83.4±15.29	ad
Postop 3.ay VA (gr)	6476±1961	8274±1914	0.021
Postop 3.ay boya göre ağırlık persentili	14.2±11.94	25.5±24.4	ad
Postop 3.ay boya göre ağırlık z skoru	-1.25±0.63	-0.93±1.01	ad
Postop 3.ay İA%	87.67±6.29	92.14±8.87	ad
Postop 3.ay Gomez	75.7±8.44	86.6±12.71	0.02

ad= p>0.05

Tablo 4.31. Çalışma sonunda ideal ağırlığına göre malnütre olan olguların özellikleri

Olgular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	ÇG
Etken faktörler										
Cinsiyet	E	K	K	K	K	E	K	E	K	
Grup	AS	AS	AS	AS	S	S	S	S	S	
PH	+	+	+	+	+	+	-	-	+	
Kalp hst şiddeti	ağır	ağır	ağır	ağır	ağır	ağır	hafif	orta	ağır	
Gestasyonel haftası (<37 hf)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Anne eğitimi (< ilkököl)	+	+	+	-	+	+	-	+	-	52.5
Düşük ekonomik düzey (<Asgari ücret)			+		+	+				27.5
AS yaşına uygun olmayan				+		+			+	27.5
Ağır enfeksiyon sayısı >2	+	+	-	-	+	+	+	+	+	62.5
Hospitalizasyon öyküsü	+	+	-	+	-	+	-	-	-	52.5
Diüretik kullanımı (>3 ay)	+	+	+	+	+	-	-	+	+	67.5
Pre-op VA (<3p)	+	+	+	-	+	-	-	-	+	50
Pre-op akut malnüt.	+	+	+	+	-	+	+	-	-	78.4
Taburculuk akut malnüt.	+	+	+	+	-	+	+	+	-	65.8
Post-op 1.ay akut malnüt.	+	+	+	+	+	+	+	+	-	67.6
Post-op 3.ay akut malnüt.	+	+	+	+	-	+	-	+	-	50
Post-op 1.yıl akut malnüt.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	22.5
Pre-op kr. malnüt.	-	+	+	+	-	+	-	-	-	35.9
Taburculuk kr. malnüt.	-	+	+	+	-	+	-	-	-	41.1
Post-op 1.ay kr. malnüt.	-	+	+	+	-	+	-	-	+	41
Post-op 3.ay kr. malnüt.	-	-	+	+	+	+	-	+	+	37.5
Postop 1.yıl kr. malnüt.	-	+	-	+	-	-	-	+	-	27.5
Rezidüel defekt	-	+	+	-	+	-	+	+	+	17.5
Preop IGF-1	35	25	33.2	48.3	15	30	85	44	33	
Postop 3.ay IGF-1	49.3	38.3	63.5	44	76.5	51	165	33.9	76.1	
Postop 1.yıl IGF-1	32.8	51	25	40	135	86.5	189	33.8	30.2	
Preop IGFBP-3	3.2	0.72	1.45	3.4	1.1	1.3	5	1.20	2.2	
Postop 3.ay IGFBP-3	3	1.48	2	1.99	2.5	2.2	6	1.5	2.19	
Postop 1.yıl IGFBP-3	2.16	2.18	2.67	2.35	3.71	2.35	4.13	1.9	2.33	

ÇG:çalışma grubu

Ameliyat sonrası 1 yıllık izlem sonunda malnütre olan 9 olgunun bireysel özellikleri incelendi (Tablo 4.31). Olguların 5'i (% 55.6) siyanotik, 4'ü (% 44.4) asiyanotik gruptan olup 6'sı (% 66.7) kız, 3'ü (% 33.3) erkekti. Malnütrisyonu etkileyebilecek kalp

hastalığı tipinde belirleyici olan pulmoner hipertansiyon, olguların % 77'sinde vardı. Kalp hastalığı şiddeti 9 olgunun 7'sinde ağırdı. Ameliyat öncesi 5/9 olgunun vücut ağırlığı <3 p olup olguların % 75'i ideal ağırlıklarına göre malnütre idi. Tüm çalışma grubunda asgari ücret altında aylık geliri olan ailelerin oranı % 27.5 iken 9 olguluk grupta sosyoekonomik düzey daha düşük (% 33.3) bulundu. Çalışma grubunda % 17,5 oranında saptanan rezidüel defekt sıklığı, dokuz olgu için % 66.7 idi. Klinik önemi olan rezidüel defektler hem ilaç kullanım süresini uzatmakta hem yeniden ameliyat gerektirebilmektedir. Akut ve kronik malnütrisyonun hem ameliyat öncesi hem de sonrası bu grupta çalışma grubuna göre daha sık görüldüğü dikkati çekiyordu. Malnütrisyonu neden olabilecek diğer faktörler tabloda belirtilmiştir.

4.8. Büyüme Yakalaması

Bir yıllık izlem sonunda vücut ağırlığı z skoru <-2SD olanlar büyüme yakalaması yapamayanlar olarak değerlendirildi. Kırk olgunun altısı ameliyat sonrası birinci yılda büyüme yakalaması yapamamıştı. Altı olgunun dördünde hem akut hem de kronik malnütrisyon vardı. Bununla beraber 4/6'da PH vardı. Büyüme yakalamayı etkileyen faktörler şöyle sıralandı;

1. Yaş: büyüme yakalaması yapamayan olguların yaşının daha küçük olduğu belirlenmiştir.
2. Cinsiyet: Büyüme yakalayanlar arasında erkekler çoğunlukta idi.
3. Preoperatif: vücut ağırlığı, boy, baş çevresi düşük olanlar, ameliyattan 1 yıl sonra bile normal değerlere ulaşamamaktadırlar (p<0.05).
4. Taburculuk: vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve gomez değeri büyüme yakalaması yapamayanlarda anlamlı düşük bulunmuştur.
5. Birinci ay: vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve gomez değeri düşük olanlar ameliyat sonrası 1.yılda yaşitlarını yakalayamamaktadırlar (p<0.05).
6. Üçüncü ay: vücut ağırlığı, persentili, z skoru, boy, persentili, z skoru, baş çevresi ve gomez değerleri de bir yılın sonunda büyüme yakalaması yapamayanlarda düşük bulundu. Gomez'e göre malnütrisyon derecesi de belirleyici bir faktördü.

Doğum ağırlığı, yaş, kalp hastalığının tipi, şiddeti, anne sütü alımı, ek gıdaya geçiş zamanı, sosyoekonomik düzey, anne eğitim durumu, ameliyat öncesi sık enfeksiyon, hastaneye yatış öyküsü, kalp yetmezliği, saturasyon, EF, Akımlar oranı, PVRI,

komplasyonlar ve rezidüel defekt varlığının büyüme yakalamasını etkilemediğini saptadık.

Hipoksi, IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin büyüme yakalaması ile ilişkisi saptanmadı. Büyüme yakalayamayan olguların IGF-1 düzeyleri yakalayan gruba göre daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. IGFBP3 düzeyleri de iki grupta farklı değildi (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Ameliyattan 1 yıl sonra büyüme yakalayan ve yakalayamayan grubun ortalama IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

	<i>Büyüme yakalayan</i> <i>n=34</i>	<i>Büyüme yakalayamayan</i> <i>n=6</i>	<i>p</i>
<i>Preop IGF-1</i>	38,62±20,69	34,43±12,67	ad
<i>Preop IGFBP-3</i>	1,92±1,04	1,91±1,25	ad
<i>Postop 3.ay IGF-1</i>	64,05±32,03	50,61±16,25	ad
<i>Postop 3.ay IGFBP-3</i>	2,51±1,06	2,26±0,97	ad
<i>Postop 1.yıl IGF-1</i>	64,91±37,9	53,93±40,6	ad
<i>Postop 1.yıl IGFBP-3</i>	2,45±0,85	2,61±0,63	ad

5. TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği iyi tanımlanmış bir durumdur. 1980 öncesi yapılan tanımlayıcı çalışmalar bu çocukların büyüme geriliği ile doğduğunu, bu durumun süt çocukluğu ve çocukluk döneminden ameliyata kadar sürdüğünü göstermiştir. Büyüme geriliği, postoperatif dönemde morbidite riskini arttırmakta, iyileşme sürecini uzatmaktadır. Ayrıca ciddi büyüme geriliği, ameliyat sonrası büyüme yakalamasını da sınırlandırmaktadır (86).

5.1. Doğumsal Kalp Hastalığı ve Doğum ağırlığı

The Baltimore-Washington Infant Study bu ilişkiyi en güzel gösteren geniş popülasyonlu vaka kontrol çalışmasıdır (87). Bu çalışmada BAT'lı hastaların doğum kilosunun normal olduğu, doğum kilosu en düşük bebeklerin de TOF'lu, atriyoventriküler septal defektli, geniş VSD'li ve hipoplastik sol kalp sendromu olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışma Jacob ve ark. (88) tarafından 454 Çinli DKH olan süt çocuğunda yapılmıştır. Siyanotik ve asiyanotik hastaların doğum kiloları arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Bununla beraber en düşük doğum ağırlıklı bebeklerin atriyal ve ventriküler septal defekti, TOF'u ve tek ventrikül fizyolojisi olan olgular olduğu belirlenmiştir. Bu iki çalışma farklı kültürel, sosyoekonomik koşulları olan ülkelerde yapılmış olmasına rağmen benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Doğumsal kalp hastalığı olan 40 olgudan oluşan çalışmamızda doğum kilolarında siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında fark saptanmadı. Siyanotik olguların ortalama doğum ağırlığı 3056 gr (min-max 2100-4300 gr), asiyanotik olguların ortalama doğum ağırlığı 3047 gr (min-max 2000-4500 gr) olarak belirlendi. Ayrıca her iki grupta da ≤ 2500 gr doğan beş olgu vardı. Hipoplastik sol kalp sendromunda asendan aorta akımı ile ilişkili olarak olgular düşük doğum ağırlığına sahiptir (87). Bizim çalışmamızda prenatal büyüme ve gelişmeyi etkileyebilecek hipoplastik sol kalp sendromu veya sendromik olgular olmadığı için büyüme geriliğinin daha çok postnatal gelişen bir sorun olduğu sonuca vardık. Bununla beraber BAT'lı bebeklerin annelerinin artmış IGF-1 düzeyine bağlı olarak diyabetik anne bebekleri gibi kilolu bebekler olacakları yönünde hipotezler mevcuttur (89). Çalışmamızdaki 20 siyanotik olgunun 9'u BAT'lı ve doğum ağırlıkları 2100-4300 gr arasında idi. Olgularımızın çoğu normal doğum ağırlığında olup sonuçlar bu hipotezi desteklemiyordu.

5.2. Doğumsal Kalp Hastalığı ve Postnatal Büyüme

DKH olan çocuklar sıklıkla büyüme geriliği gösterirler. İlk olarak 1962'de Mehziri & Drash (3) 890 siyanotik ve asiyanotik olgudan oluşan geniş kapsamlı bir çalışmada olguların % 55'inin boyunun, % 52'sinin kilosunun 16'ncı persentilin altında, % 27'sinin de hem boy hem de kiloca 3 persentilin altında olduğunu belirtmiştir. Büyüme geriliğinin özellikle siyanotik DKH olanlarda daha fazla olduğunu, bu olguların hem vücut ağırlığının hem de boylarının aynı oranda etkilendiğini, soldan-sağa şantlı hastaların daha çok vücut ağırlığının, obstrüktif tip lezyonu olanların ise daha çok boylarının etkilendiğini rapor etmişlerdir. 1967'de Linde ve ark. (90) siyanotik hastaların boy ve kiloca asiyanotiklere göre daha fazla büyüme geriliği gösterdiğini belirtmişlerdir fakat pulmoner hipertansiyonun (PH) etkisini değerlendirmemişlerdir. Sonrasında 1969'da Feldt ve ark. (91); 1972'de Menahem ve ark. (92), benzer sonuçlara ulaşmıştır.

Postnatal büyümenin siyanozun varlığından etkilendiğini savunan bir diğer çalışma 1999'da Varan ve ark. (6) tarafından kliniğimizde yapılmıştır. Farklı tipte kalp hastalıklarının beslenme ve büyüme üzerine olan etkisinin araştırıldığı bu çalışmaya yaşları 1-45 ay arasında olan, kalp kateterizasyonu için başvuran 89 olgu dahil edilmiştir. Hastalar PH (+) siyanotik, PH (-) siyanotik, PH (+) asiyanotik, PH (-) asiyanotik olmak üzere 4 grupta incelenmiştir. Büyüme geriliği de boy kısalığı da siyanotik PH (+) grupta daha fazla bulunmuş, siyanotik hastalarda boy kısalığının kilo alım azlığına göre daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Pulmoner hipertansiyonun büyüme geriliğine yol açan en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır. Büyüme geriliğinin özellikle KKY ve PH (+) olan hastalarda daha sık olduğunu bildiren birçok yayın vardır. (65,81,93). Bizim çalışmamızda da pulmoner hipertansiyon her iki grupta belirleyici bir faktördü. Asiyanotik grupta vücut ağırlığı <3p olan 16 olgunun 11'i PH (+) idi. Ayrıca asiyanotik PH (+) olan gruptaki 12 hastanın 11'inin (% 91) boya göre ağırlık persentilinin <3p olması dikkat çekici idi. Bir yıllık izlem sonunda asiyanotik PH (-) hasta grubunun hepsi yaşlılarını yakalarken, PH (+) olan grubun 1/3'ü büyümeyi yakalayabilmişti. Pulmoner hipertansiyon siyanotik grupta da belirleyici bir faktördü; PH (+) olanların % 40'ı, PH (-) olanların % 86'sının büyümeyi yakaladığı belirlendi. Çalışma grubumuzu siyanozunu dikkate almadan PH'sı olan ve olmayan olarak ayırdığımızda PH (+) grupta ameliyat öncesi vücut ağırlığı persentili, z skoru, boya göre ağırlık persentili, z skoru anlamlı düşük, ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecesi anlamlı yüksek bulundu. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi.

