

69132

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI
PROF.DR.GÜLERSU İRKEN

**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI VE BÜYÜME GERİLİĞİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr.Bumin Nuri DÜNDAR

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof.Dr.Adnan AKÇORAL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİTASYON MERKEZİ

İZMİR-1998

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI
PROF.DR.GÜLER SU İRKEN

**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI VE BÜYÜME GERİLİĞİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr.Bumin Nuri DÜNDAR

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof.Dr.Adnan AKÇORAL

İZMİR-1998

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
01.GİRİŞ	1
02.AMAÇ.....	2
03. GENEL BİLGİLER.....	3
03.01 Doğumsal Kalp Hastalıklarına Genel Bakış.....	3
03.01.01. İnsidans ve Etyoloji.....	3
03.01.02.Doğumsal Kalp Hastalığı Sınıflaması.....	3
03.01.02.01. Asiyantotik Doğumsal Kalp Hastalıkları.....	3
03.01.02.02. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları.....	4
03.02. Doğumsal Kalp Hastalığı ve Büyüme Geriliği.....	4
03.02.01. Büyümenin Tanımı ve Büyüme Etkileyen Faktörler.....	4
03.02.02. Doğumsal Kalp Hastalığı Büyüme Geriliği Arası İlişki.....	4
03.03. Beslenme ve Malnutrisyon.....	6
03.03.01. Beslenme ve Malnutrisyon Tanımı.....	6
03.03.02. Malnutrisyonlu Hastanın Değerlendirilmesi.....	7
03.03.02.01. Diyet Monitörizasyonu.....	7
03.03.02.02. Enerji Kaybının Tespiti.....	7
03.03.02.03. Antropometrik Ölçümler.....	7
03.03.02.04. Biyokimyasal Değerlendirme.....	8
03.03.02.05. Eser Elementler ve Vitamin Düzeyleri.....	8
03.03.03. Malnutrisyon Sınıflaması.....	8
03.04. Malnutrisyon ve Endokrin Sistem.....	10
03.04.01.Malnutrisyonda Endokrin Değişiklikler.....	10

Sayfa No

03.04.01.01. Growth Hormon.....	10
03.04.01.02. Somatomedinler.....	11
03.04.01.03. IGF Bağlayıcı Proteinler.....	12
03.04.01.04. Beslenme ile IGF1 ve IGFBP-3 İlişkisi.....	13
03.04.01.05. Malnutrisyonda Diğer Hormonal Değişiklikler.....	13

04.GEREÇ VE YÖNTEM..... 15

04.01. Olgular..... 15

04.02. Kardiyak Değerlendirme..... 15

04.03. Nutrisyonel Değerlendirme..... 18

04.03.01. Antropometrik Ölçümler..... 18

04.03.02.Diyet alım öyküsü..... 18

04.03.03. Malnutrisyon Değerlendirmesi..... 18

04.04. Anemi Değerlendirilmesi..... 19

04.05.Laboratuvar Yöntemler..... 19

04.06.Ek Bilgiler..... 19

04.07. İstatiksel Yöntem..... 20

05. BULGULAR..... 21

06. TARTIŞMA..... 48

07. SONUÇLAR..... 58

08. KAYNAKLAR..... 60

09.EKLER..... 72

.EK 1 Yaşa ve kiloya göre alınması gereken kalori ve protein miktarları..... 72

.EK 2 Yaşa göre normal IGF-I değerleri..... 73

.EK 3 IGF ve IGFBP-3 ilişkisi..... 74

.EK 4 Örnek diyet formu..... 75

.EK 5 Çalışmaya katılan hastaların tanı ve diğer bulguları..... 76

.EK 6 Kontrol grubunun bulguları..... 79

TABLULAR

Sayfa No

Tablo 1. Hastalık Şiddeti Sınıflamasında Kullanılan Parametreler.....	17
Tablo 2. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Ortalama Takvim Yaşı,..... Va SDS, Boy SDS ve Doğum Ağırlıkları	21
Tablo3. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Ortalama TY/KY Oranları.....	22
Tablo 4. Tanılarına Göre Hastaların Ortalama Takvim Yaşı, Va SDS,..... Boy SDS ve Doğum Kiloları	22
Tablo 5. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Ortalama Kalori ve Protein..... Alım Oranları	23
Tablo 6. TOF'lu Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Ortalama Kalori ve..... Protein Alım Oranları	24
Tablo 7. Kompleks Siyanotik Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Ortalama..... Kalori ve Protein Alım Oranları	24
Tablo 8. Asiyantotik Soldan Sağa Şanlı Hastaların Hastalık Şiddetine Göre..... Ortalama Kalori ve Protein Alım Oranları	24
Tablo 9. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Grubun Ortalama Takvim Yaşı,..... Va SDS, Boy SDS, TSF SDS, MAC SDS Değerleri, Ortalama Kalori ve Protein Alım Oranları ve Ortalama Doğum Ağırlıkları	26
Tablo10. Nutrisyonel Yeterli ve Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Ortalama..... TY/KY Oranları	26
Tablo 11. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Nutrisyonel Durumlarına Göre..... Dağılımları	28
Tablo 12. TOF, Kompleks Siyanotik, Soldan-Sağa Şanlı, Obstrüktif Tip Lezyonlu..... Hastaların Nutrisyonel Durumlarına Göre Dağılımları	29
Tablo 13. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların TOF'lu Grupta Hastalık..... Şiddetine Göre Dağılımları	30
Tablo 14. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Kompleks Siyanotikli Grupta Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları	30
Tablo 15. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Soldan Sağa Şanlı Grupta, Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları	31

Tablo 16. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Obstrüktif Tip Lezyonlu Grupta Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları	31
Tablo 17. Soldan Sağa Şanlı Hastaların İlaç Alımlarına Göre Nutrisyonel Yönden Dağılımları	32
Tablo 18. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Malnutrisyon Sınıflamasına..... Göre Dağılımları	33
Tablo 19. Hastalık Gruplarındaki Olguların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Dağılımları	34
Tablo 20. Siyanotik ve Asiyantotik Grupta Anemi Saptanan Hastaların Dağılımı	35
Tablo 21. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Grupta Anemi Saptanan Hastaların Dağılımı	35
Tablo 22. Anne Eğitim Durumlarına Göre Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Dağılımı	36
Tablo 23. Nutrisyonel Durumlarına Göre Hastaların 1 Yıldaki Ortalama..... ASYE Sayıları	36
Tablo 24. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Grupta, Albumin ve Çinko Ortalama Değerleri	37
Tablo 25. Nutrisyonel Yeterli Ve Yetersiz Grupla Kontrol Grubunun Ortalama IGF-I..... Ve IGFBP-3 Değerleri	38
Tablo 26. Nutrisyonel Yeterli Siyanotik ve Asiyantotik Hastalarla Kontrol Grubunun..... Ortalama IGF-I ve IGFBP-3 Değerleri	38
Tablo 27. Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Ortalama IGF-1 ve IGFBP-3Değerleri	41

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Waterlow Sınıflamasına Göre Nutrisyonel Değerlendirme.....	9
Şekil 2. Siyanotik Ve Asiyantotik Hastaların Dağılımı.....	15
Şekil 3.Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları.....	16
Şekil 4.Hastalık Gruplarının Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları.....	18
Şekil 5.Nutrisyonel Yeterli Ve Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Dağılımı.....	25
Şekil 6.Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımları.....	27
Şekil 7.Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımları	33
Şekil 8.Nutrisyonel Yeterli , Nutrisyonel Yetersiz ve Kontrol Grubunun Ortalama IGF-I Değerleri	39
Şekil 9. Nutrisyonel Yeterli , Nutrisyonel Yetersiz ve Kontrol Grubunun Ortalama IGFBP-3 Değerleri	39
Şekil 10.Nutrisyonel Yeterli Siyanotik Ve Asiyantotik Hastaların Ortalama IGF-I Değerleri	40
Şekil 11.IGF-I ve Vücut Ağırlığı Arası İlişki.....	42
Şekil 12.IGF-I ve Boy Arası İlişki.....	42
Şekil 13.IGF-I ve Alınan Kalori Oranı Arası İlişki.....	42
Şekil 14.IGF-I ve Alınan Protein Oranı Arası İlişki.....	43
Şekil 15.IGF-I ve TSF Arası İlişki.....	43
Şekil 16.IGF-I ve MACArası İlişki.....	43
Şekil 17.IGF-I ve Saturasyon Arası İlişki.....	44
Şekil 18.IGFBP-3 ve Vücut Ağırlığı Arası İlişki.....	44
Şekil 19.IGFBP-3 ve Boy Arası İlişki.....	44
Şekil 20. IGFBP-3 ve Alınan Kalori Oranı Arası İlişki.....	45
Şekil 21 IGFBP-3 ve TSF Arası İlişki.....	45
Şekil 22. IGFBP-3 ve MACArası İlişki.....	45
Şekil 23. IGFBP-3 ve Saturasyon Arası İlişki.....	46
Şekil 24.Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Ortalama IGF-I Değerleri.....	47
Şekil 25.Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Ortalama IGFBP-3 Değerleri.....	47

KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenocorticotropic Releasing Hormone
AK: Aort Koarktasyonu
ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
ASD : Atrial Septal Defekt
AS : Aort Stenozu
AVSD: Atrio-Ventriküler Septal Defekt
BAT: Büyük Arter Transpozisyonu
Bes. Yet.: Beslenme Yetersizliği
DORV: Double Outlet Right Ventricle(Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül)
DKH: Doğumsal Kalp Hastalığı
FSH: Folliculer Stimulating Hormone
GH: Growth Hormone
Hb: Hemoglobin
IGF-I: Insulin Like Growth Factor- 1
IGFBP-3 : Insulin Like Growth Factor- Binding Protein- 3
K.Z.Akut: Kronik Zeminde Akut
KY: Kemik Yaşı
MAC: Mid Arm Circumflex(Kol Çevresi)
Ort.: Ortalama
Qp: Pulmoner Akım
Qs: Sistemik Akım
PA: Pulmoner Atrezi
PDA: Patent Duktus Arteriosus
PGR: Basınç Gradienti
PS: Pulmoner Stenoz
SDS: Standart Deviasyon Skoru
TAPVD: Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
TOF: Fallot Tetralojisi
TSF: Triceps Skinfold(Triseps Cilt Kalınlığı)
TSH: Troid Stimulating Hormone
TV: Tek Ventrikül
TY: Takvim Yaşı
Va: Vücut Ağırlığı
VSD: Ventriküler Septal Defekt
Zn: Çinko

ÖZET

Doğumsal Kalp Hastalığı ve Büyüme Geriliği Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Dr. Bumin Nuri Dündar

Doğumsal kalp hastalığı(DKH) bulunan çocuklarda büyüme geriliğinin sık görüldüğü bilinmektedir. Bunu açıklamada; beslenme yetersizliği,artmış enerji gereksinimi,hipoksi,kullanılan ilaçlar,sık geçirilen enfeksiyonlar ve malabsorbsiyon gibi birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır.Son yıllarda yapılan çalışmalarda, büyümenin nutrisyonel ve endokrin faktörler arası karmaşık ilişkiler sonucu olduğu ve beslenme bozukluklarında endokrin faktörlerin de etkilendiği gösterilmiştir.

DKH ve büyüme geriliği arası ilişkiyi araştırmak için DKH tanısı almış, yaş ortalaması $4.06 \pm 3.38(0.07-12)$, 29(%36) siyanotik(13'ü fallot tetralojisi , 16'sı kompleks siyanotik) ve 51(%64) asiyanotik(33'ü soldan sağa şanlı , 18'i obstrüktif tip lezyonlu) toplam 80 hastanın büyüme ve endokrin parametrelerle değerlendirildi.Tüm hastaların vücut ağırlıkları(va) ,boyları,triseps bölgesinden deri kıvrım kalınlıkları(TSF) ve kol çevreleri(MAC) ölçülerek,hepsinin standart deviasyon skorları(SDS) ve 3 günlük diyet alım öykülerinden ortalama günlük kalori ve protein alım oranları hesaplandı.Ayrıca anne eğitim durumları,son 1 yılda geçirilen ortalama alt solunum yolu enfeksiyonu(ASYE) sayıları belirlendi.Olgular hastalık şiddetlerine göre orta şiddetli ve şiddetli, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık oranları ileTSF ve MAC ölçümleri kullanılarak nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz ve ek olarak nutrisyonel yetersiz hastalar Waterlow sınıflamasına göre;akut,kronik ve kronik zeminde akut beslenme yetersizliği olarak sınıflandırıldı.Tüm olguların kateter-anjiyografi sırasında alınan kanları çalışılarak; hemogram,serum elektrolitleri,karaciğer fonksiyon testleri,siyanotik hastalar için oksijen saturasyonları,serum çinko düzeyleri,troid fonksiyon testleri,Insulin-like growth factor-1(IGF-I) ve IGF-I bağlayıcı protein- 3 (IGFBP-3)serum düzeyleri elde edildi.Ayrıca büyümesi normal ve nutrisyonel yetersizlik saptanmayan benzer yaş grubundan 20 olgu IGF-I ve IGFBP-3 için kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Siyanotik ve asiyanotik olgular hem va hem de boy yönünden etkilenmiş bulunurken,aralarında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$) ancak, siyanotik olgular özellikle va'ları açısından asiyanotik olgulara göre biraz daha geri bulundu. İki grupta da va SDS ile boy SDS'leri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; va SDS'leri -1.46 ± 0.85 ve -1.11 ± 1.39 , ; boy SDS'leri ise -1.16 ± 1.29 ve -1.05 ± 1.21) Tüm hastaların 43'ü(%54) nutrisyonel yetersiz olarak değerlendirilirken;bunların 22'sini (%51) 0-2 yaş arası olgular oluşturuyordu. Siyanotik hastalarda nutrisyonel yetersizlik oranı asiyanotik hastalara göre daha yüksekti.(%72.5 ve %43.2, $p<0.001$)Ancak bu iki grubun kalori ve protein oranları arasında fark yoktu($p>0.05$).Hastalık cinslerine göre ise; en fazla nutrisyonel yetersizlik kompleks siyanotik grupta(%75) ve daha sonra sırasıyla TOF,soldan sağa şanlı ve obstrüktif tip lezyonlu olgularda saptandı(%69,%51.5 ve %27.6).Bunlardan ilk 3 grupta hastalığı Şiddetli olgularda orta şiddetli olgulara göre daha fazla nutrisyonel yetersiz hasta oranı saptanırken, şiddetli ve

orta şiddetli gruplar arası kalori ve protein alım oranları arasında fark yoktu($p>0.05$). Nutrisyonel yetersiz hastaların ortalama kalori ve protein alım oranları;kalori açısından daha belirgin olmak üzere, nutrisyonel yeterli hastalara göre belirgin olarak düşük bulundu.(kalori; $\%78.6 \pm 14.1$ ve 94.3 ± 11.7 , $p<0.05$ ve protein; $\%86.8 \pm 11.8$ ve 98.8 ± 9.2 , $p<0.05$).Kalori ve protein alım oranları ile hem va hem de boy arasında pozitif ilişki saptandı. Nutrisyonel yetersiz grubun ortalama serum çinko düzeyi nutrisyonel yeterli gruba göre anlamlı olarak düşük bulunurken (sırasıyla; 83.3 ± 26.1 ve 98 ± 22.5 , $p<0.05$), ortalama IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ise hem nutrisyonel yeterli hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla;IGF-I ; 50.4 ± 22.8 , 91.6 ± 33 , 107 ± 19.7 $p<0.005$ ve IGFBP-3; 1530 ± 874 , 3113 ± 1055 , 3312 ± 409 $p<0.005$).IGF-I ve IGFBP-3'le hastalarımızın;va(sırasıyla; $r=0.647$, $p=0.0001$; $r=0.679$, $p=0.0001$),boy ($r=0.384$, $p=0.0004$; $r=0.518$, $p=0.0001$), TSF(sırasıyla; $r=0.340$, $p=0.002$; $r=0.415$, $p=0.0001$), MAC (sırasıyla; $r=0.502$, $p=0.0001$; $r=0.506$, $p=0.001$) ve alınan kalori (sırasıyla; $r=0.478$, $p=0.0001$; $r=0.398$, $p=0.0002$) ve siyanotik hastalardaki oksijen saturasyonu ile (sırasıyla; $r=0.368$, $p=0.048$; $r=0.42$, $p=0.023$) pozitif ilişki saptandı.IGF-I alınan protein oranı ile de ilişkili bulunurken($r=0.359$, $p=0.001$; $r=0.312$, $p=0.0061$);IGFBP-3'le alınan protein oranı arasında ilişki saptanamadı.Nutrisyonel yeterli siyanotik hastaların ortalama IGF-I düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla; 85 ± 30.2 ve 107 ± 19.7 , $p<0.05$).Nutrisyonel yetersiz hastalar sınıflan- dırıldığında;siyanotik hastalarda akut($\%47.6$),asiyanotik hastalarda ise kronik zeminde akut($\%50$) beslenme yetersizliğinin daha sık olduğu görüldü..IGF-I ve IGFBP-3 en düşük olarak kronik zeminde akut beslenme yetersizliği olan hastalarda saptandı.Beslenme yetersizliği tiplerine göre IGF-I değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken;IGFBP-3 değerleri arasında fark saptandı($p<0.005$).

Sonuç olarak;DKH'da büyüme geriliği büyük ölçüde yetersiz alım ile beraber, özellikle hastalık şiddeti fazla olanlarda ve siyanotik olgularda artmış ihtiyaçta bağlı bulunmuştur.DKH'da büyüme geriliği ile IGF-I ve IGFBP-3 arası yakın ilişki saptanmıştır.Siyanotik hastalarda büyüme geriliği ve nutrisyonel yetersizlik daha yüksek oranda bulunmuştur ve hipoksi bu hastalarda büyümeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak gözükmekte, büyük olasılıkla bu etkisini IGF-I ve IGFBP-3'ü etkileyerek yapmaktadır.DKH'daki beslenme yetersizlikleri tipleri ile IGFBP-3 arasında yakın ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler:Doğumsal kalp hastalığı,büyüme geriliği,nutrisyonel yetersizlik,IGF-I,IGFBP-3

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Growth Retardation and Congenital Heart Disease

Dr.Bumin Nuri Dündar

Growth retardation is a well recognised complication of congenital heart disease(CHD). Several possible explanations for this complication have been suggested; insufficient intake of nutrients, increased energy requirement, hypoxia, cardiac drugs, frequent respiratory infections and malabsorption. Recently, investigators have been demonstrated that nutritional and endocrine factors have a complex relationship in the growth of children and endocrine status is effected by the nutritional factors.

We evaluated 80 patient with CHD,[mean age 4.06 ± 3.38 (0.07-12), 29 (36%) cyanotic (13 tetralogy of fallot , 16 complex cyanotic) and 51 (64%) acyanotic (33 left to right shunt , 18 obstructive type)] to estimate growth of patients in relation to nutritional and endocrine factors. Body weight and height, triceps skinfold (TSF) and mid arm circumference (MAC) measurements were made in all patients and standart deviation scores (SDS) were calculated. Also, three days dietary history was analysed and, ratios of calorie and protein intake/expected values were calculated. In addition, frequency of lower respiratory infection throughout one year and mother's educational status were recorded. Cyanotic and acyanotic patients were classified as moderate and severe according to severity of disease. All patients were classified according to nutritional state; nutritionally sufficient and nutritionally insufficient using height for age and weight for height ratios,and also TSF and MAC values for each patient. In addition; nutritionally insufficient patients were seperated into three groups according to Waterlow's classification (wasted, stunded and wasted +stunded).Blood samples were obtained during catheter-angiography and complete blood count, serum electrolytes, liver function tests, oxygen saturations (for cyanotic patients), serum zinc levels, thyroid function tests ,Insulin-like growth factor 1(IGF-I) and IGF-I binding protein 3 (IGFBP3) levels were measured. A control group of 20 well-nourished children in the similar age were formed in order to compare the values of IGF-I and IGFBP-3 between control and study groups.

Cyanotic and acyanotic patients showed marked retardation in both weight and height, but there was no significant difference between weight and height among two groups ($p>0.05$). In two groups, there were not significant differences between weight and length within each group (weight SDS -1.46 ± 0.85 and -1.11 ± 1.39 , $p>0.05$; height SDS -1.16 ± 1.29 and -1.05 ± 1.21 , respectively; $p>0.05$). Complex cyanotic patients were more severely retarded in weight (weight SDS -1.69 ± 0.71 , height SDS -1.14 ± 1.04 , $p<0.05$) and obstructive type patients had the least retardation in both weight and height (weight SDS -0.41 ± 0.99 , height SDS -0.75 ± 0.89).According to nutritional classification of 80 cyanotic and acyanotic patients; 43 (%54) of patients were nutritionally insufficient. The ratio nutritionally insufficient patients was high in cyanotic group (72.5% in cyanotic and 43.2% in acyanotic, $p<0.001$). However, we could not determine any difference in intake of calorie and protein between two groups ($p>0.05$). When we evaluated

the patients according to the severity of disease, a high ratio of nutritionally insufficient children were determined in severe disease groups compared with moderate disease groups in TOF, complex cyanotic and left to right shunt groups ($p < 0.05$). But, Intake of calorie and protein ratio between moderate and severe disease groups was not different. However, we determined that nutritionally insufficient patients were taking much less calorie and protein compared with the nutritionally sufficient patients. (calorie; $78.6\% \pm 14.1$ and $94.3\% \pm 11.7$, $p < 0.05$ ve protein; $86.8\% \pm 11.8$ and $98.8\% \pm 9.2$, respectively, $p < 0.05$). Also, there was a positive correlation between intake of calorie and protein and both weight and height. We found low serum zinc concentration in nutritionally insufficient group (83.3 ± 26.1 and 98 ± 22.5 , $p < 0.05$). IGF-I and IGFBP-3 values were lower in nutritionally insufficient group than in both nutritionally sufficient and control groups. (IGF-I; 50.4 ± 22.8 , 91.6 ± 33 and 107 ± 19.7 ; $p < 0.005$ and IGFBP-3; 1530 ± 874 , 3133 ± 1055 and 3312 ± 409 ; $p < 0.005$, respectively) There was a positive correlation between IGF-I with IGFBP3 and weight ($r = 0.647, p = 0.0001$ and $r = 0.679, p = 0.0001$, respectively), and length ($r = 0.384, p = 0.0004$ and $r = 0.518, p = 0.0001$), TSF ($r = 0.340, p = 0.002$ and $r = 0.415, p = 0.0001$, respectively), MAC ($r = 0.502, p = 0.0001$ and $r = 0.506, p = 0.001$, respectively) and intake of calorie ratio ($r = 0.478, p = 0.0001$ and $r = 0.398, p = 0.0002$, respectively), and oxygen saturation for cyanotic patients ($r = 0.36, p = 0.048$ and $r = 0.42, p = 0.023$, respectively) We also determined a positive correlation between IGF-I and intake of protein ratio ($r = 0.359, p = 0.001$), but this was not true for IGFBP-3. When we considered IGF-I levels, nutritionally sufficient cyanotic patients, had significantly low levels to compared with the control group (85.5 ± 30.2 and 107 ± 19.7 ; $p < 0.05$, respectively). When we classified nutritionally insufficient patients according to Waterlow's classification, a high ratio of wasted and wasted + stunted patients were determined in cyanotic (47.6 %) and acyanotic (50 %) groups, respectively. The lowest concentrations of IGF-I and IGFBP-3 were found in wasted + stunted patients. There was a significant difference in IGFBP-3 levels ($p < 0.005$) but not in IGF-I among the three malnutrition types.

In conclusion, we found that insufficient intake of nutrients (especially in intake of calorie), and increased energy requirement (especially in severe disease and cyanotic patients) lead to growth failure in CHD. There is a strong relationship between IGF-I with IGFBP-3 levels and growth failure in CHD. Hypoxia is another important factor that effect the growth of cyanotic patients and, probably effect IGF-I and IGFBP-3 levels. In addition, we determined a relation in between IGFBP-3 levels and malnutrition types in CHD.

Key Words: Congenital Heart Disease, Growth Retardation, Nutritionally Insufficient, IGF-I, IGFBP-3.

01. GİRİŞ

Çocuğun sağlıklı olduğunu gösteren en önemli ölçüt yaşına uygun bir büyüme göstermesidir (1). Büyüme; genetik, potansiyel ve bunu etkileyen çevresel faktörlere bağlı olmakla birlikte, yeterli ve dengeli beslenme büyümei etkileyen en önemli faktördür (2).

Çocuklarda görülen kronik böbrek hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve doğumsal kalp hastalıkları (DKH) gibi kronik hastalıkların hepsi, değişik mekanizmalarla beslenme bozukluğuna yol açarak, sıklıkla malnutrisyona ve bunun sonucunda da büyüme geriliğine neden olmaktadır (3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kronik hastalıklı çocuklarda büyüme bozukluğunun nutrisyonel ve endokrin faktörler arası karmaşık ilişkiler sonucu olduğunu göstermektedir (5-11).

Kronik ve ciddi hastalığı olan çocukların tedavilerinde son zamanlarda sağlanan gelişmeler; bu hastaların mortalitelerini azaltmış ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlamıştır. Bunun sonucu olarak, bu hastalarda sıklıkla görülen malnutrisyon ve büyüme geriliğinin tanı ve tedavisi; bu hastaların prognozunda ve yaşam standartlarının artmasında daha büyük önem kazanmıştır (12-14).

Çocuklarda görülen kronik hastalıklar grubunun önemli bir kısmını doğumsal kalp hastalıkları oluşturmaktadır. DKH ile büyüme geriliği arası yakın ilişki uzun yıllardan beri bilinmektedir (4,15,16) ve bu ilişkinin nedenlerine yönelik pek çok araştırma yapılmış, ancak bunların sonucunda farklı görüşler ortaya atılmıştır. Başlıca; nutrisyonel alım azlığı, artmış enerji ihtiyacı, sık geçirilen enfeksiyonlar, hipoksi, malabsorbsiyon ve bu hastaların sıkça kullandıkları kalp glikozidleri ve diüretikler gibi ilaçlar bu ilişkide suçlanan etkenler olarak göze çarpmaktadırlar.

02.AMAÇ

Bu çalışmada; DKH tanısı almış bir grup hastanın büyümelerinin nutrisyonel ve endokrin parametrelerle değerlendirilerek, DKH'da sıkça görülen büyüme geriliğine neden olan etkenlerin belirlenmesi ve DKH'lı hastalarda büyüme geriliği ve beslenme bozukluğu ile insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) ve onun taşıyıcı proteini olan insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -3 (IGFBP-3) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.



03 .GENEL BİLGİLER

03.01. Doğumsal Kalp Hastalıklarına Genel Bakış

03.01.01. İnsidans ve Etyoloji

DKH 1000 canlı doğumun 6-8'inde görülen çocukluk yaş grubunun önemli hastalıklarındandır (17). Etyolojisi hala tam bilinmemektedir. Etyolojide genetik faktörler önem kazanmaktadır. Akriba evlilikleri ve kardeşinde hastalık öyküsü olanlarda insidans %2-6'ya kadar çıkmaktadır. DKH'nın %3'ünde tek gen defekti bulunan Marfan Sendromu, Noonan Sendromu gibi hastalıklar saptanmıştır. Trizomi 18'in %90'dan fazlasında, trizomi 21'lerin %50'sinde, Turner Sendromunun %40'ında DKH tanımlanmıştır (18-20).

Ayrıca annede diabetes mellitus ,sistemik lupus eritamosus gibi hastalıklar ve annenin ethanol, antikonvülsan vb ilaç kullanımı gibi maternal etkenler de etyolojide önemlidir (21).

03.01.02. DKH Sınıflaması

DKH'n başlıca asiyanotik ve siyanotik olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür (21-23).

03.01.02.01. Asiyanotik DKH

a) Soldan sağa şanlı asiyanotik DKH: Atrial septal defekt (ASD),ventriküler septal defekt (VSD),atrio-ventriküler septal defekt(AVSD) ve patent duktus arteriosus (PDA) sayılabilir ve sıklıkla şiddetlerine göre kalp yetersizliğine neden olurlar.

Hastalık şiddetinde, pulmoner akımın(Qp) sistemik akıma(Qs) oranıyla (Qp/Qs) saptanan şantın büyüklüğü önemlidir ve kateter-anjiografi sonrasında; Qp: O₂ kontenti(kalp hızına göre)/(pulmoner ven O₂ saturasyonu-pulmoner arter O₂ saturasyonu)×Hemoglobin, Qs: O₂ kontenti(kalp hızına göre)/(aorta O₂ saturasyonu- miks venöz O₂ saturasyonu) × Hemoglobin formülleriyle hesaplanır.

b) Obstrüktif tip lezyonlar: Normal kan akımına engel oluşturan pulmoner stenoz(PS), aort stenozu(AS) ve aort koarktasyonu(AK) bu gruptan olan hastalık cinsleridir.