Siyanotik hastaların özellikle BAT'luların daha ağır büyüme geriliği gösterdiği saptanmışken (94) yakın tarihte yapılan çalışmalar bunun aksini savunmaktadır. Örneğin 2000 yılında Jacobs ve ark. (95) artık asiyanotik hastaların özellikle de pulmoner akımı artmış olanların konjestif kalp yetmezliği geliştirdiği ve daha fazla büyüme geriliği gösterdiğini kanıtlamışlardır. Ayrıca asiyanotik olguların vücut ağırlıklarının daha fazla etkilendiğini, siyanotik olguların ise daha çok boy kısalığı kliniği gösterdiklerini saptamışlardır. Benzer şekilde kliniğimizde 2004 yılında yapılan tez çalışmasında ameliyat öncesi dönemde büyüme geriliğinin asiyanotiklerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca siyanotik PH (+) ve asiyanotik PH (+) olan gruplarda PH olmayanlara göre vücut ağırlığı ve boyun daha fazla etkilendiği görülmüştür (96). Bizim çalışmamızda da olguların ameliyat öncesi % 50'sinin vücut ağırlığı persentili <3 p idi, bunların çoğu asiyanotik gruptandı (p<0.05) (Bkz.Tablo 4.4). Asiyanotik gruptaki olguların VA z skoru ortalaması -2.39 ± 0.86 iken siyanotik grubun ortalaması -0.99 ± 1.18 , kontrol grubununki ise 0.27 ± 0.97 bulundu (p<0.05). Bu sonuca göre malnütrisyon değerlendirilmesinde çok değerli olan z skoru asiyanotik grupta anlamlı ölçüde düşüktü. (Bkz. Tablo 4.3.) Olguların % 15'inin boy persentili, % 25'inin baş çevresi persentili <3 p olup bu değerler asiyanotik hastalarda anlamlı derecede düşüktü (p<0.05) (Bkz. Tablo 4.4.). Üç grubun boy z skor ortalamaları şöyleydi; siyanotik grubun -0.52 ± 1.17 , asiyanotik grubun -1.19 ± 1.16 , kontrol grubunun 0.33 ± 0.79 (p<0.05). İdeal ağırlıklarına göre hastaların % 78.4'ü, Gomez sınıflamasına göre % 74.4'ü malnütre idi. İdeal ağırlığa göre malnütre olguların % 62'si asiyanotik gruptandı, 16 olguda (% 43.2) 1. derece, 12 olguda (% 32.4) 2. derece, 1 olguda (% 2.7) 3. derece malnütrisyon tespit edildi. Malnütrisyon derecesi 2-3 arasında olanlar çoğunlukla asiyanotik gruptandı, 1. derece olanlar ise siyanotik grupta yoğunlaşmıştı (Bkz. Tablo 4.5.-4.6.). Boya göre ağırlığın persentili, ideal ağırlığa göre, Gomez ve Waterlow'a göre malnütrisyon parametreleri asiyanotik grupta anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Waterlow sınıflamasına göre asiyanotik grubun % 50'sinde kronik zeminde akut malnütrisyon vardı. Bulgularımız yakın dönemdeki çalışmalarla uyumlu olarak bize asiyanotik grubun hem büyüme geriliği hem de malnütrisyon sıklığı ve derecesinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sonucun asiyanotik hastaların kalp yetmezliği ve buna bağlı olarak ilaç kullanma oranının daha sık oluşu, pulmoner konjesyon zemininde sık alt solunum yolu enfeksiyonu ve hastaneye yatış öyküsünün olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bununla beraber baskı etkisi ile gastrik boşalma zorluğu, iştahsızlık, konjesyon etkisi ile malabsorbsiyona neden olan hepatomegali de asiyanotik olgularda

daha fazla idi. Ayrıca malnütrisyonunda önemli bir belirteç olan PH, asiyanotik grupta daha fazlaydı.

Ameliyat öncesi büyüme geriliği ciddiyetinin eski çalışmalarda siyanotik hastalarda daha fazlayken yakın dönemde asiyanotiklerde daha ağır olduğunun belirlenmesi siyanotik hastaların artık daha erken opere olmaları ile ilişkili olabilir. Ameliyat olma yaşı çok önemli çünkü geç opere olanlar postoperatif beklenen büyümeyi gösterememektedirler. Bu nedenle ameliyat için kritik periyod yakalanırsa büyüme de yakalanıyor denebilir (89).

DKH'lı çocuklarda büyüme geriliği ve beslenme bozukluğunun cinsiyet ile ilişkili olduğu, erkek olmanın büyüme geriliği, malnütrisyon ve mortalite açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (38,65,97). Çalışmamızda ameliyat öncesi malnütrisyon durumu ile cinsiyet arasında ilişki saptamadık. Kız olguların % 75'de, erkek olguların % 80'de malnütrisyon vardı ve fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Fakat cinsiyet ameliyat sonrası 1. yılda büyümeyi yakalamayı ve malnütrisyonun düzelmesini etkileyen önemli bir faktördü. Vücut ağırlığı z skoruna göre büyümeyi yakalayamayan 6 olgunun 5'i kızdı. Beş kızın 4'ü asiyanotik gruptandı, bunların da 3'ünün pulmoner hipertansiyonu vardı. Her ne kadar kalp hastalığı şiddeti ile malnütrisyon arasında ilişki saptamamış olsak da büyümeyi yakalayamayan 5 kızın hepsinin kalp hastalığı şiddetinin ağır olması dikkat çekici idi ve ameliyat sonrası 3'ünde rezidüel defekt mevcuttu. Ameliyat öncesi beş olgunun dördünde hem akut hem de kronik malnütrisyon vardı. Bu olgularımızın büyümeyi yakalayamamasında kronik malnütrisyonun düzelmesinin çok daha güç olması, olguların hepsinin 3 aydan uzun süre diüretik kullanması, bir kısmının ağır enfeksiyon geçirmesi, çoğunun anne eğitim düzeyinin düşük olması gibi faktörlerin önemli rol oynadığı kanaatindeyiz.

Yüksek metabolik hızları ve kısıtlı endojen yakıt depoları nedeniyle çocuklar akut ve kronik hastalıklar süresince hızla enerji yoksunluğuna girerler. Özellikle DKH olan süt çocuklarının enerji dengesizliği riski daha belirgindir. Doğumda normal vücut ağırlığı olan çoğu DKH'lı bebek erken süt çocukluğu döneminde beslenme ve büyüme problemleri ile karşı karşıya kalır (98). Yetersiz beslenme, malabsorbsiyon, anoksik ortamda besinlerin kullanılmaması, artmış bazal metabolizma, artmış nütrisyonel ihtiyaç gibi faktörlerin hepsi büyüme geriliğine sebep olmaktadır ve DKH'lı çocuklar azalmış yağ dokusu, zayıf kas kütlesi ve lineer büyüme geriliği ile karakterize kronik malnütrisyon ile kliniğe yansımaktadır (70).

Metabolizma için gerekli enerji, günlük tüketilen enerji ile depolanan enerjinin toplamıdır. Günlük enerji tüketimi (GET) ise bazal metabolik hız, termoregülasyon, fiziksel aktivite ve büyüme için gerekli enerjiyi kapsar. Bazal metabolik hız (BMH) GET'nin en büyük parçasıdır, kalp fonksiyonu, solunum ve temel hücrel fonksiyonlar gibi temel yaşam fonksiyonları için gereklidir. Vücut ağırlığına oranlanan BMH'nın süt çocuğunda erişkinin hemen hemen iki katı olduğu bilinmektedir (99). DKH olan çocuklarda BMH'ı arttıran sebepler arasında kalp yetmezliğinde gelişen kalp kası hipertrofisi (100), artmış sempatik sinir sistemi, hematopoetik sistem ve solunum kasları aktivitesi (100,101), bazal ısının ve metabolik stresin artmasına neden olan enfeksiyona eğilim (102,103) sayılmaktadır.

İstirahat enerji tüketimi oksijen tüketimi ile ölçülmektedir. Malnütre DKH'lı süt çocuklarının oksijen tüketiminin (kg başına) malnütre olmayanlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir (70,104). Bununla beraber KKY ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda büyüme geriliğinin daha sık (65,81,93) istirahat oksijen tüketiminin daha yüksek olduğu bilinmektedir (105,106). Bu hipermetabolizma hipertrofiye uğramış kalbin oksijen tüketiminin artması ve artmış katekolamin sekresyonu ile ilişkilendirilmektedir (107) ve büyüme geriliğinin neden bu grupta sık olduğunu açıklamaktadır. 1985'de Menon & Poskitt'in (65) yaptığı çalışmada DKH olan hastalarda metabolize edilebilir enerji alımı solunumsal gaz değişimi metodu ile değerlendirildiğinde pulmoner hipertansiyon ve persistan kalp yetmezliği olanların istirahat oksijen tüketiminin fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgi PH (+) olguların malnütrisyon ve büyüme geriliğine neden daha eğilimli olduğunu açıklamaktadır. Biz de çalışmamızda PH'lı olguların kalp hastalığı şiddetinin ve ideal ağırlığa göre malnütrisyon derecesinin daha ağır, enfeksiyon ve kalp yetmezliği sıklığının daha fazla olduğunu tespit ettik. Bu bulgular istirahat enerji tüketimini arttıran sebepler olması kadar hastanın bazal enerji tüketiminin dışında da genel enerji tüketimini artıran nedenlerdi.

Venugopalan ve ark. (108) 152 DKH'lı çocuğu kapsayan çalışmalarında % 27 oranında akut, % 24 oranında kronik malnütrisyon olduğunu saptamışlar ve semptomatik olguların daha fazla etkilendiğini vurgulamışlardır. Pulmoner hipertansiyonu olan olguların semptomatik olduğunu düşünürsek enerji tüketiminin de semptomatik olgularda arttığını söyleyebiliriz. Bizim olgularımızın % 42.5'inde PH (siyanotiklerin % 25'i, asiyanotiklerin % 69'ı), % 75'de kalp yetmezliği kliniği ve bununla uyumlu olarak 2/3'den fazlasında takipne, taşikardi, hepatomegali, kardiyomegali gibi fizik muayene bulguları mevcuttu.

Takipne, taşikardi ve kardiyomegali varlığı iki grup arasında fark etmezken, hepatomegali ve kalp yetmezliği anlamlı derecede asiyanotik grupta fazla saptandı. Ameliyat öncesi kalp yetmezliği kliniği asiyanotik 20 olgunun hepsinde varken, siyanotik grubun % 50'de mevcuttu. Asiyanotik olgularımızda büyüme geriliği ve malnütrisyondun daha ağır olması, pulmoner hipertansiyon ve KKY sıklığının bu grupta daha sık oluşu ve daha çok enerji tüketmeleri ile ilişkili olabilir.

Barton ve ark. (107) çalışmalarında invazif olmayan 'doubly labelled water' metodu ile GET'ini ölçmüş ve daha önce bildirilen anne sütü ve mama ile beslenen 1 yaş altı süt çocuklarının enerji tüketimi ile karşılaştırmışlardır (109). Yaşları 0.23-0.58 yaş, vücut ağırlıkları 3.57-6.53 kg arasında değişen ciddi DKH olan 8 süt çocuğu (4 kız, 4 erkek) çalışmaya alınmıştır. Hepsine yaşamının ilk 6 ayında düzeltici cerrahi yapılmış vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamasının % 80.2 olması nedeniyle vücut ağırlığının boydan daha fazla etkilendiği sonucuna varılmıştır. Total vücut yağı ortalaması % 10.5 olup kontrol grubuna göre (% 25) anlamlı düşük bulunmuştur. Günlük enerji tüketimi MJ/gün cinsinden hesaplandığında hasta olgularla sağlam çocukların sonuçları benzer tespit edilmiştir. Fakat GET vücut ağırlığına göre hesaplandığında (MJ/kg/gün) DKH olanlarınki 425 kJ/kg olup önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki metodla yapılan başka bir çalışmada 3 aylık sağlıklı çocukların GET (SD) 280 (60) kJ/kg/gün olarak belirlenmiştir (109). Barton ve ark. (107) DKH olan hastaların erken süt çocukluğu döneminde normal bir büyüme gösterebilmesi için 600 kJ/kg/gün enerjiye ihtiyaç gösterdiğini ve bunun basit beslenme yöntemleriyle sağlanmasının çok güç olması sebebiyle bir an önce nazogastrik beslenmeye geçişi önermektedirler. Benzer bir çalışmayı van der Kuip M ve ark. (110) yaşları 2-8 ay arasında olan 11 süt çocuğunun GET ve total vücut sıvısını (TVS)'doubly labelled water' metoduyla ölçerek gerçekleştirmiş ve literatürdeki sağlıklı çocukların verileri ile karşılaştırmıştır. Çalışma grubu kalp yetmezliği olan ve olmayanlar olarak kendi içinde karşılaştırılmış ve 1995-2002 yılları arasında yayınlanmış 5 çalışma ile meta-analiz yapılmıştır. Onbir olgunun yedisinde büyüme geriliği, beşinde ise beraberinde kalp yetmezliği saptanmıştır. Bu beş olgu enerji balans çalışmasına alınmış ve yüksek enerjili mama (418 kJ/100 ml) ile beslenerek günlük enerji alımı 502 kJ/kg/gün'e çıkarılmıştır. Sonuçlarda DKH olan bebeklerin vücut ağırlığı, boy ve VKİ z skorları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük, TVS ve GET'i daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$). Enerji balans çalışmasına alınan beş olgunun ise GET'nin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın ardından yapılan 65 hastadan oluşan meta-analize göre DKH

olanların GET'nin sağlıklı çocuklardan % 35, TVS ise % 7 fazla olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Bilinenin aksine diüretik tedavisi altındaki kalp yetmezliğinin GET'e herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bu sonuç, etkin diüretik tedavisinin kalp yetmezliğini, onun da GET'i olumlu yönde etkilemesi ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak yazarlar DKH olan bebeklerin artmış GET nedeniyle normalden en az 100 kJ/kg/gün daha fazla enerjiye ihtiyaç duyduklarını vurgulamışlardır.