Daha az sıklıkla görülen ve ventriküle girişi engelleyen triküspit stenoz, mitral stenoz ve cortriatriatum da bu grup içindedir. Hastalık şiddetinde darlığın şiddetine bağlı oluşan

basınç gradienti önemli olmakta ,ekokardiografi ve kateter-anjiografi yardımı ile belirlenmektedir.

03.01.02.02. Siyanotik DKH

a) Pulmoner akım düşük olanlar: Fallot tetralojisi (TOF), pulmoner atrezi(PA), triküspit atrezi,çift çıkımlı sağ ventrikül(DORV), total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD) (obstrüksiyonla beraber).

b) Pulmoner akım yüksek olanlar: Büyük arter transpozisyonu (BAT), tek ventrikül(TV), trunkus arteriozus, TAPVD (obstrüksiyon olmadan) sayılabilir.

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, kateter-anjiografi sırasında;TOF'lu hastalarda, sağ ve sol pulmoner arterlerin bifurkasiyosundan 1 cm sonraki genişliği / torasik aorta çapı ölçümünden elde edilen Mc Goon oranı ve diğer kompleks siyanotikli hastalarda O₂ saturasyonu değerleri önemlidir.

03.02. DKH ve Büyüme Geriliği

03.02.01. Büyümenin Tanımı ve Büyüme Etkileyen Faktörler

Büyüme vücut hacmi ve kütlesinin artması demektir (24). Çocukta sağlık durumunu bozan iç ve dış etmenler büyüme de bozarlar. Kişinin genetik olarak belirlenen kütle ulaşabilmesi; beslenme, doku oksijenlenmesi, ortam pH'sı, kemik yapısı, hormonal faktörler gibi bir çok etkene bağlıdır (25).

Patolojik etkenlerin etkisi, çocuk ne kadar küçükse o kadar belirgin olmaktadır (24).

İntrauterin büyümede prenatal ve genetik faktörler etkili olurken; özellikle büyümenin hızlı olduğu ilk iki yaşta yeterli ve dengeli beslenme en önemli faktör olarak göze çarpmaktadır (26). Puberte döneminde ise endokrin faktörler büyük önem kazanmaktadır (27,28).

Beslenme bozuklukları ve malnutrisyon nedeni ne olursa olsun büyüme geriliklerinin en önemli etkeni olmaktadır.

03.02.02. DKH - Büyüme Geriliği Arası İlişki

DKH'lı çocuklarda yüksek oranda büyüme geriliği olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (4,16,29,30).

Son yıllarda DKH tanı ve tedavi tekniklerinde sağlanan gelişmeler ile bu hastaların yaşam sürelerinde belirgin uzama sağlanmıştır ve bu nedenle; mortalite ve morbiditeye etkisinden dolayı, bu hastalarda sıkça görülen malnutrisyon ve büyüme geriliğinin tanı ve

tedavisi daha da önem kazanmıştır(31). Bu hastalarda oluşan malnutrisyon ve büyüme geriliği cerrahi tedavilerde gecikmelere neden olmakta ve vücut direncindeki azalma nedeniyle enfeksiyonlara duyarlılık artmakta ve tedavinin başarısını etkilenmekte, sonuçta mortalite oranları artmaktadır (32-35).

DKH ile büyüme geriliği arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok görüş öne sürülmüştür (4,36-40). Bunlar başlıca şöyle sıralanabilir;

- Düşük enerji alımı
 - Direkt → iştah kaybı
 - İndirekt → 1) Anoksiye bağlı besin elemanlarının yetersiz kullanımı
2) Barsaklarda venöz konjesyona bağlı oluşan malabsorbsiyon
3) Relatif olarak artmış beslenme gereksinimi
- Hipermetabolizma (enerji ihtiyacının artması)
 - Sık enfeksiyon atakları
 - Artmış oksijen tüketimi
- Genetik faktörler (Gastrointestinal sistem vb ekstra anomaliler)

Görüldüğü gibi DKH'da görülen büyüme geriliklerinin etyolojisinde, bir çok faktör öne sürülmüşse de, ister yetersiz alım, ister yetersiz kullanım ve ister artmış ihtiyaç olsun, sonuçta hepsinde öne sürülen temel etkenin beslenme yetersizliği olduğu göze çarpmaktadır (4,40).

Bazı yayınlarda bu hastaların yetersiz diet aldıkları gösterilmiş ve bunun en önemli faktör olduğu savunulmuştur (38,41,42). Ancak bu hastaların normale yakın diet aldıklarını gösteren çalışmalar da vardır (43). Yani bu hastalar, normale yakın kalori alsalar da, artmış metabolik ihtiyaçları nedeniyle normalden daha fazla enerjiye ihtiyaçları olduğu düşünülmüştür (39,44, 45).

DKH'da büyüme geriliğini malabsorbsiyonla izah etmeye çalışan yazarlar da olmuş ve yapılan birkaç çalışmada bu hastaların barsak biopsilerinin normal olmasına karşın, dışkılarında yağ ve protein normale göre biraz fazla saptanmıştır (43,46). Ancak başka bir çalışmada aynı sonuç elde edilememiştir (39).

Bu hastaların sıkça kullandıkları ilaçların da büyümelerini etkileyebileceği düşünülmüştür. Digoksinin iştah kesici etkisiyle (40), diüretiklerin özellikle potasyum eksikliğine neden

olarak büyüme geriliğinde etkili olabilecekleri öne sürülmüştür (47,48).

Yine bu hastalarda oluşabilecek magnezyum ve çinko eksikliklerinin büyüme bozukluğunda etyolojik faktör olabileceği bildirilmiştir (49,50).

Farklı tipteki DKH'nın farklı tipte büyüme geriliği ile gittiği , örneğin; siyanotik kalp hastalıklarında boy ve ağırlık beraber etkilenirken, soldan sağa şanlı hastalıklarda ağırlığın erken dönemde daha fazla etkilendiği, obstrüktif tip lezyonlarda ise lineer büyümenin daha geri kaldığı bildirilmiştir (4,40).

DKH şiddeti ile boy ve ağırlık arasında her zaman direkt ilişki saptanamamışsa da; kalp yetmezliği ve hipoksi gibi faktörlerin etkisi üzerinde durulmuştur (4,43,51).

Bu hastalarda görülebilen ek anomalilerin de etyolojik faktör olarak rol oynayabileceği öne sürülmüştür (18).

Yapılan değişik çalışmalarda DKH'lı çocuklarda büyüme geriliği oranları farklı bulunmuştur. Mehrizi ve Drash (4) vücut ağırlığı ve boyu hastaların %27'sinde 3 persentilin altında saptamış, Kanada'da yapılan benzer bir çalışmada ise daha düşük oranlar bildirilmiştir (43).

Hastalık cinslerine göre değerlendirildiğinde, genelde siyanotik hastalarda daha fazla büyüme geriliği saptanmıştır (4,43).

DKH'lı çocuklarda sıkça görülen büyüme geriliği etyolojisinde, çeşitli faktörlere bağlı gelişen beslenme yetersizliği en önemli faktör olarak göze çarptığına göre, bu çocuklarda nutrisyonel değerlendirme ve malnutrisyonun tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır.

03.03. Beslenme ve Malnutrisyon

03.03.01. Beslenme ve Malnutrisyon Tanımı

Çocuklarda beslenme; yaşamın sürdürülmesi ve yeterli büyümenin sağlanabilmesi için gerekli olan kalori, protein, vitamin, mineral ve eser elementlerin vücuda alınması ve kullanılmasıdır (52,53).

Besin öğeleri proteinler, aminoasitler, yağ asitleri ve yağlar, karbonhidratlar, mineraller, vitaminler ve su olmak üzere altı önemli öğeden oluşur (54).

Malnutrisyon ise, nutrisyonel yetersizliğe bağlı ve nutrisyonel replasmanla önlenebilen veya tedavi edilebilen, normal vücut kompozisyonundaki değişiklik olarak tanımlanmıştır (55). Vücut kompozisyonu nutrisyonel açıdan başlıca üç kompartmandan oluşur. Bunlar yağ dokusu, adale dokusu ve visseral protein kompartmanıdır (56). Yağ dokusu

organizmanın enerji deposu iken, adale dokusu protein deposudur (57).

03.03.02. Malnutrisyonlu Hastanın Değerlendirilmesi

Bir çocukta nutrisyonel olarak eksiklik düşünülüyorsa; nutrisyonel alım azlığı, absorpsiyon bozukluğu, kayıpların fazlalığı, kullanım bozukluğu ve ihtiyaç fazlalığı gibi etkenlerden biri veya birkaçı göz önünde bulundurulmalıdır (58).

Primer veya konjenital malformasyonlar, enfeksiyonlar, malignensi, kalp, karaciğer ve böbrek hastalıklarına sekonder oluşan malnutrisyonu belirlemede izlenecek yöntem; hasta tarafından alınan diyetin monitörizasyonu, enerji ihtiyacının belirlenmesi, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi şeklinde olmalıdır (35,59-61).

03.03.02.01. Diyet Monitörizasyonu

Yirmidört saatlik veya 3-7 günlük çeşitli yöntemlerle alınan diyet öykülerinden, hastanın bir günlük ortalama aldığı kalori , protein ve diğer nutrisyonel elementlerin ortalama değerleri hesaplanır ve yaşa göre alınması gereken ortalama standart değerlerle karşılaştırılır. Türkiye için önerilen günlük yaşa göre ortalama gereksinimler ek 1'de gösterilmiştir (62).

Diyet öyküsü ne kadar ayrıntılı ve uzun süreli olursa, o kadar doğru sonuçlar vermektedir (60,63).

03.03.02.02. Enerji Kaybının Tespiti

Direkt ve indirekt kalorimetrik yöntemlerle ölçülür, ancak tam olarak tespiti güç olduğu gibi; kullanılabilen yöntemler oldukça zor ve pahalıdır (64-66).

03.03.02.03. Antropometrik Ölçümler

- a) Vücut Ağırlığı(va): Yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerle karşılaştırılabileceği gibi, çocuğun tartısının aynı çocuğun boy uzunluğuna uyan tartıya oranı ile belirlenen boya göre tartı oranı da hesaplanabilir (55,67-69).
- b) Boy Uzunluğu: Yaşa ve cinsiyete uygun ortalama boy uzunluğu ile karşılaştırılır (55,67-69).
- c) Deri Kıvrım Kalınlığı (Triceps Skinfold-TSF): Deri altı yağ dokusunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Caliper adı verilen aletle sol kol triceps bölgesinden ölçülür. Deri altı yağ dokusunun vücuttaki total yağ dokusu ile doğru orantılı olduğu kanıtlanmıştır (35). Yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle kıyaslanır.
- d) Kol Çevresi (Mid Arm Circumflex -MAC): Genelde sol kol orta kesiminden standart

mezro ile ölçülür. Yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle kıyaslanır. Kas kitlesi hakkında bilgi verir (70,71).

03.03.02.04. Biyokimyasal Değerlendirme

a) Serum Proteinlerinin Ölçümü:

- 1) Albumin: Genelde proteinle ilgili beslenme durumunu yansıtır. Yarılanma ömrü 18-20 gündür. Enfeksiyon ve inflamasyondan oldukça fazla etkilenir (59). Vücut depoları fazladır ve erken dönemdeki malnutrisyon hakkında bilgi vermez (35).
- 2) Transferrin: Demirin majör taşıyıcı proteindir. Yarılanma ömrü 8-9 gündür. Demir eksikliğinde sentezi artar; inflamasyon, karaciğer ve böbrek hastalıklarından oldukça etkilenir(35).
- 3) Prealbumin: Yarılanma ömrü 2 gündür. Akut malnutrisyonda önemlidir, ancak inflamasyon ve enfeksiyona çok duyarlıdır. Kalori ve proteine çok hızlı cevap verir ve iyileşmeyi yansıtmaz (59,72).

Retinol bağlayıcı protein, fibronektin gibi proteinler de çalışılmış; ancak nutrisyonel durum dışındaki etmenlerden çok fazla etkilenmeleri, serum düzeylerinde standart değerlerin tam elde edilememesi nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadırlar (73,74).

Malnutrisyonu tam yansıtacak ideal bir protein bulunamamıştır (35).

03.03.02.05. Eser Elementler ve Vitamin Düzeyleri:

Birçok durumdan etkilenmeleri nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadırlar, ancak özel durumlarda değerlendirilirler. Malnutrisyonda hepsinde bir miktar azalma olabilmektedir. Büyüme ile ilişkisi en iyi tanımlanan eser element çinkodur (Zn) (75,76). Vücuttaki toplam miktarı 1,5-2 gr arasındadır ve büyük bölümü karaciğer, kas, deri, kıl gibi vücut dokularında depolanır (77,78). Serum Zn düzeyleri eksikliği tam yansıtmasa da, değerli bir parametredir (77).

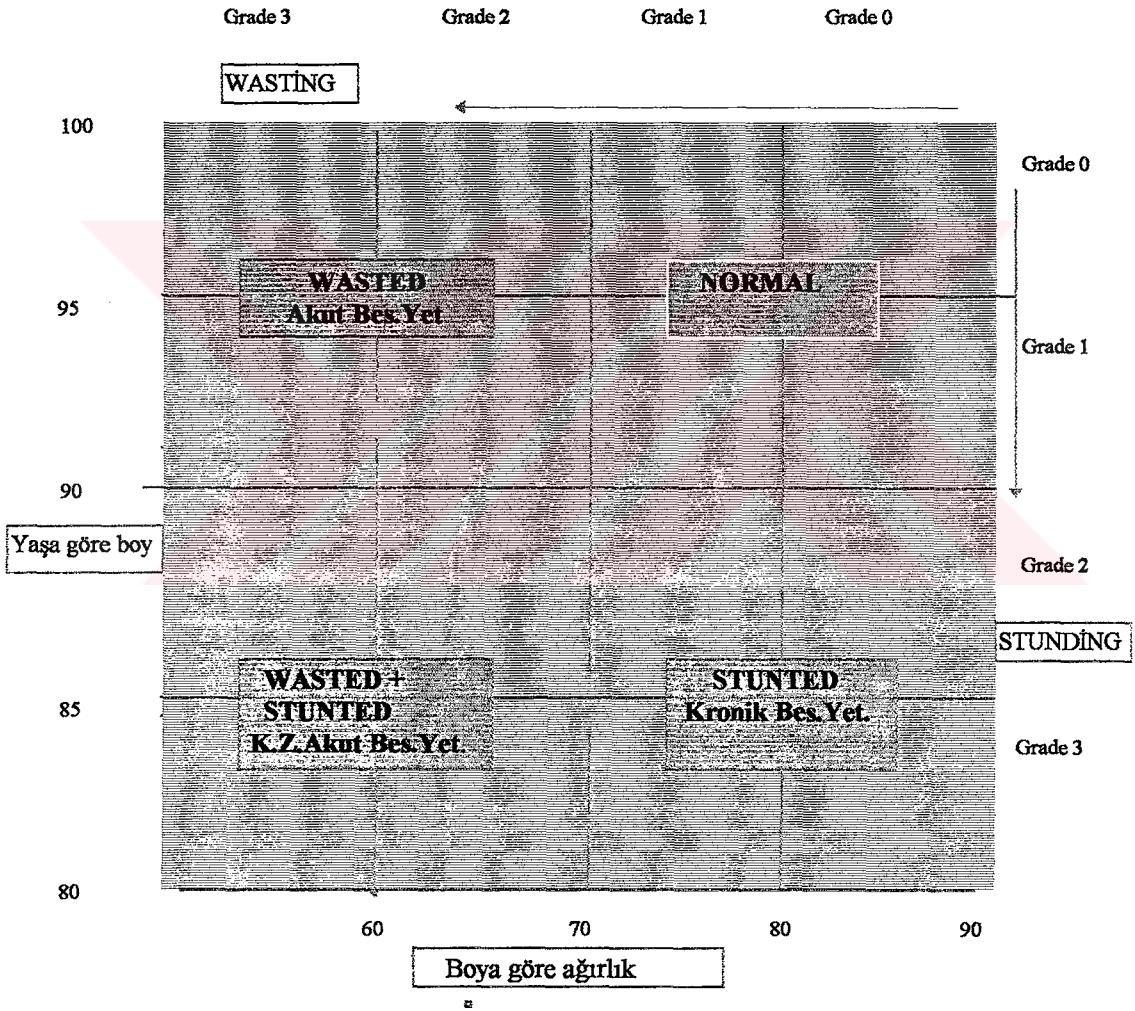
Son yıllarda yapılan çalışmalarda Zn'nin protein sentezi ve kas gelişiminde önemli yeri olduğu (49) ve özellikle büyümede rol oynayan büyüme faktörleriyle yakın ilişkide olduğu öne sürülmüştür(50).

Nutrisyonel yetersizlikte en sık eksikliği görülen eser elementlerden biri de demirdir ve eksikliği demir eksikliği anemisi denilen hipokrom mikrositer anemiye yol açar (79).

03.03.03. Malnutrisyonun Sınıflaması

Gomez tarafından yapılan sınıflamaya göre malnutrisyon yaşa göre ağırlığa göre; hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (80). Waterlow sınıflamasında ise malnutrisyon; yaşa

göre boy ve boya göre ağırlık oranları kullanılarak wasted, stunted, wasted+stunted olarak 3 gruba ayrılmıştır. Wasting yaşa göre boy oranı normalden kilo kaybını ve akut beslenme yetersizliğini (Bes. Yet.), stunting boya göre ağırlık oranı normale yakınen boy kaybını ve kronik beslenme yetersizliğini, Wasting+stunting ise her ikisinde de kayıp olmasını, yani kronik zeminde akut (KZ. Akut) beslenme yetersizliğini göstermektedir (68,69). Waterlow sınıflaması şekil 1’de özetlenmiştir (35).



Şekil 1. Waterlow Sınıflamasına Göre Nutrisyonel Değerlendirme

Ağır malnutrisyon marasmus, kwashiorkor ve marasmik kwashiorkor olmak üzere üçe

ayrılır. Marasmus relatif olarak kalori eksikliğinin, kwashiorkor ise protein eksikliğinin daha fazla olmasının, marasmik kwashiorkor ise marasmuslu çocukta enfeksiyon vb. nedenlerle protein alımı düşerse oluşan klinik tabloya verilen isimdir(81).

Ağır PEM vakalarının klinikte tanısı kolayken, orta ve hafif PEM olgularını belirlemek güç olmaktadır (82).

03.04. Malnutrisyon ve Endokrin Sistem

Sebebi ne olursa olsun malnutrisyona sekonder olan büyüme bozuklukları nutrisyonel ve endokrin faktörler arası kompleks ilişki sonucu olmaktadır(83,84).

Malnutrisyonda, organizma mevcut duruma uyum göstermek için, endokrin faktörleri de etkileyerek büyümesini yavaşlatmakta ve böylece enerji ihtiyacını da azaltmaktadır (85).

Büyüme geriliği nedeniyle endokrin kliniklerine başvuran hastaların büyük bölümünün etyolojisinde nutrisyonel faktörler baş sırayı almaktadır (86,87).