Nydegger ve ark. (111) düzeltici kalp cerrahisinin enerji metabolizmasına etkisini incelemiştir. Düzeltici ameliyatın yaşı ve zamanının nütrisyonel iyileşme potansiyelini de etkilediğini belirtmişlerdir. Her ne kadar erken postoperatif dönemde hipermetabolik durum olsa da ilk 24 saat total ve istirahat enerji tüketiminin düşük olduğu, beş gün sonra istirahat enerji tüketiminin preoperatif düzeye döndüğü tespit edilmiştir. Düzeltici ameliyatlardan sonrasi hastaların boy ve kiloları birkaç ay içinde önemli artış göstermiş, düzelme göstermeyenlerin düşük doğum ağırlığı, mental retardasyon veya rezidüel defekti olduğu belirtilmiştir (111). Leitch ve ark.'nın (112) yaptığı çalışmanın sonucunda düzeltici kalp ameliyatından ortalama 2.6 yıl sonra total enerji tüketiminin normale geldiği bildirilmiştir. Rosenthal ve ark'a (97) göre vücut ağırlığı birkaç ay içinde iyileşme gösterirken boy ve baş çevresinin normal değerlere ulaşması bir yılı bulmaktadır. Feldt ve ark. (91) yedi aydan önce düzeltici kalp ameliyatı yapılan geniş VSD ve KKY olan bebeklerde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresinde anlamlı artışın ancak 6-12 ay sonra olabildiğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda enerji tüketimi hesaplanmadı fakat büyüme izleminin enerji metabolizmasını yansıttığı görüşündeyiz. Siyanotik olgularımızın 1 yıllık vücut ağırlığı ve boy z skoru ortalamalarına göre postoperatif 3. aydan sonra büyümelerinin hızlandığını ve 1. yılda ameliyat öncesine göre anlamlı büyüme artışı sağlandığını tespit ettik (Şekil 4.3.- Şekil 4.4.). Siyanotik olgularımızın büyüme hızlanmasının 3. ayda belirginleşmesi; bu olguların % 65'inin enfeksiyon, % 50'sinin disritmi gibi perioperatif komplikasyonlar nedeniyle hastanede uzun süre kalmasından kaynaklanabilir. Her ne kadar vücut ağırlığı persentili ve z skoru 1. ayda asiyanotik grupta siyanotik gruba göre düşük olsa da, boya göre ağırlık gibi malnütrisyon değerlendirilmesinde çok duyarlı bir parametrenin iki grupta farksız çıkması asiyanotik olguların malnütrisyonundaki azalmanın erken göstergesi olabilir. Asiyanotik olgularımızın 1 yıllık vücut ağırlığı z skoru değişimi incelendiğinde, postoperatif 1. ayda kilo alımının arttığı ve 1. yılda bu değerlerin önceki ölçümlere göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Ameliyat sonrası 3. ayda ve 1. yılda boy z skoru

ortalamlarında yükseklik saptanmıştır (p=0.058) (Şekil 4.7.-4.8.). Özetle kilo alımının birkaç ay içinde hızlandığını, boy uzamasındaki artışın 1 yıla yayıldığını söyleyebiliriz. Bu sonuç akut malnütrisyonun daha hızlı düzeldiği, kronik malnütrisyonu düzeltmenin daha güç olduğu düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamızda siyanotik grupta ameliyat öncesi ideal ağırlığa göre 3. derece malnütrisyonu olan vakanın olmadığını, 2/20'de 2. derece malnütrisyon olduğunu belirledik. Siyanotik olgular genellikle hafif malnütrisyon kliniği göstermekteydiler. Postoperatif 1. ayda malnütrisyon sıklığının artması ve taburculukta azalmasının, postoperatif uzun dönem (yaklaşık 3 ay) hastanede kalmaları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumda taburculuk postoperatif 1. aydan sonra olmaktadır ve bu dönemde malnütrisyon düzelme eğilimindedir. Bir yıllık malnütrisyon izleminde sonuç olarak ameliyat öncesi % 61.1 olan malnütrisyon sıklığı, 1. yılda % 25.0'a düşmüştür. Waterlow'a göre siyanotik olguların ameliyat öncesi % 47.4 olan akut malnütrisyon sıklığı 1.yılın sonunda % 20.0'a gerilerken, nütrisyonel düzelmelerin taburculuktan itibaren olması dikkat çekicidir. Kronik zeminde akut malnütrisyonun ilk 3 ay artması postoperatif komplikasyonlara bağlı olarak gelişmiştir. Bu olumsuzluklara rağmen normal çocuk sayısı 1 yılda 6'dan 14'e yükselmiştir.

Asiyanotik olguların ameliyat öncesi daha çok hafif-orta derecede malnütre olduklarını, bir yıllık izlem süresince 2. derece malnütre olguların iyileşirken önce 1. dereceye gerilemeleri sebebiyle 3. ayda 1. derece malnütre vakaların arttığını gözlemledik. Sonuç olarak asiyanotik grupta % 94.7 olan ideal ağırlığa göre malnütrisyon sıklığı, 1. yılın sonunda % 20'ye gerilemiştir. Waterlow'a göre asiyanotik grupta akut malnütrisyon sıklığı 1 yılda % 45'den % 10'a gerilerken, normal hasta sayısı 1'den 9'a yükselmiştir. Ameliyat öncesi kronik malnütre vaka yokken postoperatif 1. ayda 3 vakanın olması, kronik zeminde akut malnütrisyonu olanların akut malnütrisyonunun düzelererek bu sayıyı arttırması ile açıklanabilir. Ameliyat sonrası 1. yılda büyümeyi yakalayamayan altı olgunun dördünde hem akut hem de kronik malnütrisyon vardı. Bununla beraber 4/6'da PH vardı. Çalışma grubundaki PH'lı olguların ameliyat sonrası 1. yıldaki malnütrisyon sıklığının PH'sı olmayanlara göre anlamlı yüksek oluşu, PH'nın ameliyat sonrası malnütrisyonun düzelmesini dahi etkileyen önemli bir belirteç olduğunu desteklemektedir. Bu altı olgumuzun büyümeyi yakalayamamasında kronik malnütrisyon ve PH'nın belirleyici faktör olduğu görüşündeyiz. Bu nedenle ameliyat için doğru zamanlamanın önemli olduğunu, hastalarda kronik malnütrisyon ve pulmoner hipertansiyon gelişmeden düzeltici

ameliyatın yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Biz de kliniğimizde büyümesi yavaşlayan her hastayı erken cerrahi açısından değerlendirmekteyiz.

Ameliyatın erken ve geç yapılması ile nütrisyonel durumun değerlendirildiği bir çalışma henüz yapılmamıştır. Fakat Modi ve ark. (113) artan yaşla birlikte miyokardiyal laktat konsantrasyonunun, siyanozun ve düşük adenin nükleotid seviyelerinin birbiri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu durum da indirekt olarak beslenmeyi etkilemektedir.

Doğumsal kalp hastalığı olan çocukların büyümelerini desteklemek ve enerji alımını arttırmak için bugüne kadar çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu çocukların kilo alımını arttırmak için uzun süreler hastanede tutmak pratik olmadığı için evde uygulanabilir, basit ve güvenli yöntemlere ihtiyaç vardır. Gavaj ile nokturnal veya devamlı besleme efektif kısa dönem metodlarından (82).

1982'de Vanderhoof ve ark. (114) hiperkalorik mama ve nütrisyonel destek tedavisine rağmen kilo alamayan, DKH olan 11 süt çocuğunu aynı mamalarla sürekli enteral infüzyon ile beslemişlerdir. Haftalık, aylık aralarla kalori alımı ve kilo takibi yapılan tüm hastaların hem günlük kalori hem de kilo alımı artmıştır. Kompleks kalp hastalığı olan çocuklarda erken ve güvenli cerrahiye hazırlık için devamlı enteral beslenme önerilmiştir. 1986'da Bougle ve ark. (115) ameliyat öncesi kalp yetmezliği ve büyüme geriliği olan 13 yenidoğanda bu metodu kullanmışlardır. Hastaların 10'unda VSD, birinde supralvalvuler AS, birinde TA, birinde koroner arter anomalisi, dördünde ayrıca Down sendromu olduğu bildirilmiştir. Hastalar orta zincirli yağ asitleri ve karbonhidratla zenginleştirilmiş mama ile devamlı nazogastrik infüzyon şeklinde 40 ml/kg/gün ile başlanıp artan dozlarda en az 2 hafta süresince beslenmiştir. Ortalama enerjisi 137 kcal/kg/gün olan 40 günlük beslenme sonucunda sadece 1 bebekte normalin % 10 altında büyüme gerçekleşmiştir. Yazarlar hastaların kompleks kalp hastalığı olsa da yeterli enerji verildiğinde normal büyüme gösterebildiklerini ispatlamışlar. Benzer bir çalışmayı 1991'de Jackson ve ark. (70) yapmıştır. Normal formüle ile beslenen DKH'lı çocukların enerji alımı, tüketimi ve büyümelerini izlemiş ve sonra glukoz polimeri ile zenginleştirilmiş beslenme ile enerji alımı ve büyümedeki artışı gözlemlemişlerdir. Yüksek enerjili beslenme ile ortalama enerji alımı % 31.7 artarken, günlük kilo alımı 1.3 g/kg'dan 5.8 g/kg'a yükselmiştir. İstirahat oksijen tüketimi iki beslenme biçiminde de farksız bulunmuştur. Doğumsal kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve büyüme geriliği olan süt çocuklarının efektif beslenme rejimini tanımlamak amacıyla yapılan bir başka çalışmada erken cerrahi olması gerekmeyen yaş ortalaması 3.8 ay olan 19 DKH'lı çocuk

incelenmiştir (5). Olgular 3 farklı beslenme grubuna ayrılmıştır. Grup 1 (n=7) sürekli, 24-saat nazogastrik ile; grup 2 (n = 5) gece 12 saat sürekli nazogastrik infüzyon + gündüz tolere edebildiği kadar oral; grup 3 (n = 7) sadece oral beslenmiştir. Tüm hastaların mamasının kalorisinin 1 kcal/mL olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık 5.5 aylık çalışma süresince sadece grup 1'deki bebekler 140 kcal/kg/gün'den fazla kalori almayı başarmışlardır. Seri antropometrik ölçümlere göre vücut ağırlığı ve boy z skoruna göre sadece 24 saatlik infüzyon ile beslenen grubun nutrisyonel durumunda anlamlı iyileşme olmuştur. Bununla beraber orta kol çevresi ve cilt kıvrım kalınlığı da grup 1'deki bebeklerde önemli artış göstermiştir ($p<0.05$). Bu sonuçlar DKH olup malnütre olan bebeklerin büyüme ve kilo almaları için daha çok beslenmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır. Bunun için 24 saatlik nazogastrik ile sürekli infüzyon hem güvenli hem de efektif bir yöntem olarak önerilmektedir.

Aksini savunan araştırmacılar da vardır. Salzer ve ark.'nın (11) çalışmasında sekiz siyanotik, sekiz sol-sağ şanlı, yaşları altı haftadan küçük süt çocuğunun nutrisyonel durumu sekiz sağlıklı süt çocuğu ile karşılaştırılmıştır. Boy, kilo, cilt kıvrım kalınlığı her iki DKH olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Sol sağ şanlı olguların kilo alımının siyanotiklere göre daha yavaş olduğu saptanmıştır. Daha önce alım azlığı nedeniyle yetersiz kilo alımı olduğunu belirten yazıların aksine bu çalışmada enerji, protein alımının kontrol grubu ile benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir. Hasta olguların albumin ve prealbumin seviyeleri kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Bu nedenle yazarlar bu küçük gruplarda yetersiz büyümenin ana nedeninin yetersiz beslenme olmadığını, büyüme geriliğinde başka faktörlerin rol aldığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 8.61 ± 6.15 ay olan olguların beslenme durumları incelendiğinde 29 hastanın (% 72.5) anne sütünü uygun sürede veya çalışma başlangıcında halen aldığı, 10 hastanın (% 25) ek gıdaya 6. aydan sonra başladığı görüldü. Olguların çoğu ek gıda konusunda eğitimsizdi. Tüketilen ek gıda miktarı oldukça düşüktü. Ameliyat öncesi 3 günlük besin tüketimi not edildi fakat anne sütü sağılarak verilmediği için günlük kalori ve protein tüketimi hesaplanamadı. Kantitatif bir veri sunamasak da olguların yetersiz beslendiğini gözlemledik. Çalışmamızda beslenmelerine müdahale etmeyi planlamamış olmamıza rağmen anne eğitim düzeyi düşük, çoğu malnütre olan olgulara müdahale etmemenin etik olmayacağını düşünerek hepsine ek gıda eğitimi verdik. Biz de büyüme geriliği ve malnütrisyonun ana nedeninin yetersiz beslenme, artmış enerji ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. Bu hastalar kilo alımı için önerilen enerjiyi alıyor

olabilirler ama yaşa göre beklenen kiloya ulaşmak, büyüme yakalaması yapmak için gerekenden azını almaktadırlar. Bu nedenle DKH'lı çocuklara tanı konulduğu andan itibaren normal büyümeyi sağlamak için yüksek enerjili beslenme gerektiği kanaatindeyiz.

5.3. DKH, postnatal büyüme ve endokrin faktörler

Somatotropik aksın kardiyovasküler sistemin yapı ve fonksiyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Miyokardiyal büyüme, inotropik etkiler ve vazodilatasyon bunlar arasında sayılmaktadır (116). Büyüme hormonu fazlalığında kardiyomiyopati, kardiyomegali, ventriküler hipertrofi, fibrozis ve kardiyomiyozitlerin dejenerasyonu olurken (117), BH eksikliğinde ise sol ventriküler kütle, kardiyak debi ve egzersiz kapasitesi azalmakta, periferik direnç artmaktadır (118). Somatotropik hormonların kardiyovasküler etkileri böyleyken DKH'nın somatotropik aks üzerinde etkisi olup olmadığı merak konusu olmuştur. Son zamanlarda araştırmacılar DKH'da büyüme geriliğine yol açabilecek endokrinolojik biyokimyasal belirteçleri incelemeye başlamışlardır. Bunlar arasında BH, IGF-1 ve IGFBP-3 dikkati çekmektedir.

Normalde artmış BH sekresyonu, IGF-1 üretimini arttırmaktadır. Artmış bazal BH'ya rağmen azalmış IGF-1 düzeyi ise klasik olarak malnütrisyonunda, özellikle de kronik hastalıklara bağlı büyüme geriliğinde görülmektedir (119). Kerpel-Fronius ve ark. (24) boy kısalığı ve DKH olan çocuklarda artmış BH seviyelerine rağmen serum IGF-1 düzeylerinin düştüğünü belirlemişlerdir. Bugüne kadar DKH'da büyüme geriliği hücrel hipoksi, hipermetabolizma, yetersiz beslenme ve malabsorbsiyon ile ilişkilendirilmiştir. Artık düşük serum IGF-1 düzeyleri de büyüme geriliği sebepleri arasında sayılmaktadır.

BH düzeyinin malnütrisyon nedeniyle veya DKH'lı hastalarda metabolik ihtiyacı artan miyokard, solunum kasları ve hematopoetik dokulara gerekli substratı sağlamak için arttığı bilinmektedir. Büyüme hormonunun artmasına rağmen IGF-1'de malnütrisyonla bağlı düşüş olmasını açıklamak zordur (119). Bir hipoteze göre malnütre çocuklardaki düşük IGF-1, enerji ve oksijen tüketimini yani katabolik aktiviteyi azaltarak hayatta kalmayı sağlamaktadır (120-122).

Bir çalışmada yaş ortalaması 14.4 ay olan 30 marasmik çocukta enerji dengesinde önemli rol oynayan leptin ile IGF-1 arasındaki ilişki incelenmiştir. 28 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ve çalışma grubunun bir gecelik açlık sonrası serum leptin, insülin, IGF-1 and IGFBP-3 düzeyleri ölçülmüştür. Marasmik çocukların vücut ağırlığı, boy, orta

kol çevresi, deri kıvrım kalınlığı, ortalama serum leptin, insülin, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri sağlıklı çocuklara göre düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile insülin, orta kol çevresi ve boy z skoru korele bulunmuştur. Özetle enerji malnütrisyonu leptin, insülin, IGF-1 ve IGFBP-3 gibi parametrelerde ciddi düşüşe neden olmaktadır (123). Benzer sonuçlar hem protein hem de enerji alım azlığı olan çocuklarda da elde edilmiştir (120,121,124). Sağlam bireylerin leptin ve IGF-1 düzeyinin yaş, cinsiyet ve VKİ'den etkilendiğini bildiren yayınlar vardır (115). Bununla beraber IGF-1'nin sadece serum düzeyinin değil, mRNA'sının da VKİ ile korele olduğu gösterilmiştir. Nygren ve ark (125) DKH nedeniyle ameliyat olan 18 çocukta sağ auriküladan alınan biyopsi materyalinde IGF-1 ve BH-reseptörünün mRNA ekspresyonunu incelemişlerdir. Büyüme hormonu reseptörü ve IGF-1 mRNA'sı VKİ ile korele bulunmuştur. Ayrıca sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda miyokarddaki BH reseptörünün genetik ekspresyonunun diğer dokulardan daha fazla olduğu, hacim ve basınç yükü gibi lokal faktörlerin IGF-1'in mRNA düzeylerini değiştirebildiği belirtilmektedir (126,127). Bu da nütrisyonel durum kadar hemodinaminin de IGF-1 üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yeme bozukluğu ve kilo kaybı olan 32 adölesan kız üzerinde yapılan bir çalışmada kilo kaybetme döneminde IGF-1 düzeyleri düşük bulunmuştur. Tedavi boyunca kilo alımı ile birlikte IGF-1 düzeyi, VKİ z skoru ile paralel olarak artış göstermiştir. Yazarlar IGF-1'in yeme bozukluğu olan olgularda nütrisyonel durum değerlendirmesinde, kısa dönem kilo değişikliğinden etkilendiği için klinik izlemde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (128). Nütrisyonel durum dışında yaralanmaya bağlı strese, abdominal cerrahide ve üçüncü derece yanıklarda BH ve IGF-1 sekresyonlarının etkilendiği bildirilmiştir (129-131).

Çocuklarda kronik hastalıklarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düştüğüne dair veriler vardır. Örneğin kronik böbrek hastalığı (KBH), çocuklarda BH ve IGF-1 üzerine dramatik etkilerde bulunup büyüme geriliğine yol açmaktadır (132). IGF-1 düzeyindeki düşüş sirozlu erişkin hastalarda da rapor edilmiştir (133). Başka bir çalışmada yaşları 5-15 arasında olan 26 kistik fibrozisli ve 33 sağlam çocuk karşılaştırılmıştır. Kistik fibrozisli çocuklarda vücut yağ kitlesi z skoru, leptin düzeyi ve IGF-1 z skoru kontrole göre anlamlı düşük bulunmuştur (134). Gomes ve ark. (135) Brezilya'da viseral leishmaniazisin endemik olduğu bir bölgede 241 çocuğun BH, IGF-1, IGFBP-3 ve nütrisyonel durumlarını incelemiştir. Hastalığın aktif olduğu olguların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin diğerlerine göre anlamlı düşük olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde bu grup hastaların yaşa göre

vücut ağırlığı ve yaşa göre boy z skorlarının ortancası ve albumin düzeyleri de daha düşük bulunmuştur.

Doğumsal kalp hastalığı büyümei etkileyen kronik bir hastalık grubudur. Kronik hastalık zemininde gelişen malnütrisyon önemli bir komplikasyondur. Olgularımızda malnütrisyon sıklığı yüksekti. Bu nedenle hasta grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu fark IGFBP3 için istatistiksel olarak anlamlı idi. Ameliyat öncesi malnütre olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları malnütre olmayanlara göre daha düşüktü ($p>0.05$). Benzer şekilde ameliyattan üç ay sonrasında da malnütre olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları malnütrisyonu olmayanlara göre daha düşüktü ancak sadece IGFBP-3'te anlamlı fark vardı. İstatistiksel farkın belirgin olmaması hasta sayımızın azlığı ile ilişki olabilir. Bir yıllık izlemde kilo artışına paralel olarak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde anlamlı artış kaydedilmesi bu parametrelerin nütrisyonel durumun iyi birer göstergesi olduklarını düşündürmektedir.

Hipoksinin IGF-1 üzerine olan etkisi son dönemlerde deneysel ve klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. Siyanotik kalp hastalıklı çocuklarda büyüme geriliği sık ve önemli bir sorundur. Her ne kadar cerrahi alandaki gelişmeler çoğu vakada erken düzeltme veya palyasyona müsaade etse de, siyanotik kalp hastalıklarının çoğu tipi kompleks olup erken süt çocukluğu döneminde düzeltilmeye elverişli olmamaktadır. Bu durumlarda cerrahi düzeltme hasta belli bir kiloya erişinceye kadar ertelenmektedir. Fakat kronik hipokseminin büyüme üzerindeki olumsuz etkileri bu amaca ulaşmayı zorlaştırmaktadır.

Biz çalışmamızda hipoksinin büyüme, IGF-1 ve IGFBP-3 üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla seri ölçümlerin yararlı olacağını düşünerek düzeltici ameliyat öncesi, ameliyattan 3 ay ve 1 yıl sonrasında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini ölçtük, antropometrik ölçümlerle büyümelerini izledik ve hipoksi ile bu parametrelerin ilişkisini değerlendirdik. Büyüme hormonu sirkadiyen ritm, hipofizden pulsatil salınım, egzersiz, akut yetersiz beslenme veya kan şekerindeki akut fluktuasyonlar gibi birçok faktörden etkilendiği için çalışılmadı. IGF-1 ve IGFBP-3 bu değişkenlerden etkilenmediği için tercih edildi. Üç grubun (siyanotik, asiyanotik, kontrol) vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, boy, boy z skoru, baş çevresi, boya göre ağırlık z skoru, IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunun IGF-1 haricindeki diğer parametrelerini anlamlı yüksek bulduk ($p<0.05$). IGF-1 ortalaması siyanotik grupta 43.14 ± 25.9 ng/ml, asiyanotik grupta 32.85 ± 7.87 ng/ml, kontrol grubunda 44.71 ± 20.81 ng/ml olarak belirlendi ancak fark anlamlı değildi. Çalışma grubumuzda malnütrisyon sıklığının % 78.4 olmasına rağmen

IGF-1'in kontrol grubundan farksız olması beklenen bir sonuç değildi. Fakat siyanotik ve kontrol grubunun ortalama değerleri birbirine çok yakinken asiyanotik grubun ortalamasının düşük oluşu dikkat çekici idi. Bu sonucun asiyanotik gruptaki malnütrisyon sıklığının (% 94.7), siyanotik gruptan (% 61.1) yüksek olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca IGF-1'in yaşamın en düşük seviyelerine süt çocukluğu döneminde ulaştığı bilinmektedir (136) ve çalışmamızın süt çocuklarında yapılması nedeniyle değerler sağlıklı çocuklarda da düşük bulunmuştur. Hindistan'da yapılan bir çalışmada yaşları 0-5 yaş olan 122 sağlıklı çocukta serum IGF-1 düzeyleri ölçülmüştür. İlk 2 yıl IGF-1'in çok düşük olduğunu (14 ve 23 lg/l), sonra progresif olarak yükseldiğini (68 lg/l) göstermişlerdir (137). Bu nedenle çalışma grubumuzun IGF-1 değerlerinin kontrollerden farksız olduğunu düşünmekteyiz. Bundan sonraki çalışmalarda daha büyük yaş grubu seçilirse kontrol grubu ile aradaki farkın büyüyeceğini düşünmekteyiz. Daha önce hipoksinin IGF-1'de anlamlı düşüşe sebep olduğunu tespit eden çalışmaların (25,118,138) aksine biz hipoksi ile IGF-1 arasında korelasyon tespit etmedik.

Kronik hipokseminin IGF-1 üzerine negatif etkisi olduğunu savunan Bernstein ve ark. (118) bir hayvan deneyi ile bu görüşlerini kanıtlamışlardır. Yenidoğan 12 kuzuda Teitel ve ark. (139)'nın geliştirdiği siyanotik kalp hastalığı modeli ile kronik hipoksemi oluşturulmuştur. Çalışma grubundaki kuzular hipoksemi öncesi normal büyüme gösterirken, sonrasında büyüme hızları kontrol grubunun üçte biri seviyesine inmiştir. Kronik hipoksemi sırasında IGF-1 düzeyi % 43 azalırken, plazma IGFBP-3 düzeyleri hipoksemik kuzularda % 55 oranında düşmüştür ($p<0.01$). IGF-1 düzeylerindeki düşüşün büyüme geriliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Yazarlar burada IGF-1'deki düşüşün hepatik BH reseptörlerinin downregülasyonundan bağımsız olduğunu ve sinyal transdüksiyonundaki değişimlerle ilişkili olabileceğini tartışmışlardır. Başka bir deyişle, kronik hipoksemi IGF-1 regülasyonunu direkt olarak transkripsiyonel, translasyonel ve posttranslasyonel aşamalarda düzenliyor olabilir.

Dünder ve ark. (25) oksijen saturasyonu ile IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Yaş ortalaması 2.98 ± 3.12 (0.07-12) olan siyanotik DKH'lı 29 olgunun serum IGF-1 seviyeleri ve beslenme durumları incelenmiş ve bu parametreler iyi beslenen, büyüme geriliği olmayan 20 sağlıklı çocuk ile karşılaştırılmıştır. Hastaların 21'i yetersiz beslenmiş grupta, 8'i iyi beslenmiş grupta sınıflandırılmıştır. Bu iki grup arasında vücut ağırlığı, boy, deri kıvrım kalınlığı, kol çevresi, z skoru değerleri ve kalori protein alım oranları parametrelerinde anlamlı fark saptanırken ($p<0.001$) iyi beslenmiş grup ile

kontrol grubu arasında bu parametrelerde fark belirlenmemiştir. Hastaların serum IGF-1 düzeyleri ile oksijen saturasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular ışığında yazarlar siyanotik kalp hastalığı olanlarda kronik hipokseminin serum IGF-1 düzeyi üzerine negatif etkisi olabileceği ve bu hastalarda büyüme geriliğine yol açabileceği konusunda görüş bildirmişlerdir. Bu çalışmada asiyanotik olguların olmamasının yanıltıcı sonuçlar doğurabileceği kanaatindeyiz.

Dinleyici ve ark. (138) tarafından yapılan çalışmada yaşları 1-192 ay arasında değişen 19'u siyanotik, 75'i asiyanotik 94 DKH'lı hasta 54 sağlıklı çocuk ile karşılaştırılmıştır. DKH olan çocukların IGF-1 düzeyleri kontrol grubundan düşük, BH seviyeleri ise daha yüksek saptanmıştır. Bununla beraber serum IGF-1 düzeyleri siyanotik hastalarda asiyanotik olgulara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Serum IGF-1 düzeylerini etkileyen en önemli faktör DKH'nın olması, DKH olanlarda siyanozun olması olarak belirtilmiştir. Serum IGFBP-3 düzeyini etkileyen en önemli faktörün ise malnütrisyonun varlığı olduğu vurgulanmıştır. Çalışma grubunda sol ventrikül fonksiyonu ile IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Fakat DKH'lı çocuklarda serum BH seviyesi ile sol ventrikül diyastolik çapı, diyastolik sol ventriküler kütle ve sol ventrikül end-diyastolik hacim arasında korelasyon saptanmıştır. Yazarlar kronik hipoksinin malnütrisyon patogenezinde önemli rol oynadığını ve aynı zamanda DKH'da görülen IGF-1 eksikliğinin BH'nundan bağımsız olarak sol ventrikül kütledeki azalmadan sorumlu olabileceğini speküle etmişlerdir.

Yine Dinleyici ve ark. (140) perinatal asfiksi ile kord kanındaki IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Perinatal asfiksisi olan 18 term yenidoğan, 12 sağlıklı term yenidoğan ile karşılaştırılmıştır. Asfiksik bebeklerin kord kanında, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kontrole göre düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışma doğumda hipoksi ve asidoza maruziyetin kord kanı IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki düşüşle güçlü korelasyonu olduğunu göstermiştir.