Malnutrisyonda genelde önce ve daha fazla vücut ağırlığı etkilense de, özellikle kronik malnutrisyonda boyun vücut ağırlığına göre daha fazla etkilendiği bilinmektedir (88).

Çocukluk yaşı kronik hastalıklarından olan; özellikle malabsorbsiyon ile malnutrisyon ve büyüme geriliğine neden olan Crohn hastalığında boy kısalığı hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir (89).

Malnutrisyon ile endokrin sistem arası ilişkiye iyi bir örnek de, bu hastaların sıklıkla puberteye geç girmeleridir (5,90).

03.04.01. Malnutrisyonda Endokrin Değişiklikler

Nutrisyonel yetersizlikte dolaşımdaki hormon seviyelerinde; sentez ve salınım, metabolik klerens ve bağlayıcı proteinlerde olan değişikliklere sekonder değişimler ve yine özellikle postreseptör düzeyde değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (3,91,92). Oluşabilecek bu değişiklikler hastanın yaşı ve malnutrisyon derecesi gibi birçok faktöre bağlıdır (3).

Son yıllarda; growth hormon ve özellikle somatomedinlerin beslenme ile yakın ilişkisine dikkat çekilmektedir.

03.04.01.01. Growth Hormon(GH)

GH postnatal büyümede primer rol oynayan hormondur (93).

Anorexia nervosada olduğu gibi (94,95), malnutrisyonda da yükselmiş GH düzeyleri saptanmış ve bunun yeterli beslenme ile normale döndüğü gösterilmiştir (91).

GH artışı, klerens düşüklüğünden ziyade, yapım artışı ile ilgili bulunmuştur (96).

Malnutrisyonda GH'ya rezistans olduğu düşünülmektedir (97).

03.04.01.02. Somatomedinler

İlk kez 1957'de Salmon ve Doughaday, GH'nın invivo etkisinin serumda bulunan GH'na bağlı faktörlerce sağlandığını ileri sürmüştür (98). Daha sonra somatomedinler olarak adlandırılan bu faktörlerden şimdiye kadar iki tane tanımlanmış, proinsulin yapısında olmaları ve insülin benzeri aktivitelerinden dolayı insülin like growth factor 1 (IGF-I) ve insülin like growth factor 2 (IGF-II) olarak isimlendirilmişlerdir (99).

Hücre proliferasyonu ve protein sentezi gibi anabolik etkilerde; GH benzeri ve GH'na yardımcı etki, insülin ve yağ metabolizmasında ise; insülin benzeri etki göstermektedirler (100,101). IGF-I 70 aminoasit zincirli bir proinsülin homoloğu peptittir, somatomedin c olarak da adlandırılır. Molekül ağırlığı 7649 daltondur ve geni 12. kromozom uzun kolundadır. IGF-II ise 67 aminoasit zincirli IGF-I homoloğu peptittir. Molekül ağırlığı 7471 daltondur (93,102).

IGF-II'nin GH'na bağlı etkileri daha düşük ve insülin benzeri etkileri daha fazladır. (93) İntrauterin hayatta daha yüksek bulunması ve puberte dahil diğer dönemlerde serum düzeylerinin fazla değişmemesi nedeniyle daha çok fetal büyümeden sorumlu olduğu düşünülmektedir (103,104).

Postnatal dönemde IGF-I daha önem kazanmaktadır (93).

IGF-I yapımı büyük oranda karaciğerde olmakta ve seruma buradan salınmaktadır ve mRNA kontrolü altındadır (105,106). GH karaciğerdeki IGF-I sentezini ve reseptör sayısını artırır, IGF-I ise hem somatostatin hem de direkt olarak hipotalamusta; Growth hormon releasing hormonu etkileyerek GH üzerine negatif feed-back etki yaparak, GH salınımını azaltır (93).

Karaciğer dışında akciğer, kalp, böbrek, testis, over, beyin, kıkırdak gibi dokularda da lokal olarak IGF-I üretildiği ratlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (106).

IGF'ler etkilerini reseptöre bağlanarak yaparlar, reseptör yapıları insülin reseptörleri ile benzerlik gösterir(107).Tip I reseptör IGF-I'e yüksek afinite gösterirken, Tip II reseptör IGF-II'ye daha fazla afinite göstermektedir (108-110).

IGF-I serum düzeyleri yaşamın ilk yılından puberteye kadar yaklaşık 2,5 misli artar ve pubertenin ortasında 2,5-3 misli daha artış gösterir (111,112). Puberteye yakın maksimal artış göstermesi puberteyi başlatan etkenin IGF-I olabileceğini düşündürmüştür (113).

IGF-I serum düzeyleri gün içinde sabit kalmaktadır (93).Yaşlara göre normal IGF-I

düzeyleri ek 2'de gösterilmiştir (114).

IGF-I'in, GH dışında diğer hormonlarla da yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Örneğin; hipotiroidizmde IGF-I düzeyleri düşük bulunmuş (115), adrenal bezde ACTH'nın (116) over ve testislerde gonadotropinlerin (117,118) IGF-I salınımı ve Tip I reseptöre bağlanmasını artırdığı bildirilmiştir.

IGF'ler pek çok dokunun büyüme, gelişme ve fonksiyonları üzerine önemli etkileri vardır. Kemik iliğinde eritropoetin yanında IGF-I'in de GH kontrolü altında hematopoezi artırdığı (119-121) diğer endokrin organlardan adrenalde, ACTH ve anjiotensin II etkisini potansiyelize ettiği (122), over ve testislerde; FSH ve LH etkisini (123,124), tiroid bezinde ise Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) etkisini artırdığı (125) bildirilmiştir.

Ayrıca kıkırdak dokuda Tiroksin (T3) ile sinerjistik çalışarak kemik gelişimini artırdığı bildirilmiştir (93). Epifizde IGF-I'in, kemik dokuda IGF-II'nin etkili olduğu düşünülmektedir (126,127).

IGF'ler etkilerini GH başta olmak üzere, diğer hormonlarla etkileşerek ve onlara yardımcı olarak yapmaktadırlar. IGF düşüklüğünde özellikle GH etkisi azalmaktadır. İn vitro olarak IGF'lerin yalnız başlarına da etkileri gösterilmiştir (128). Hipofizektomili sıçanlarda IGF-I verilmesi büyümeyi bir miktar artırmıştır (129).

03.04.01.03. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)

IGF'ler dolaşımında IGFBP'lere bağlanarak taşınırlar (130,131). IGFBP'ler, IGF'lerin yarılanma ömürlerini, transkapiller geçişlerini değiştirerek modüle eden proteinlerdir (132).

Şimdiye kadar 10 değişik IGFBP tanımlanmıştır (IGFBP-1-10), ancak bunların fonksiyonları ve etkileri tam açıklığa kavuşmamıştır (25).

IGFBP'ler karaciğerde sentezlenirler (25,130,131).

IGFBP-1-6 IGF bağımlı aktivite gösterirken, IGFBP-7-10 IGF'den bağımsız etki gösterir (25).

IGFBP'lerin IGF'lerin etkilerini inhibe mi, yoksa aktive mi ettikleri, direkt etkilerinin olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir (133).

Bugün için IGF ile ilişkisi en iyi tanımlanan IGFBP-3'tür ve IGF'lerin %70'i buna bağlanırlar. IGF taşınmasında ana rolü üstlendiği kabul edilmektedir (134,135). IGFBP-3'ün IGF'lerin reseptöre bağlanmasını ve aktivitesini artırdığı görüşü hakimdir (136). Ek 3'de IGF-IGFBP-3 ilişkisi gösterilmiştir (25).

Dolaşımdaki IGF'lerin %5'i serbest, %10-20'si IGFBP'lerle 2'li kompleks (binary kompleks), %75-85'i IGFBP ve asid labil subunit (ALS) ile üçlü kompleks (tenary kompleks) oluştururlar. Tenary kompleks dolaşımdan dokulara geçemez, IGF rezervi görevi gördüğü düşünülmektedir (132).

Dolaşımda serbest IGF yarı ömrü 10 dakika iken, IGFBP'ye bağlı iken 30 dakika olmakta, tenary komplekste ise bu süre 12 saate çıkmaktadır (25,134). Binary kompleks ve serbest IGF dokulara geçebilir (25).

03.04.01.04. Beslenme ile IGF-I ve IGFBP-3 ilişkisi

İlk kez yetişkinlerde anoreksia nervosada IGF-I serum düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (137). Daha sonra yapılan bir başka çalışmada açlıkta, 48 saat sonunda, IGF-I'in azalmaya başladığı ve tekrar beslemeyle 4-6 günde yeniden yükselmeye başladığı bildirilmiştir (138).

Başka bir çalışmada 3 günlük açlık sonucu IGF-I'in GH verilmesi ile yükselmediği gösterilmiştir (139).

Serum IGF-I düzeyleri hem alınan kaloriye, hem de alınan proteine bağlı bulunmuştur (140).

Beslenme yetersizliğinde IGF-I düşüklüğünün, karaciğerde IGF-I -mRNA düşüklüğüne bağlı olduğu gösterilmiştir (141, 142).

Yine çeşitli ciddi, kronik hastalıklarda, örneğin; Coeliac hastalığında (10), kronik böbrek hastalıklarında (143) IGF-I düzeyleri düşük bulunmuştur.

Bütün bunlar beslenme yetersizliği ile IGF-I arası ilişkiye dikkat çekmektedir.

Aynı şekilde özellikle bağlayıcı proteinlerden IGFBP-3 ve IGFBP-1, GH ve nutrisyonel durumla çok yakın ilişkili bulunmuştur (133). IGFBP-1 düzeyleri açlıkta artarken, IGFBP-3 düzeyleri düşer. IGFBP-1'in IGF'lerin insulin benzeri ve diğer etkilerini azalttıkları düşünülmektedir (133,144).