Çocuklarda büyüme geriliğine ve kronik hipoksiye yol açan ve ameliyat sonrası büyüme hızlanması olan bir başka durum tonsil ve adenoid hipertrofisidir. Bir prospektif çalışmada adenotonsiller hipertrofisi olan 38 prepubertal çocukta cerrahi tedavi ile 12-18 ay sonrasında boy, kilo ölçümleri, IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinde artma saptanmıştır (141). Benzer başka bir çalışmada da yaşları 3-10 yaş arasında değişen 28 çocuk adenotonsillektomi sonrası 1 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada yazarlar büyüme geriliği olmayan ama büyüme hızı yavaş olan bu hasta grubunun ameliyat sonrası hızlı büyüme

gösterdiğini ve IGF-1 ve IGFBP3'deki yükselişin buna eşlik ettiğini belirtmişlerdir (142). Her iki çalışmada da olguların saturasyonu ölçülmediği için hipoksi ile IGF-1 arasındaki ilişki yorumlanamamıştır.

IGF-1'deki düşüşün hipoksiden bağımsız olduğunu düşünen, bizim sonuçlarımıza benzer bulgular elde eden yazarlar da vardır. Örneğin Soliman ve ark. (143) yaşlılarına göre anlamlı derecede kısa boylu olan, kalp yetmezliği olmayan VSD'li hastalarda IGF-1 düzeyini hem normal kontrollerden hem de boyu kısa olan kontrol grubundan düşük bulmuşlardır. Bununla beraber Barton ve ark. (23) DKH olan 62 süt çocuğunda kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak IGF-1, IGFBP-3 ve beslenme, büyüme parametrelerini incelemişlerdir. Ortalama yaşı 1.06 yaş olan 62 hastanın 28'inin asiyanotik, 34'ünün siyanotik olduğu belirtilmiştir. Asiyanotik bebeklerin vücut ağırlığı düşüklüğü belirgin iken, siyanotik bebeklerin boy ve kilo alımının eşit derecede etkilendiği, baş çevresinin her iki grupta da düşük olduğu belirtilmiştir. Doğumsal kalp hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre IGF-1 ve IGFBP-3 anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yazarlar Dünder ve ark.'nın aksine IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde siyanotik ve asiyanotik olgular arasında önemli fark saptamamışlardır. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin seri olarak ölçülmesinin daha yararlı olacağı önerisinde bulunmuşlardır.

Biz de 1 yıllık seri ölçümler yaptığımız çalışmamızda IGF-1'in siyanozdan değil de nütrisyonel durumdan etkilendiğini saptadık. Ameliyat öncesi ideal ağırlıklarına göre siyanotik hastaların % 61,1'i, asiyanotik olguların % 94,7'si malnütre idi. Malnütrisyon derecesi 2-3 arasında olanlar çoğunlukla asiyanotik gruptandı, 1. derece olanlar ise siyanotik grupta yoğunlaşmıştı (Bkz. Tablo 4.5-4.6.). Bu dönemde asiyanotik grubun IGF-1 düzeyleri siyanotik ve kontrol grubuna göre düşüktü ama istatistiksel fark saptanmadı. Ameliyat sonrası 3. ay kontrolünde siyanotik grupta ideal ağırlığa göre malnütrisyon oranı % 35 bulundu, olguların hepsi 1. derece malnütre idi. Asiyanotik grubun malnütrisyon sıklığı % 65'e (% 50'si 1. derece, % 15'i 2. derece olmak üzere) düştü. Buna paralel olarak her iki grubun kendi içinde IGF-1 değerleri anlamlı artış gösterdi. Her ne kadar hipoksi ile IGF-1 arasında istatistiksel bir ilişki saptamamış olsak da kronik hipokseminin düzelmesinin büyümeye olumlu etkisi aşıkardır.

Literatürde hipoksi ve IGF-1 ilişkisine dair çelişkili veriler olması, hasta sayılarının azlığı ve/veya farklı ölçüm metodlarının kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Sağlıklı çocuklarda bile IGF-1 ve IGFBP-3'ün referans değerlerini belirlemek amacı ile yapılan

çalışmalarda standart cetvellerin oluşturulamaması farklı ölçüm metodlarından kaynaklanmıştır (144-147).

Sirkadiyen ritim, hipofizden pulsatil salınım, egzersiz, akut yetersiz beslenme veya kan şekeriindeki akut fluktuasyonlar gibi BH'nu etkileyen faktörler IGF-1'i minimal etkilemekte veya hiç etkilememektedir. Klinik kullanım kolaylığı nedeniyle IGF-1 ölçümü popüler olmuştur. Bununla beraber IGF-1'in fizyolojisi sonuçları değerlendirirken unutulmamalıdır. Her ne kadar BH bağımlı olsa da IGF-1 nütrisyonel alım, tiroksin, östrojen ve kortizol gibi birçok faktörden etkilenir. En önemlisi de IGFBP'lerdir. Bununla beraber IGF-1 analizinin kalitesini direkt olarak etkileyen 3 faktör vardır; kronolojik yaş, IGFBP konsantrasyonunu etkileyen hastalıklar ve aynı bireyden farklı zamanlarda farklı değerler elde edilmesidir (148).

Çalışmamızda serum düzeyleri gelişmiş bir teknik olan otomatize chemiluminescent enzyme immunometric assay (IMMULITE) yöntemi ile ölçülmüştür. Bu yaş grubunda bu teknikle ölçülen referans değerleri bulunmadığından biz çalışma grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Sağlıklı çocuklarda IGF-1 ve IGFBP-3'ün referans değerlerini belirlemek amacı ile yapılan çalışmalardan bazıları ileride sunulmaktadır. Chellakooty ve ark. (145) üç aylık 942 term (appropriate gestational age) AGA (538 erkek, 404 kız), 49 (small gestational age) SGA (29 erkek, 20 kız) bebekte, tokluk IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin postnatal büyüme ile ilişkisini araştırmışlardır. AGA doğan 3 aylık bebeklerde IGF-1 düzeylerinde cinsiyet farkı saptanmamıştır. IGFBP-3 düzeyleri kızlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Doğumdan 3. aya kadar olan kilo ve boy z skoru değişiminin IGF-1 ve IGFBP-3 ile pozitif korele olduğu belirtilmiştir. SGA doğan 3 aylık bebeklerde IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri referans popülasyona göre düşük bulunmuştur ($p=0.05$). Cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin IGF-1 düzeyi, formüle ile beslenenlerden daha düşük bulunmuştur. IGFBP-3 ise beslenme biçiminden etkilenmemiştir. Formüle ile beslenen bebeklerin IGF-1'inin anne sütüyle beslenenlere göre daha yüksek bulunması bir grup araştırmacıya göre daha fazla protein alımı ile ilişkiliyken (149), bazılarına göre daha yüksek insülin seviyelerinden kaynaklanmaktadır (150).

2006 yılında Bereket ve ark. (144) 807 sağlıklı Türk çocuğunda yaş ve cinsiyete göre IGF-1 ve IGFBP-3'ün serumdaki düzeylerinin referans aralığını belirlemiş ve yaş, cinsiyet, pubertal evreye göre IGF-1 ve IGFBP-3'ün z skorlarının hesaplanabileceği bir

model geliştirmişlerdir. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin genel olarak kızlarda aynı yaştaki erkeklere oranla daha yüksek olduğu, bu farkın IGF-1 için pubertal yaşlarda (9-14 yaş), IGFBP-3 için prepubertal dönemde (6-8 yaş) önemli olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 0-2 yaş hasta grubunda ameliyat öncesi ve 3 ay sonrasında IGF-1'in, ameliyat öncesi, 3. ay ve 1 yıl sonrasında IGFBP-3'ün kızlarda daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p < 0.05$). Kontrol grubunda da IGF-1 düzeyi kızlarda yüksekti ($p < 0.05$), fakat IGFBP-3'de cinsiyet farkı belirlenmedi.

Ong ve ark.'nın (147) 2002'de yayınlanan çalışmalarında doğumdan beri izlenen 5 yaşındaki 497 çocuğun serum IGF-1, IGF-2, ve leptin düzeyleri ölçülerek erken büyüme hızının büyüme hormonlarına ve kilo alımına etkisi araştırılmıştır. Beş yaşındaki IGF-1 düzeyinin, 0-2 yaş arası kilo alım hızı ile ilişkisinin çok önemli olduğu ($p < 0.0005$), postnatal büyüme yakalaması yapanlarda, boy ve kiloda 0-2 yaş arasında 0.67 SD'dan fazla artış olanlarda daha yüksek IGF-1 düzeyi belirlenmiştir ($p=0.02$). Sonuç olarak çocukluktaki IGF-1 seviyeleri süt çocukluğundaki büyüme hızından etkilenmekte ve muhtemelen erken postnatal nütrisyonun sonraki büyüme ve olgunlaşmaya olan etkisini düzenlemektedir. Aynı araştırmacıların 2007'de yayınlanan geniş kapsamlı doğum kohortu çalışmasında, 7-8 yaş arası çocuklarda serum IGF-1, BHBP, IGFBP düzeyleri ölçülmüş ve doğum kilosu, postnatal kilo alımı, açlık ve uyarılmış insülin seviyeleri ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Kızların IGF-1, BHBP, IGFBP-3 düzeyleri erkeklerden daha yüksek, IGFBP-1 düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. En yüksek IGF-1 ve BHBP seviyeleri, en düşük doğum ağırlıklı olup en yüksek kiloya ulaşanlarda belirlenmiştir (151). Bizim çalışmamızda doğum kilosu ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında korelasyon saptanmamıştır.

Elmlinger ve ark.'nın (152) çalışmasında IMMULITE yöntemi kullanarak normal IGF-1 düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır. Yaşları yaşamın ilk haftasından 9. dekada kadar değişen 787 erkek ve 797 kadından oluşan çalışmada en düşük yaş grubunda cinsiyet farkı olmaksızın ortalama değerlerin 156 lg/l'dan 118 lg/l'e düşüş eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda IMMULITE yöntemini kullandık fakat yaş dağılımı nedeniyle (2-24 ay) kontrol grubumuzun IGF-1 ortalaması (44.71 ± 20.81 ng/ml) bu çalışmaya göre çok düşük bulundu. Yakında yapılan bir çalışmada Beck Jensen ve ark. (153) asit-etanol ayırıcı kullandıkları radyoimmünoanaliz yöntemiyle hayatın ilk yılında IGF-1 için 80 lg/l değerini rapor etmişlerdir.

Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise yaşları 0-5 yaş olan 122 sağlıklı çocukta serum IGF-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. İlk 2 yıl IGF-1'in çok

düşük olduğunu (14 ve 23 lg/l), sonra progresif olarak yükseldiğini (68 lg/l) göstermişlerdir (137). Tüm bu çalışmalardaki IGF-1 değerlerindeki varyasyon farklı metodlar kullanılması ile ilgili olabilir.

Sağlıklı çocuklarda belirlenen varyasyonlar DKH'lı çocuklarda da mevcuttur. Dünder ve ark. (25) RIA yöntemi ile yaş ortalaması 2.98 ± 3.12 yaş olan yetersiz beslenen DKH'lı çocuklarda IGF-1 ortalamasını 48.14 ± 21.8 ng/ml, iyi beslenmişlerde 85.5 ± 30.2 ng/ml tespit etmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzun yaş ortalaması 8.61 ± 6.15 ay, IMMULİTE ile ameliyat öncesi ölçülen IGF-1 ortalaması 37.99 ± 19.6 ng/ml'dir. Olgularımızın sonuçlarının düşük oluşu yaşları veya biyokimyasal ölçüm tekniğindeki farklılık ile ilgili olabilir. Dinleyici ve ark. (138) yaşları 1-192 ay arasında değişen 94 DKH'lıklı olguda IGF-1 ortalamasının 41.8 ± 3.9 ng/ml olduğunu belirtmişlerdir. Yaş dağılımının geniş olmasına rağmen çalışma grubumuzun değerlerine yakın sonuçlara ulaşmışlardır. Bu sonucun malnütrisyona ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü kontrol grubunun IGF-1 düzeyleri (106.9 ± 17.9 microg/L), yaş ortalamasının yüksekliği nedeni ile bizim olgularımızdan oldukça yüksektir (44.71 ± 20.81 ng/ml). Sağlıklı çocuklarda serbest IGF-1 düzeyinin en düşük olduğu dönemin süt çocukluğu olduğu belirtilmektedir (136). Kontrol grubundaki geniş yaş dağılımının IGF-1 düzeylerinde belirgin farka yol açtığını görmekteyiz. Farklı biyokimyasal metodlar kullanmamıza rağmen çalışmamızla en uyumlu sonucu Pons ve ark. (119) elde etmişlerdir. Yaş ortancası 8.7 ± 6.5 ay olan DKH'lı grupta ameliyat öncesi IGF-1 düzeyi ortalaması 34.5 ± 19.4 ng/ml olarak belirlenmiştir. Benzer sonuçlara ulaşmamızda yaş grubunun aynı olmasının rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Bununla beraber çalışmamızda IGFBP-3 ortalaması siyanotik grupta 2.03 ± 1.17 , asiyanotik grupta 1.80 ± 0.95 , kontrol grubunda 2.82 ± 0.83 bulundu ve kontrol grubunun sonucu ameliyat öncesi hem siyanotik hem asiyanotik gruptan anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0.05$). IGF-1 düzeyleri çalışma grubu ile kontrol grubu arasında farklı değilken, kontrol grubunun IGFBP-3 düzeylerinin anlamlı yüksek bulunması IGFBP-3'ün malnütrisyonunda daha hassas bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca IGFBP-3 düzeylerinin de asiyanotik grupta daha düşük oluşu, bu parametrelerin malnütrisyonu yansıttığı düşüncemizi desteklemektedir. Benzer şekilde daha önce Dinleyici ve ark. (138) serum IGFBP-3 düzeyini etkileyen en önemli faktörün malnütrisyon olduğunu vurgulamışlardır.

Ameliyat sonrası dönemde süren büyüme geriliğinde de endokrin faktörlerin rolü vardır. Çocuklarda kalp cerrahisinin yol açtığı metabolik strese BH ve IGF-1'in yanıtına dair çok veri yoktur.

Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 3. ay kontrolünde siyanotik grupta IGF-1 ortalaması 70.2 ± 36.3 ng/ml, asiyanotik grupta 54.17 ± 21.5 ng/ml saptandı ($p > 0.05$). Her iki grubun da değerleri kontrol grubundan (44.71 ± 20.81 ng/ml) yüksekti. IGFBP-3 ortalaması ise siyanotik grubun 2.72 ± 1.17 ug/ml, asiyanotik grubun 2.24 ± 0.86 ug/ml idi, iki grup arasında önemli fark yoktu. IGFBP-3 ortalaması da kontrol grubunun ortalamasına (2.82 ± 0.83 ug/ml) yaklaşmıştı. Olguların kilo alımına paralel olarak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki yükseliş dikkat çekici idi. Malnütrisyon sıklığı asiyanotik grupta % 65'e, siyanotik grupta % 35'e düştü. Yine asiyanotik grubun çoğu malnütre idi ve istatistiksel anlamlı olmasa da kantitatif olarak ortalama serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri siyanotik gruptan düşüktü. Stenbøg ve ark. (26) çalışmalarında palyatif ameliyatlar sonrasında bile fiziksel büyümede anlamlı artış olduğunu, serum IGF-1 düzeylerinin ameliyat sonrası sağlıklı çocuklardan farksız olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışma grubumuz düzeltici ameliyat olan çocuklardan oluştuğu için büyümedeki artışla IGF-1 ve IGFBP-3'deki artışın paralelliği çok belirgindi.

Olguların ameliyat sonrası birinci yılda serum IGF-1 düzeyi ortalaması siyanotik grupta 66.2 ± 38.5 ng/ml, asiyanotik grupta 60.32 ± 38.3 ng/ml saptandı, iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Bununla beraber asiyanotik grubun malnütrisyon sıklığı % 20, siyanotik grubun ise % 25'e düştü. Vücut ağırlığı z skoru siyanotik grupta 1 yılda 0.56 birim, asiyanotik grupta 1.44 birim arttı.

Siyanotik gruptaki 20 olgunun IGF-1 düzeylerinin bir yıllık seyrine bakıldığında 3. aydaki ve 1. yıldaki değerlerin preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.032$). Fakat 3. ay ile 1. yıl arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu sonucun, olgularımızın ameliyat sonrası ilk 3 ayda nütrisyonel durumunun iyileşmesi ve istatistiksel bir ilişki saptamamış olsak da hipoksinin ortadan kalkması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Ameliyat sonrası 3 ay ile 1 yıl arasında olguları etkileyen bir değişken olmadığı için bu değerler arasında fark bulunmamıştır. Siyanotik gruptaki 20 olgunun IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyrine göre 3. aydaki ve 1. yıldaki değerlerin preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.008$). Yine 3. ay ile 1. yıl arasında fark bulunmamıştır. Nütrisyonel durumun iyi göstergesi olan bu parametrelerle, izlemde

vücut ağırlığı ve boy z skorunun paralel artışı ameliyatın büyümeyi ne kadar hızlandırdığını ispatlamaktadır.

Total kavapulmoner konneksiyon ve bidireksiyonel Glenn anastomozu kompleks tek ventrikül morfolojisindeki kalplerde sıklıkla kullanılan palyatif tedavi şeklidir. Cohen ve ark.'nın (154) tek ventrikülü olan hastalarda kavapulmoner konneksiyon sonrası uzun dönem büyüme izlemi yaptıkları çalışmada büyüme geriliğindeki tek belirleyici faktörün protein kaybettirici enteropati olduğunu iddia etmişlerdir. Her ne kadar Glenn prosedüründen sonra hastaların ortalama boy ve vücut ağırlığı z skorları yükselse de normalin altındadır ($p<0.05$). Aksine Stenbøg ve ark. (26) kavapulmoner konneksiyon ameliyatı sonrası hastaların boy ve vücut ağırlığı z skorlarının izlemde ortalamaya yaklaştığını tespit etmişlerdir. Yaş ortalaması 11.5 ± 5.6 yaş olan 20 olgunun (12'si total kavapulmoner anastomoz, 8'i Glenn anastomozu) ameliyattan ortalama 2 yıl sonra fiziksel büyüme, serum IGF-1 düzeyleri incelenmiş ve yaşları uyumlu 33 sağlıklı çocukla karşılaştırılmıştır. NYHA'a göre Klas I veya II olup mükemmel hemodinamik ve anjiyografik bulgulara sahip olan olguların hiçbirinin protein kaybettiren enteropatisi, aortopulmoner kollateral arterleri veya intrapulmoner arteriyovenöz fistülleri saptanmamıştır. Ameliyat öncesi vücut ağırlığı ve boy ortalama z skorları negatif iken (-1.1 ± 0.8 ve -0.5 ± 1.5) iki yıl sonra bu değerler anlamlı derecede artış göstermiştir (1.1 ± 0.9 ve 0.8 ± 1.2). Olgulardan ameliyat sonrası açken alınan serum IGF düzeyi sağlıklı çocuklardan alınan değerlerden farklı bulunmamıştır. Böylece bu çalışmada her ne kadar palyatif de olsa TCPC ve BDG ameliyatları sonrası fiziksel büyümede anlamlı artış olduğu, serum IGF-1 düzeylerinin ameliyat sonrası da sağlıklı çocuklardan farksız olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın eksik yanı ameliyat öncesi serum IGF-1 düzeyinin bilinmemesidir.

Bu eksiği tamamlayan bir çalışma 2001 yılında yayınlanmıştır. Pons ve ark. (119) postoperatif 30 gün içindeki mortalite, yoğun bakımda kalma süresi ve enfeksiyon riski insidansı ile tanımlanan klinik gidişatta, ameliyat sonrası ölçülen IGF-1, BH, prealbumin ve CRP düzeylerinin belirleyici olup olmadığını araştırmışlardır. Bu parametrelere ameliyat öncesi, sonrasında 2, 5. ve 10. günlerde bakılmıştır. Yaş ortancası 8.7 ± 6.5 ay olan DKH'lı 36 çocuk (20'si erkek, 16'sı kız) çalışmaya alınmıştır. Yoğun bakımda yatış süresi <10 gün olanlar grup 1, 10 günden fazla olanlar grup 2 olarak tanımlanmıştır. Malnütrisyon sıklığı % 78.8 bulunmuştur. Yaşa göre vücut ağırlığı z skoru ortancası -2.39 olup yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z skoru ortancasına (sırasıyla -1.64 , -1.66) göre

anlamli düşük bulunmuştur. Ameliyat öncesi IGF-1 düzeyi ortalaması 34.5 ± 19.4 ng/ml olarak belirlenmiştir. Ayrıca serum IGF-1 düzeyi ile BH düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bununla beraber postoperatif dönem boyunca antropometrik ölçümlerin morbidite ve mortalite ile ilişkisiz olduğu belirlenmiştir. Cerrahi strese bağlı postop 2. gün BH ve CRP artarken, IGF-1 ve prealbumin düzeyleri düşmüştür. IGF-1 postoperatif 5. günde her iki grupta da anlamlı düşüş göstermiş ama bu düşüş yoğun bakımda 10 günden fazla kalan grupta daha belirgin bulunmuştur. Her iki grubun IGF-1 değerleri 10. günde preoperatif değerlerine yaklaşmıştır. BH ise 1. grupta postoperatif 2. günde pik yapıp sonra düşerken 2. grupta BH seviyeleri 5. güne kadar yükselip sonra düşmüştür. Ameliyat sonrası IGF-1'deki düşüşün hiperkatabolizmadan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (129). Hiperkatabolik durumlarda IGF-1 üretimi azalırken, IGF-1 klirensi artabilmektedir (155). Sonuç olarak Pons ve ark (119) akut faz reaktanları ve hormon düzeylerindeki değişim ile tanımlanan metabolik stres düzeyinin postoperatif klinik gidişatla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar ışığında kronik hipoksinin IGF-1 ve IGFBP-3 üzerine olumsuz etkisi olduğu ve bunun da büyüme geriliğine yol açtığı hipotezinden yola çıkarak bu çalışmayı planladık. Hipoksi ile IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında korelasyon saptamadık. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin nütrisyonel durumun iyi birer göstergesi olduğunu belirledik. Ameliyat öncesi ve 3. ay kontrolündeki IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin ameliyat sonrası birinci yılda büyüme yakalaması ve malnütrisyon için belirleyici faktörler olmadığı sonucuna ulaştık. Bu nedenle DKH'lı süt çocuklarında IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin düşük olmasının büyüme geriliğinin nedeni değil sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

5.4. Büyüme hormonu tedavisi

Sasaki ve ark (156) DKH ve büyüme geriliği olan 7 prepubertal dönemdeki çocuğu cerrahi sonrası rekombinant BH ile tedavi etmişlerdir. Linear büyüme hızı ve ortalama boy 2 yıllık dönemde anlamlı ölçüde artmıştır. Tüm hastaların BH uyarı testleri normal (BH eksikliği gösterilememiş) olmasına rağmen BH'a cevap verdikleri belirlenmiştir. BH tedavisi kardiyak hipertrofiye yol açabileceği için kaygı yaratmakla beraber, yapılan kısa dönem çalışmalarda hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır.

5.5. Son Söz

Büyüme geriliği DKH olan çocuklar için halen önemli bir problemdir. Artık erişkin çağa ulaşabilen bu çocuklar için normal bir büyümeyi sağlamak önceliklerimiz arasında olmalıdır. Ameliyat öncesi yüksek enerjili beslenme ve ameliyat yaşının erkene çekilmesi ile büyümenin hızlanacağı kanaatindeyiz. IGF-1 ve IGFBP-3'ün akademik amaçlı kullanılabilceğini, halen daha ucuz, pratik ve invazif olmayan antropometrik ölçümlerin takibinin önüne geçmediğini düşünmekteyiz. Bununla beraber, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerindeki değişmelerin ışığında gelecekte BH tedavisinin önem kazanacağına inanmaktayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Doğumsal kalp hastalıklı çalışma grubumuzun % 75'inin doğum ağırlığı normaldi.
2. Siyanotik ve asiyanotik DKH olan iki grup arasında yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, kalp hastalığının şiddeti, anne sütü alma durumu, ek gıdaya geçme durumu, ailenin sosyoekonomik düzeyi, anne eğitim durumu parametrelerinde önemli fark saptanmadı.
3. Asiyanotik hastaların ilaç kullanma sıklığı, sık enfeksiyon geçirme ve hastaneye yatış öyküsü daha fazla idi ($p<0.05$).
4. Çalışmamızın kısıtlılığı ameliyat öncesi 3 günlük besin tüketimi not edilip anne sütü sağılarak verilmediği için günlük kalori ve protein tüketiminin hesaplanamamasıdır. Kantitatif bir veri sunamasak da olguların yetersiz beslendiğini gözlemledik.
5. Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda büyüme geriliği ve malnütrisyona ana nedeninin yetersiz beslenme, artmış enerji ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle DKH'lı çocuklara tanı konulduğu andan itibaren normal büyümeyi sağlamak için yüksek enerjili beslenme gerektiği kanaatindeyiz.
6. Asiyanotik grupta ideal ağırlığa göre, Gomez ve Waterlow'a göre malnütrisyon ve büyüme geriliği siyanotik gruba göre belirgin oranda fazlaydı. Malnütrisyon derecesi 2-3 arasında olanlar çoğunlukla asiyanotik gruptandı, 1. derece olanlar ise siyanotik grupta yoğunlaşmıştı. Bu sonuç, asiyanotik grupta PH ve KKY'nin sıklıkla tabloya eşlik etmesi ve enerji ihtiyacının artması ile açıklanabilir.
7. Takipne, taşikardi ve kardiomegali varlığı iki grup arasında fark etmezken, hepatomegali ve kalp yetmezliği asiyanotik grupta anlamlı derecede fazla saptandı. Ameliyat öncesi kalp yetmezliği kliniği asiyanotik 20 olgunun hepsinde varken, siyanotik grubun % 50'de mevcuttu.
8. Ameliyat öncesi IGF-1 ortalaması asiyanotik grupta daha düşüktü fakat üç grup arasında istatistiksel fark belirlenmedi. IGFBP-3 ortalaması kontrol grubunda yüksekti ($p<0.05$). Bu sonuç IGFBP-3'ün daha duyarlı bir nütrisyon göstergesi olduğu yönünde değerlendirildi. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı çalışma

grubumuzun 0-2 yaş arasında olmasıydı. IGF-1'in yaşamın en düşük seviyelerine süt çocukluğu döneminde ulaştığı bilinmektedir ve çalışmamızın süt çocuklarında yapılması nedeniyle değerler sağlıklı çocuklarda da düşük bulunmuştur. Bundan sonraki çalışmalarda daha büyük yaş grubu seçilirse kontrol grubu ile aradaki farkın büyüyeceğini düşünmekteyiz.