Nutrisyonel durumu tam olarak yansıtabilecek bir belirleyici olmadığından; IGF-I ve IGFBP-3'ün bir nutrisyonel belirleyici olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir (145).

03.04.01.05. Malnutrisyonda Diğer Hormonal Değişiklikler

Nutrisyonel yetersizlikte GH ve somatomedinler yanında diğer hormonlarda da değişiklikler olabileceği bildirilmiştir, ancak kesin veriler yoktur (3).

Tiroid hormonlarına yönelik araştırmalarda, iyod eksikliği olmayan gruplarda da hipotroidinin görülebileceği, özellikle malnutrisyonda TRH ya TSH cevabının

bozulabileceği, T3 ve tiroksin bağlayıcı proteinlerde belirgin değişiklik olmadığı, ancak 5 deiodinoz Tip I aktivitesi azalması ile daha az aktif olan reverse T3 değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir (3,146,147).

Ayrıca malnutrisyonda bir miktar adrenal yetmezlik olabileceği (96), Gonadotropin Releasing Hormon salınımının azaldığı (148) rapor edilmiştir.



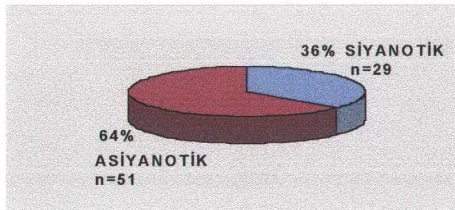
04. GEREÇ VE YÖNTEM

04.01. Olgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne, Ocak 1998 - Temmuz 1998 tarihleri arasında kalp kateterizasyon ve anjiyografisi için başvuran; fizik muayene, elektrokardiografi, telekardiografi ve ekokardiografi bulgularıyla doğumsal kalp hastalığı tanısı almış; puberteye girmemiş, ek doğumsal malformasyonu ve dismorfik sendromu olmayan ve ciddi enfeksiyonu bulunmayan ortalama yaşı $3,82 \pm 3,24$ yıl (0.07-12); 44'ü erkek(%55) (yaş ortalaması $4,06 \pm 3,38$ yıl, 0.07- 12 yıl); 36'sı kız(%45) (yaş ortalaması $3,59 \pm 3,09$ yıl, 0.25-12 yıl) toplam 80 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 33'ünü 0-2 yaş(%41),12'sini 2-4 yaş(%15),17'sini 4-6 yaş(%21)5,18'ini 6-12 yaş arası (%22.5) hastalar oluşturuyordu.Ayrıca Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Genel Polikliniği'ne değişik nedenlerle başvuran;ciddi enfeksiyonu,kronik hastalığı olmayan , büyüme geriliği ve nutrisyonel yetersizlik saptanmayan, yaş ortalaması $3,09 \pm 3,19$ (0.16-10),ortalama va SDS'si $0,68 \pm 0,71$,boy SDS'si $0,14 \pm 0,65$,TSF SDS'si $0,72 \pm 0,41$ ve MAC SDS'si $0,63 \pm 0,33$ olan 9 kız(%45) ve 11 erkek(%55) toplam 20 olgu IGF-I ve IGFBP-3 değerleri için kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.(Kontrol grubunun ayrıntılı bulguları ek 6'da belirtilmiştir.)

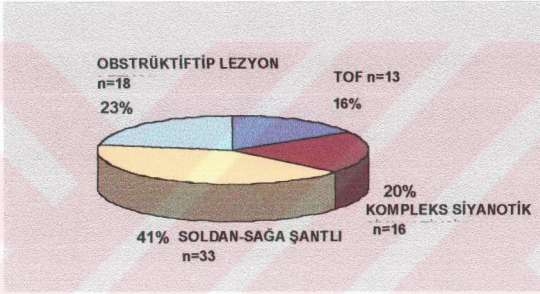
04.02. Kardiyak Değerlendirme

Tüm hastaların değerlendirilen fizik muayene, kan gazı, hemoglobin, telekardiografi, ekokardiografi ve kalp kateter-anjiyografisi sonuçlarına göre; 29(%36) hasta siyanotik (yaş ortalaması $2,98 \pm 3,12$ yıl; 16 kız, 13 erkek), 51(%64) hasta asiyanotik (yaş ortalaması $4,3 \pm 3,25$ yıl; 20 kız, 31 erkek) olarak saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Siyanotik ve Asiyanotik Hastaların Dağılımı

Siyanotik hastalar; TOF'lu 13 hasta(%16) (yaş ortalaması 4.38 ± 3.64 yıl; 8 kız, 5 erkek) ve kompleks siyanotik(PA,DORV,TAPVD.BAT,TV) 16 hasta(%20) (yaş ortalaması 1.84 ± 2.12 yıl; 8 kız, 8 erkek); asiyanotik hastalar ise; soldan sağa şanlı (VSD, ASD,AVSD, PDA) 33 hasta(%41) (yaş ortalaması 3.6 ± 2.93 yıl; 14 kız, 19 erkek) ve obstrüktif tip lezyonlu (PS,AS, AK) 18 hasta(%23) (yaş ortalaması 5.58 ± 3.48 yıl, 6 kız, 12 erkek) şeklinde gruplandırıldı. (Şekil 3). Hastaların ayrıntılı tanuları ve diğer bulguları ek 5'te belirtilmiştir.



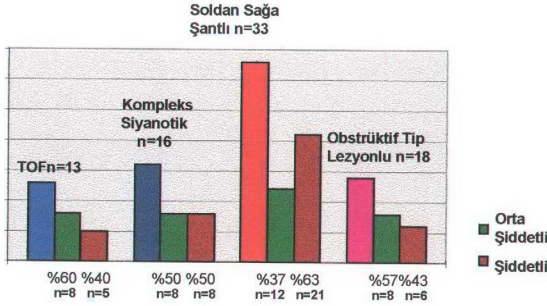
Şekil 3.Hastaların Tanularına Göre Dağılımları

Hastalık şiddetini belirlemede; TOF'lu hastalarda kateter-anjiyografi sonuçlarına göre hesaplanan Mc Goon değerleri; kompleks siyanotik hastalarda kateter-anjiyografi sırasında aortadan alınan kan gazındaki oksijen saturasyonu, soldan sağa şanlı hastalarda kateter-anjiyografi sonucunda hesaplanan QP/QS oranları ve obstrüktif tip lezyonlu hastalarda; PS ve AS'leri farklı değerlendirilmek kaydıyla; kateter-anjiyografi sırasında belirlenen basınç gradient değerleri (PGR) esas olarak alındı.(22,23) Bu dört hasta grubu hastalık şiddetine göre orta şiddetli ve şiddetli olmak üzere ikiye ayrılmıştı. Obstrüktif tip lezyonlu grupta AK'lı 4 hasta, bu hastalarda şiddet sınıflaması yapılmadığından bu sınıflamamın dışında tutuldu. Tablo'de hastalıkların şiddetlerine göre sınıflamasında kullanılan parametrelerin özellikleri gösterilmiştir.

Hastalıkların şiddetine göre hastalık gruplarının orta şiddetli ve şiddetli olarak dağılımı sırasıyla; 13 TOF'lu hastanın 8'i (%61.5) ve 5'i (%38.5), 16 kompleks siyanotik hastanın 8'i (%50) ve 8'i (%50), 33 soldan sağa şanlı hastanın 12'si(%36.4) ve 21'i(%63.6), 4 aort koarktasyonlu hasta hariç olmak üzere;14 obstrüktif tip lezyonu hastanın 8'i (%57.1) ve 6'sı (%42.9) şeklinde belirlendi. 4 hasta grubunun, hastalık şiddetine göre dağılım oranları Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 1.Hastalık Şiddeti Sınıflamasında Kullanılan Parametreler

Hastalık Cinsi	Parametre	Değerlendirme
TOF	Mc Goon	1.4 üzeri - Orta Şiddetli 1.4 altı - Şiddetli
Kompleks Siyanotik	Oksijen Saturasyonu	75 üstü - Orta Şiddetli 75 altı - Şiddetli
Soldan Sağa Şanlı	Qp/Qs	1.5 altı - Orta Şiddetli 1.5 üstü - Şiddetli
Obstüktif Tip Lezyonu	PGR	PS → 80 ve altı -Orta Şiddetli PS → 80 üstü - Şiddetli AS → 75 ve altı -Orta Şiddetli AS → 75 üstü - Şiddetli



Şekil 4.Hastalık Gruplarının Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları

04.03. Nutrisyonel Değerlendirme

04.03.01. Antropometrik Ölçümler

Tüm hastaların vücut ağırlıkları, boyları tek bir hekim tarafından, hastalar soyundurulmuş olarak ölçüldü ve Türk çocuklarına göre hazırlanmış standart tablolara göre değerlendirilerek; Boy veya ağırlık - (yaşa ve cinse göre ortalama değer (cm, kg))/ Yaşa ve cinse göre normal dağılım formülünden standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı(24).

Tüm hastaların TSF ve MAC ölçümleri yine tek bir hekim tarafından yapılarak yaşa ve cinse göre normal değerlerle karşılaştırılıp(67), ağırlık ve boy gibi SDS'leri hesaplandı.

04.03.02. Diyet Alım Öyküsü:

Tüm hastalar için; tek bir hekim tarafından, anne sorgulanarak; son 3 günde alınan yiyecek ve içecekler nitelik ve nicelik yönünden kaydedildi ve uzman diyetisyen tarafından hastaların günlük ortalama aldıkları kalori ve protein miktarları hesaplanarak; yaşa göre Türkiye standartlarında alınması gereken ortalama kalori ve protein miktarına oranlandı ve yüzde olarak alım oranları hesaplandı. Ek 1'de yaşa ve Türkiye standartlarına göre hazırlanmış ortalama alınması gereken protein ve kalori miktarları gösterilmiştir(62).