9. Kronik hipoksinin serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyini düşürdüğüne dair verilerin aksine çalışmamızda oksijen saturasyonu ile bu parametreler arasında korelasyon belirlemedik.
10. PH olan grupta kalp hastalığı şiddeti daha ağırdı, olguların çoğu uygun süre anne sütü alamamıştı, daha çok ilaç kullanmaktaydı, ameliyat öncesi daha sık enfeksiyon geçirmişti. En dikkat çekici olan sonuç ise bu olgularda büyüme geriliği ve malnütrisyon sıklığı daha fazlaydı.
11. Pulmoner hipertansiyonlu hastaların boya göre ağırlık z skoru taburculukta da ameliyat sonrası 3. ayda da daha düşüktü. PH ameliyat sonrası malnütrisyonun düzelmesinde de belirleyici faktördü.
12. Pulmoner hipertansiyonun varlığının IGF-1 ve IGFBP-3'ü etkilemediği belirlendi.
13. Düzeltici ameliyat sonrası hemodinaminin normale dönmesi ile kilo alımının birkaç ay içinde hızlandığını, boy uzamasındaki artışın bir yıla yayıldığını gözlemledik. Bu sonuç akut malnütrisyonun daha hızlı düzeldiği, kronik malnütrisyonu düzeltmenin daha güç olduğu düşüncemizi desteklemektedir.
14. Bir yıllık malnütrisyon izleminde siyanotik grupta ameliyat öncesi % 61.1 olan malnütrisyon sıklığı, 1. yılda % 25'e düşmüştür. Asiyantotik grupta % 94.7 olan ideal ağırlığa göre malnütrisyon sıklığı, 1. yılın sonunda % 20'ye gerilemiştir.
15. Ameliyat sonrası 1. yılda büyümeyi yakalayamayan 6 olgunun 4'ünde hem akut hem de kronik malnütrisyon vardı. Bununla beraber 4/6'da PH vardı. Bu 6 olgumuzun büyümeyi yakalayamamasında kronik malnütrisyon ve PH'nın belirleyici faktör olduğu görüşündeyiz. Bu nedenle ameliyat için doğru zamanlamanın önemli olduğunu, hastalarda kronik malnütrisyon ve pulmoner hipertansiyon gelişmeden düzeltici ameliyatın yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

16. Her iki gruptaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin 1 yıllık seyrine bakıldığında 3. aydaki ve 1. yıldıki değerlerin birbirine yakın olduğu ve preoperatif döneme göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu yükseliş eğiliminin kilo alımı ile paralel olması bu parametrelerin nütrisyonel durumun iyi birer göstergesi olduğunu kanıtlamaktadır.
17. Birinci yılın sonunda malnütrisyonun düzelmesini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde cinsiyetin önemli olduğu ($p<0.05$), kız olguların % 42'sinin, erkek olguların % 11'inin malnütrisyonunun düzelmediği belirlendi. Ameliyat öncesi kalp hastalığının şiddetinin belirleyici olmadığı saptandı. Postoperatif 3. aydaki vücut ağırlığı, persentili, z skoru ve Gomez değerinin de 1. yıl malnütrisyon durumu için önemli belirleyiciler olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).
18. Kronik malnütrisyon ameliyat sonrası sürüyorsa 1. yılda büyüme beklenen hıza erişememektedir. Doğumsal kalp hastalarının malnütrisyonunun kronikleşmeden opere olmalarının daha faydalı olacağı görüşündeyiz.
19. Ameliyat öncesi malnütre olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları malnütre olmayanlara göre daha düşüktü ($p>0.05$). Benzer şekilde ameliyattan üç ay sonrasında da malnütre olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ortalamaları malnütrisyonu olmayanlara göre daha düşüktü ancak sadece IGFBP-3'te istatistiksel fark saptandı. Ameliyat sonrası 1.yılda bu parametrelerde fark yoktu.
20. Ameliyat sonrası 1. yılda büyümeyi yakalamayı etkileyen faktörler incelendiğinde yaşın küçüklüğü, cinsiyetin kız olması, preoperatif, taburculuk, postoperatif 1. ay ve 3. aydaki antropometrik değerlerin düşüklüğünün, olguların yaşlılarını yakalamasını olumsuz yönde etkilediği görülmüştür.
21. Ameliyat için doğru zamanlama (PH gelişmeden, kronik malnütrisyon gelişmeden) DKH'lı çocukların normal bir büyüme eğrisi çizebilmesi için çok önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Lifshitz F. Nutrition and Growth. Clinical Nutrition. (Paige DM, ed). St.Louis, C.V. Mosby. 36, 40-51,, 1985.
2. Lifshitz F, Tarım Ö. Nutritional growth retardation. Pediatric Endocrinology. (Lifshitz F, ed). Fourth edition, New York, Marcel Dekker Inc, 103-120,, 1996.
3. Mehrizi A, Drash A. Growth disturbance in congenital heart disease. J Pediatr 61: 418-429, 1962.
4. Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. CMAJ 135(7): 753-758, 1986.
5. Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, Berezin S, Glassman MS, Medow CM, Fish BC, Newman LJ. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. Pediatrics 86(3): 368-373, 1990.
6. Varan B, Tokel K, Yilmaz G. Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension. Arch Dis Child 81(1): 49-52, 1999.
7. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. Arch Pediatr Adolesc Med 149(10): 1098-102, 1995.
8. Hansen SR, Dørup I. Energy and nutrient intakes in congenital heart disease. Acta Paediatr 82(2): 166-172, 1993.
9. Blackburn GL, Gibbons GW, Bothe A. Nutritional support in cardiac cachexia. J Thorac Cardiovasc Surg 73: 489-496, 1987.
10. Özme Ş. Kalp hastalıklı çocuklarda beslenmeyi etkileyen faktörler ve beslenmenin düzenlenmesi. Katkı Pediatri Dergisi 2: 410-418, 1996.
11. Salzer HR, Haschke F, Wimmer M, Heil M, Schilling R. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. Pediatr Cardiol 10(1): 17-23, 1989.
12. Hansen RS, Hoschke F, Maria W, Monika H, Schilling R. Growth and nutritional intake of infants congenital heart disease. Ped Cardiology 10: 17-23, 1999.
13. Aenite HP de Camargo Carvalho AC, Fisberg M. Nutritional status of children with congenital heart disease and left-to-right shunt: the importance of the presence of pulmonary hypertension. Arq Bras Cadiol 65: 403-407, 1995.
14. Weintraub RG, Menahem S. Early surgical closure of a large ventricular septal defect: influence on long-term growth. J Am Coll Cardiol 18(2): 552-558, 1991.
15. Lin AE, Garver KL. Genetic counseling for congenital heart defects. J Pediatr 113(6): 1105-1109, 1988.

16. Zapf J, Schmid CH, Froesch ER. Biological and immunological properties of insulin like growth factors (IGF) 1 and 2. *Clin Endocrinol Metab* 13: 3-30, 1984.
17. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth regulation. *Textbook of Endocrine Physiology* (Griffin JE, Ojeda SR, ed). Fourth edition. Oxford, Oxford University Press, 286-302,, 2000.
18. MacGillivray MH. Disorders of growth and development. *Endocrinology&Metabolism* (Felig P, Frohman LA, ed). Fourth edition. New York, McGrawHill, Inc, 1265-1316,, 2001.
19. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. *Williams Textbook of Endocrinology* (Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR, ed). 9th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1427-1505,, 1998.
20. Clemmons DR. Insuline like growth factors-1 and its binding proteins. *Endocrinology* (DeGroot LJ, Jameson JL, ed). Fourth edition. Philadelphia, W.B.Saunders Co, Vol. 1: 439-460,, 2001.
21. Günöz H. Büyüme bozuklukları. *Pediatric Endocrinoloji* (Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S ed). Birinci baskı. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji derneği yayınları*, 65-137,, 2003.
22. Keiss W, Kessler U, Schmitt S, Funk P. Growth hormone and insulin-like growth factor I: basic aspects. *Growth hormone and insulin-like growth factor I in Human and Experimental Diabetes* (Flyvbjerg A, Oerskov H, Alberti G, ed). Chichester, New York, Wiley and Sons Ltd, 1-21,, 1993.
23. Barton JS, Hindmarsh PC, Preece MA. Serum insulin-like growth factor 1 in congenital heart disease. *Arch Dis Child* 75(2): 162-163, 1996.
24. Kerpel-Fronius E, Kiss S, Kardos G. Somatomedin and growth hormone in patients with retarded growth and atrophy due to congenital heart disease or malabsorption. *Monatsschr Kinderheilk* 125: 783-786, 1977.
25. Dündar B, Akçoral A, Saylam G, Unal N, Meşe T, Hüdaoğlu S, Büyükgebiz B, Böber E, Büyükgebiz A. Chronic hypoxemia leads to reduced serum IGF-I levels in cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(4): 431-436, 2000.
26. Stenbøg E, Hjortdal V, Ravn H, Skjaerbaek C, Sorensen K, Hansen O. Improvement in growth, and levels of insulin-like growth factor-1 in the serum, after cavopulmonary connections. *Cardiol Young* 10: 440-446, 2000.
27. Bernstein D. Congenital Heart Diseases. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, ed). 18th Edition. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1878-1942,, 2007.
28. Park MIC. Specific heart defects. *Pediatric Cardiology for Practitioners* (Craxen L, ed). Fourth Edition. Philadelphia, A.Timer Mirror Company, 174-240,, 2002.
29. Britges ND, Freed MD. Cardiac Catheterisation. *Moss and Adams Heart Disease in infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adults*

- (Emmanoides GC, Allen HD, ed). Fifth Edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 310-329,, 1995.
30. Michael MB, Philip M, George FH. Congenital Heart Diseases. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics (Rudolph AM, Lister G, Norman SJ, ed). 21th Edition. Toronto, Mc Graw-Hill, 1780-1742,, 2002.
 31. Bilgiç A, Lenk MK. Konjenital kalp hastalıklarında cerrahi tedavi endikasyonları ve zamanlaması. *Katkı Pediatri Dergisi* 17: 586-602, 1996.
 32. Özön A, Yordam N. Normal büyüme. *Katkı Pediatri Dergisi* 5: 337-344, 1994.
 33. Yalçın SS. Büyümenin izlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 25: 43-61, 2003.
 34. Lewinter-Suskind L, Suskind D, Murthy KK, Suskind RM. The malnourished child. Textbook of Pediatric Nutrition (Suskind RM, Lewintwe-Suskind L, ed). Second Edition. New York, Raven Pres, 127-143,, 1993.
 35. Pimstone BL, Becker D, Kronheim S. Disappearance of plasma growth hormone in acromegaly and protein-calorie malnutrition after somatostatin. *J Clin Endocrinol Metab* 40(1): 168-171, 1975.
 36. Pettigrew RA, Charlesworth PM, Farmilo RW, Hill GL. Assessment of nutritional depletion and immune competence: a comparison of clinical examination and objective measurements. *J Parenter Enteral Nutr* 8(1): 21-24, 1984.
 37. Saner G. Beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Pediatri* (Neyzi O, Ertuğrul T, ed). 3'üncü baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1.cilt, 204-209,, 2002.
 38. Coşkun T. Malnutrisyonlu hastanın beslenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 17: 311-325, 1996.
 39. Cooper A, Heird WC. Nutritional assessment of the pediatric patient including the low birth weight infant. *Am J Clin Nutr* 35: 1132-1141, 1982.
 40. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. The arm circumference as a public health index of protein calorie malnutrition of early childhood. XX Current conclusions. *J Trop Pediatr* 15: 253-260. 1999.
 41. Özön A, Yordam N. Büyüme Hormonu ve Fizyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 5: 345-350, 1994.
 42. Mendelson CR. Mechanisms of hormone action. Growth disorders (Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF and Saenger P, ed). London, Chapman Hall Medical, 51-88,, 1998.
 43. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 49(6): 825-836, 1957.
 44. Green H, Morikana M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* 29: 195, 1985.

45. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253(8): 2769-2776, 1978.
46. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 89(2): 283-286, 1978.
47. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 10(1): 68-91, 1989.
48. Bennett A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 57(3): 609-612, 1983.
49. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJ, Butler JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 19(3): 405-413, 1983.
50. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in human fetus: Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 29: 219, 1991.
51. Hall K, Hansson U, Lundin G, Luthman M, Persson B, Póvoa G, Stangenberg M, Ofverholm U. Serum levels of somatomedins and somatomedin-binding protein in pregnant women with type I or gestational diabetes and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 63(6): 1300-1306, 1986.
52. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 57(2): 268-271, 1983.
53. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323(1): 1-6, 1990.
54. Johanson AJ, Blizzard RM. Low somatomedin-C levels in older men rise in response to growth hormone administration. *Johns Hopkins Med J* 149(3): 115-117, 1981.
55. Kalkanoglu SH. Protein Enerji Malnutrisyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 25: 307-320, 2003.
56. William C. Heird. Undernutrition. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, ed). 18th Edition. Philadelphia, Wβ Saunders Company, 225-232., 2007.
57. Lois E, Judson J. Normal and aberrant growth. *Williams Textbook of Endocrinology* (Wilson JD, ed). 8th Edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1079-1138., 1992.

58. Becker DJ. The endocrine responses to protein calorie malnutrition. *Ann Rev Nutr* 3: 187, 1983.
59. Tripp ME. Developmental cardiac metabolism in health and disease. *Ped Cardiology* 10: 150-158, 1989.
60. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD, Gibbs DM, Felner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J* 5: 584-594, 1978.
61. Keys A, Brosek J, Henschel A. Compartments of the body. In *the Biology of Human Starvation*. Minneapolis, U of Minn, 273-285., 1980.
62. Frase IM, Mc Russel D, Whittoker S. Skeletal and diaphragmatic muscle function in malnourished chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 129: 269, 1984.
63. Lewis MI, Belman MJ. Nutrition and respiratory muscles. *Clin Chest Med* 9: 337-348, 1988.
64. Gibbons GW, Blackburn GL, Harken DE, Valdes PJ, Moorehead D, Bistran BR. Pre- and postoperative hyperalimentation in the treatment of cardiac cachexia. *J Surg Res* 20(5): 439-444, 1976.
65. Menon G, Poskitt EM. Why does congenital heart disease cause failure to thrive? *Arch Dis Child* 60(12): 1134-1139, 1985.
66. Poskitt EM. Failure to thrive in congenital heart disease. *Arch Dis Child* 68(2): 158-160, 1993.
67. Forchielli ML, McColl R, Walker WA, Lo C. Children with congenital heart disease: a nutrition challenge. *Nutr Rev* 52(10): 348-353, 1994.
68. Huse DM, Feldt RH, Nelson RA, Novak LP. Infants with congenital heart disease. Food intake, body weight, and energy metabolism. *Am J Dis Child* 129(1): 65-69, 1975.
69. Baum D, Beck R, Kodama A, Brown B. Early heart failure as a cause of growth and tissue disorders in children with congenital heart disease. *Circulation* 62(6): 1145-1151, 1980.
70. Jackson M, Poskitt EM. The effects of high-energy feeding on energy balance and growth in infants with congenital heart disease and failure to thrive. *Br J Nutr* 65(2): 131-143, 1991.
71. Strangway A, Fowler R, Cunningham K, Hamilton JR. Diet and growth in congenital heart disease. *Pediatrics* 57(1): 75-86, 1976.
72. Thommessen M, Heiberg A, Kase BF. Feeding problems in children with congenital heart disease: the impact on energy intake and growth outcome. *Eur J Clin Nutr* 46(7): 457-464, 1992.

73. Yahav J, Avigad S, Frand M, Shem-Tov A, Barzilay Z, Linn S, Jonas A. Assessment of intestinal and cardiorespiratory function in children with congenital heart disease on high caloric formula. *J Pediatr Gastroenterology and Nutrition* 4: 778-785, 1995.
74. Cavell B. Gastric emptying in infants with congenital heart disease. *Acta Paediatr Scand* 70(4): 517-520, 1981.
75. Nadas AS. Heart disease in children. *Hosp Pract*. 12(1): 103-111, 1977.
76. Flyvbjerg A, Dørup I, Everts ME, Orskov H. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced circulating levels of growth hormone and insulin-like growth factor I. *Metabolism* 40(8): 769-775, 1991.
77. Mitchell IM, Davies PS, Day JM, Pollock JC, Jamieson MP. Energy expenditure in children with congenital heart disease before and after cardiac surgery. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 102: 374-380, 1994.
78. Sondheimer JM, Hamilton JR. Intestinal function in infants with severe congenital heart disease. *J Pediatr* 92(4): 572-578, 1978.
79. Dørup I, Clausen T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr* 66(3): 493-504, 1991.
80. Dørup I, Flyvbjerg A, Everts ME, Clausen T. Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *Br J Nutr* 66(3): 505-521, 1991.
81. Krauss AN, Auld PA. Metabolic rate of neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 50(7): 539-541, 1975.
82. Yahav J, Avigad S, Frand M, Shem-Tov A, Barzilay Z, Linn S, Jonas A. Assessment of intestinal and cardiorespiratory function in children with congenital heart disease on high-caloric formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4(5): 778-785, 1985.
83. Rickard K, Brady MS, Gresham EL. Nutritional management of the chronically ill child. Congenital heart disease and myelomeningocele. *Pediatr Clin North Am* 24(1): 157-174, 1977.
84. Gingell RC, Piroeni DR, Hornung MG. Growth problems associated with congenital heart disease in infancy. (Lebenthal, ed). New York, Raven Pres, 853-860,, 1981.
85. Queen PM, Boatright SL, McNamara MM. Nutritional assessment of pediatric patients. *Nutr Support Serv* 3: 23-29, 1983.
86. Peterson RE, Wetzel GT. Growth failure in congenital heart disease: where are we now? *Curr Opin Cardiol* 19(2): 81-83, 2004.
87. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 133(12): 1273-1281, 1991.

88. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Birthweight distribution in southern Chinese infants with symptomatic congenital heart disease. *J Paediatr Child Health* 39(3): 191-196, 2003.
89. Sholler GF, Celermajer JM. Cardiac surgery in the first year of life: the effect on weight gains of infants with congenital heart disease. *Aust Paediatr J* 22(4): 305-308, 1986.
90. Linde LM, Dunn OJ, Schireson R, Rasof B. Growth in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 70(3): 413-419, 1967.
91. Feldt RH, Strickler GB, Weidman WH. Growth of children with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 117(5): 573-579, 1969.
92. Menahem S. The clinical growth of infants and children with ventricular septal defects. *Aust Paediatr J* 8(1): 1-15, 1972.
93. Baum D, Beck R, Kodama A & Brown B. Early heart failure as a cause of growth and tissue disorders in children with congenital heart disease. *Circulation* 62: 1145-1151, 1980.
94. Ehlers KH. Growth failure in association with congenital heart disease. *Pediatr Ann* 7(11): 750-759, 1978.
95. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg JP. Postnatal growth in southern Chinese children with symptomatic congenital heart disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(4): 387-401, 2000.
96. Azak E. Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda düzeltici kalp ameliyatlarından sonra büyümenin izlenmesi, Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, 2004.
97. Rosental A, Castaneda AR. Growth and development after cardiovascular surgery in infants and children. *Progress in cardiovascular disease* 27: 27-37, 1975.
98. Krovetz LJ. Weight gain in children with patent ductus arteriosus. *Dis Chest* 44: 274-283, 1963.
99. Davies PS. Energy requirements and energy expenditure in infancy. *Eur J Clin Nutr* 46(4): 29-35, 1992.
100. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 27: 271:453-460, 1964.
101. Lees MH, Bristow JD, Griswold HE, Olmsted RW. Relative hypermetabolism in infants with congenital heart disease and undernutrition. *Pediatrics* 36: 183-191, 1965.
102. Butte NF. Energy requirements during infancy. *Nutrition in infancy* (Nichols TA, ed). Philadelphia, CV Mosby, 86-99,,1988.

103. McIntyre J, Hull D. Metabolic rate in febrile infants. *Arch Dis Child* 74(3): 206-209, 1996.
104. Krieger I. Growth failure and congenital heart disease. Energy and nitrogen balance in infants. *Am J Dis Child* 120(6): 497-502, 1970.
105. Kennaird DL. Oxygen consumption and evaporative water loss in infants with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 51: 34-41, 1976.
106. Stocker FP, Wilkoff W, Miettinen OS, Nadas AS. Oxygen consumption in patients with heart disease. *J7 Pediatr* 80: 43-51, 1972.
107. Barton JS, Hindmarsh PC, Scrimgeour CM, Rennie MJ, Preece MA. Energy expenditure in congenital heart disease. *Arch Dis Child* 70(1): 5-9, 1994.
108. Venugopalan P, Akinbami FO, Al-Hinai KM, Agarwal AK. Malnutrition in children with congenital heart defects. *Saudi Med J* 22(11): 964-967, 2001.
109. Davies PSW, Ewing G, Lucas A. Energy expenditure in early infancy. *Br J Nutr* 62: 621-629, 1989.
110. M van der Kuip M, Hoos MB, Forget PP, Westerterp KR, Gemke RJ, de Meer K. Energy expenditure in infants with congenital heart disease, including a meta-analysis. *Acta Paediatr* 92(8): 921-927, 2003.
111. Nydegger A, Bines JE. Energy metabolism in infants with congenital heart disease. *Nutrition*.22(7-8): 697-704, 2006.
112. Leitch CA, Karn CA, Peppard RJ, Granger D, Liechty EA, Ensing GJ, Denne SC. Increased energy expenditure in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 133(6): 755-760, 1998.
113. Modi P, Suleiman MS, Reeves BC, Pawade A, Parry AJ, Angelini GD, Caputo M. Basal metabolic state of hearts of patients with congenital heart disease: the effects of cyanosis, age, and pathology. *Ann Thorac Surg* 78(5): 1710-1716, 2004.
114. Vanderhoof JA, Hofschire PJ, Baluff MA, Guest JE, Murray ND, Pinsky WW, Kugler JD, Antonson DL. Continuous enteral feedings. An important adjunct to the management of complex congenital heart disease. *Am J Dis Child* 136(9): 825-827, 1982.
115. D Bougle, M Iselin, A Kahyat, J-F Duhamel. Nutritional treatment of congenital heart disease. *Archives of Disease in Childhood* 61: 779-801, 1986.
116. Svensson J, Tivesten A, Isgaard J. Growth hormone and the cardiovascular function. *Minerva Endocrinol* 30(1): 1-13, 2005.
117. Saccà L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59(6): 660-671, 2003.

118. Bernstein D, Jasper JR, Rosenfeld RG, Hintz RL. Decreased serum insulin-like growth factor-I associated with growth failure in newborn lambs with experimental cyanotic heart disease. *J Clin Invest* 89(4): 1128-1132, 1992.
119. Pons Leite H, Gilberto Henriques Vieira J, Brunow De Carvalho W, Chwals WJ. The role of insulin-like growth factor I, growth hormone, and plasma proteins in surgical outcome of children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2(1): 29-35, 2001.
120. Palacio AC, Perez-Bravo F, Santos JL, Schlesinger L, Monckeberg F. Leptin levels and IgF-binding proteins in malnourished children: effect of weight gain. *Nutrition* 18: 17-19, 2002.
121. Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism* 49: 819-825, 2000.
122. Park MJ, Kim HS, Kang JH, Kim DH. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-1), free IGF-1, IGF binding protein-I (IGF BP-I), IGF BP-3 and insulin in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12: 139-144, 1999.
123. Haspolat K, Ece A, Gürkan F, Atamer Y, Tutanç M, Yolbaş I. Relationships between leptin, insulin, IGF-1 and IGFBP-3 in children with energy malnutrition. *Clin Biochem* 40(3-4): 201-205, 2007.
124. Kilic M, Taskin E, Ustundag B, Aygun AD. The evaluation of serum leptin level and other hormonal parameters in children with severe malnutrition. *Clin Biochem* 37: 382-387, 2004.
125. Nygren A, Sunnegårdh J, Albertsson-Wikland K, Berggren H, Isgaard J. Relative cardiac expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in congenital heart disease. *J Endocrinol Invest* 31(3): 196-200, 2008.
126. Friberg P, Adams MA, Isgaard J. Right but not left ventricular insulin like growth factor 1 and growth hormone receptor levels increase after induction of volume overload. *Hypertension* 22: 418, 1993.
127. Moromisato DY, Moromisato MY, Zanconato S, Roberts CT Jr. Effect of hypoxia on lung, heart, and liver insulin-like growth factor-I gene and receptor expression in the newborn rat. *Crit Care Med* 24(6): 919-924, 1996.
128. Swenne I, Stridsberg M, Thurfjell B, Rosling A. Insulin-like growth factor-1 as an indicator of nutrition during treatment of adolescent girls with eating disorders. *Acta Paediatr* 96(8): 1203-1208, 2007.
129. Frayn KN, Price DA, Maycock PF, Carroll SM. Plasma somatomedin activity after injury in man and its relationship to other hormonal and metabolic changes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 20(2): 179-187, 1984.
130. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M, Buchanan C. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity

associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35(1): 47-54, 1991.

131. Nygren J, Sammann M, Malm M, Efendic S, Hall K, Brismar K, Ljungqvist O. Distributed anabolic hormonal patterns in burned patients: the relation to glucagon. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43(4): 491-500, 1995.
132. Mak RH, Cheung WW, Roberts CT Jr. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res* 18(1): 17-25, 2008.
133. Colakoğlu O, Taşkiran B, Colakoğlu G, Kizildağ S, Ozcan FA, Unsal B. Serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 18(4): 245-249, 2007.
134. Boguszewski MC, Kamoi TO, Bento Radominski R, Boguszewski CL, Rosberg S, Filho NA, Sandrini Neto R, Albertsson-Wikland K. Insulin-like growth factor-1, leptin, body composition, and clinical status interactions in children with cystic fibrosis. *Horm Res* 67(5): 250-256, 2007.
135. Gomes CM, Giannella-Neto D, Gama ME, Pereira JC, Campos MB, Corbett CE. Correlation between the components of the insulin-like growth factor I system, nutritional status and visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101(7): 660-667, 2007.
136. Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I, and IGF-binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84(1): 82-89, 1999.
137. Dehiya R.K, Bhartiya D, Kapadia C, Desai M.P. Insulin-like growth factor-I, insulin like growth factor binding protein-3 and acid labile subunit levels in healthy children and adolescents residing in Mumbai suburbs. *Indian Pediatr* 37: 990-997, 2000.
138. Dinleyici EC, Kilic Z, Buyukkaragoz B, Ucar B, Alatas O, Aydogdu SD, Dogruel N. Serum IGF-1, IGFBP-3 and growth hormone levels in children with congenital heart disease: relationship with nutritional status, cyanosis and left ventricular functions. *Neuro Endocrinol Lett* 28(3): 279-283, 2007.
139. Teitel D, Sidi D, Bernstein D, Heymann MA, Rudolph AM. Chronic hypoxemia in the newborn lamb: cardiovascular, hematopoietic, and growth adaptations. *Pediatr Res* 19(10): 1004-1010, 1985.
140. Dinleyici EC, Tekin N, Colak O, Aksit MA. Cord blood IGF-1 and IGFBP-3 levels in asphyxiated term newborns. *Neuro Endocrinol Lett* 27(6): 745-747, 2006.
141. Aydogan M, Toprak D, Hatun S, Yüksel A, Gokalp AS. The effect of recurrent tonsillitis and adenotonsillectomy on growth in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71(11): 1737-1742, 2007.
142. Ersoy B, Yüçetürk AV, Taneli F, Urk V, Uyanik BS. Changes in growth pattern, body composition and biochemical markers of growth after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69(9): 1175-1181, 2005.

143. Soliman AT, Madkour A, Galil MA, El Zalabany M, Aziz SM, Ansari BM. Growth parameters and endocrine function in relation to echocardiographic parameters in children with ventricular septal defect without heart failure. *J Trop Pediatr* 47(3): 146-152, 2001.
144. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res* 65(2): 96-105, 2006.
145. Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, Petersen JH, Skakkebaek NE, Main KM. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 820-826, 2006.
146. Kouanda S, Tonglet R, De Coninck V, Doulougou B, Sondo B, Ketelslegers JM, Robert A. Reference values of IGF-I in children from birth to 5 years of age, in Burkina Faso, using blood samples on filter paper. *Growth Horm IGF Res* 18(4): 345-352, 2008.
147. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D; ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 1041-1044, 2002.
148. Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 10(2): 121-128, 2007.
149. Hoppe C, Molgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 58: 1211-1216, 2004.
150. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand* 70: 195-200, 1981.
151. Ong KK, Elmlinger M, Jones R, Emmett P; ALSPAC Study Team, Holly J, Ranke MB, Dunger DB. Growth hormone binding protein levels in children are associated with birth weight, postnatal weight gain, and insulin secretion. *Metabolism* 56(10): 1412-1417, 2007.
152. Elmlinger M.W, Kuhnel W, Weber M.M, Ranke M.B. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 42(6): 654-664, 2004.
153. Jensen R.B, Jeppesen K.A, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm. Res* 63(1): 15-21, 2005.
154. Cohen MI, Bush DM, Ferry RJ Jr, Spray TL, Moshang T Jr, Wernovsky G, Vetter VL. Somatic growth failure after the Fontan operation. *Cardiol Young* 10(5): 447-457, 2000.

155. Davies SC, Wass JA, Ross RJ, Cotterill AM, Buchanan CR, Coulson VJ, Holly JM. The induction of a specific protease for insulin-like growth factor binding protein-3 in the circulation during severe illness. *J Endocrinol* 130(3): 469-473, 1991.
156. Sasaki H, Baba K, Nishida Y, Waki K, Konishi N, Mawatari H, Usami I, Kikuchi K, Tanaka M. Treatment of children with congenital heart disease and growth retardation with recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr* 85(2): 251-253, 1996.