04.03.03. Malnutrisyon Değerlendirmesi:

Tüm hastalar, hazırlanmış standart cetveller yardımı ile (24) yaşa göre boy,boya göre

ağırlık oranları, TSF ve MAC SDS değerleri esas alınarak nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca nutrisyonel yetersiz grup, Waterlow sınıflamasına göre(şekil 1) akut, kronik ve kronik zeminde akut beslenme yetersizliği olarak 3 gruba ayrıldı.

04.04. Anemi Değerlendirmesi

Anemi değerlendirmesinde asiyantotik hastalar için hemogloblin değerleri esas alınarak yaşa göre normal değerlerle(149)karşılaştırıldı.Siyantotik hastalar için ise MCV'nin 72.7 fl' nin altında olması anemi olarak kabul edildi(150). Hastalar anemi olup olmasına göre değerlendirildi, anemi ayırıcı tamsına gidilmedi.

04.05. Laboratuvar Yöntemler

Tüm hastaların kateter-anjiyografi girişimi başlangıcında hastalar aç iken femoral venden alınan kan örneklerinden aynı gün serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve albumin rutin biyokimyasal yöntemlerle ve çinko kalorimetrik yöntemle çalıştırıldı.Ayrıca kateter-anjiyografi öncesi çalışılan hemogramlardan, hemogloblin (Hb) ve mean corpuscular volume (MCV) değerleri ve siyantotik olgulardan kateter-anjiyografi sırasında aortadan alınan kan gazından elde edilen oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi.

Hastalardan alınan kanların bir kısmı ve kontrol grubunun sabah açken alınan kanları 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -20°C'de saklanarak, ortalama 43.4 ± 10.9 gün sonra, serumun asit etanole maruz bırakılıp taşıyıcı proteine bağlı IGF-I'lerin ayrımı da sağlandıktan sonra, I¹²⁵ monoklonal antikorla işaretlenmesi esasına dayanan immünoradiometrik assay (IRMA) yöntemiyle total IGF-I ve IGFBP-3 ve ayrıca chemilunometric yöntemle T3, T4, TSH ölçülerek kaydedildi.

İlk 1 yaş için değerlendirme güçlüğü olacağını düşündüğümüzden , 1 yaşın üstündeki hastaların sol el bilek grafileri çektilererek, Greulich ve Pyle (6&P) atlasına göre(151) yine tek bir hekim tarafından değerlendirilerek yaklaşık kemik yaşları saptandı.Ancak elimizde Türk çocuklarına göre standart değerler olmaması ve tüm yaş grupları arasında standartı sağlamak için , takvim yaşı/kemik yaşı(TY/KY) oranları hesaplanarak gruplar arası karşılaştırmada kullanıldı.

04.06. Ek Bilgiler

Ayrıca tüm hastaların kullandıkları ilaçlar,1 yaşından büyük hastaların son 1 yılda geçirdikleri ortalama ASYE sayısı, anne eğitim durumlarına ait bilgiler dosya kayıtlarından ve sorgulanarak elde edildi.

04.07. İstatistiksel Yöntem

Tüm olgular için; bağımsız grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student t testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı ve $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

05. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastaların, çalışma sırasında genel durumları iyi ,vital bulguları normal sınırlardaydı ve hiçbirinin ciddi enfeksiyonu yoktu. Palyatif şant operasyonu uygulanan 4 TOF'lu hasta dışında, diğer hastalara cerrahi girişim yapılmamıştı. Bütün hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve serum elektrolit düzeyleri normal sınırlarda saptandı.

Hastaların; 28'i (%35) dıgoksin ve diüretik beraber kullanırken, 8'i (%10) sadece dıgoksin , 8'i (%10) ise beta blokör ilaç kullanıyordu.36'sı (%45) kardiak hastalıkları için ilaç kullanmıyordu. Tüm hastaların 10'u (%12.5) oral demir preparatı kullanırken;13'ü(%16.2) multivitamin preparatı alıyordu.Demir preparatı kullananların 7'si siyanotik hastalıklı olgulardı.

Çalışmaya alınan hastaların 68'nin(%85) vücut ağırlığı , 67'sinin(%83.7) boyu 50 persentilin altında ve 22'sinin(%27.5) vücut ağırlığı , 17'sinin(%21.2) boyu 3 persentilin altında saptandı.

Siyanotik 29 hastanın ve asiyanotik 51 hastanın ortalama(ort) ve SDS'leri sırasıyla; -1.46 ± 0.85 ve -1.11 ± -1.39 ortalama boy SDS'leri ise -1.16 ± 1.29 ve -1.05 ± 1.21 olarak saptandı ve her iki hastalık grubunun va SDS'leri ve boy SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Takvim yaşları ve doğum ağırlıkları arasında da anlamlı fark yoktu (p>0.05). Her birinin kendi içinde ortalama va SDS ile boy SDS'leri karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). (Tablo 2)

Tablo 2. Siyanotik ve Asiyanotik Hastaların Ortalama Takvim Yaşı, Va SDS, Boy SDS ve Doğum Ağırlıkları

ort ± SD	Siyanotik(n=29)	Asiyanotik(n=51)	p
Va SDS	-1.46 ± 0.85	-1.11 ± 1.39	>0.05
Boy SDS	-1.16 ± 1.29	-1.05 ± 1.21	>0.05
	p>0.05	p>0.05	
TY (yıl)	2.98 ± 3.12	4.3 ± 3.25	>0.05
Doğum Ağırlığı (gr)	3058 ± 425	3146 ± 828	>0.05

Kemik yaşı bakılan siyanotik 16 hasta ve asiyanotik 41 hastanın ortalama TY/KY oranı sırasıyla; 1.5 ± 0.55 ve 1.5 ± 0.5 olarak bulundu ,aralarında fark saptanmadı($p>0.05$). (Tablo 3)

Tablo3 . Siyanotik ve Asiyanotik Hastaların Ortalama TY/KY Oranları

ort ± SD	siyanotik (n=16)	asiyanotik(n=41)	p
TY/KY	1.5 ± 0.55	1.5 ± 0.5	>0.05

Tanılara göre gruplandırıldığında ve SDS'leri; 13 TOF'lu hasta, 16 kompleks siyanotik hasta, 33 soldan sağa şantlı hasta ve 18 obstrüktif tip lezyonu olan hasta için sırasıyla; -1.17 ± 0.95 , -1.69 ± 0.71 , -1.49 ± 1.45 ve -0.41 ± 0.99 ; boy SDS'leri ise; -1.18 ± 1.6 , -1.14 ± 1.04 , -1.22 ± 1.34 ve -0.75 ± 0.89 olarak saptandı ve 4 grubun boy SDS'leri arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), va SDS'leri arasında anlamlı fark bulundu($p<0.05$). Yine 4 grubun takvim yaşları arası fark saptanırken ($p<0.05$), doğum kiloları arasında fark yoktu ($p>0.05$). 4 grubun kendi içlerinde; vücut ağırlığı SDS ile boy SDS'leri arasında, kompleks siyanotik grup hariç ($p < 0.05$), anlamlı fark bulunmadı ($p> 0.05$). (Tablo 4)

Tablo 4. Tanılarına Göre Hastaların Ortalama Takvim Yaşı, Va SDS, Boy SDS ve Doğum Kiloları

ort ± SD	TOF (n=13)	Kompleks Siyanotik (n=16)	Soldan Sağa Şantlı (n=33)	Obstrüktif Tip Lezyon (n=18)	p
VASDS	-1.17 ± 0.95	-1.69 ± 0.71	-1.49 ± 1.45	-0.41 ± 0.99	$*<0.05$
Boy SDS	-1.18 ± 1.6	-1.14 ± 1.04	-1.22 ± 1.34	-0.75 ± 0.89	>0.05
	$p>0.05$	$p<0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	
Takvim yaşı (yıl)	4.38 ± 3.64	1.84 ± 2.12	3.6 ± 2.93	5.58 ± 3.48	$** <0.05$
Doğum Kilo (gr)	3076 ± 510	3043 ± 359	3134 ± 576	3166 ± 1181	>0.05

* Obst. tip grubun diğer tüm gruplarla arasında fark var. ($p<0.05$) Diğer gruplar arası fark yok ($P>0.05$)

** Komp. siyanotik grubun diğer tüm gruplarla arası anlamlı fark var. ($p<0.05$) Diğer gruplar arası fark yok ($P>0.05$)

Siyanotik 29 hastanın ortalama kalori ve protein alım oranları yüzde olarak sırasıyla; $84.2 \pm 17.8(45-120)$ ve $89.2 \pm 13.4(52-115)$, asiyanotik 51 hastanın ortalama kalori ve protein alım oranları; sırasıyla yüzde olarak, $86.2 \pm 13.5(55-115)$ ve $92.4 \pm 12.2(69-118)$ olarak saptandı, kalori ve protein alım oranları açısından iki hastalık grubu arasında fark bulunmadı($p>0.05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Siyanotik ve Asiyanotik Hastaların Ortalama Kalori ve Protein Alım Oranları

ort ± SD	Siyanotik(n=29)	Asiyanotik(n=51)	p
Kalori alım oranı(%)	84.2 ± 17.8	86.2 ± 13.5	>0.05
Protein alım oranı(%)	89.2 ± 13.4	92.4 ± 12.2	>0.05

Siyanotik ve asiyanotik hastaların, kalori ve protein alım oranları açısından alt gruplarını değerlendirdiğimizde sırasıyla yüzde olarak; TOF'lu hastalar için; 83.6 ± 16.1 ve 87.6 ± 9.6 , kompleks siyanotikli hastalar için; 85.8 ± 19.6 ve 90.5 ± 16.1 , soldan sağa şanlı hastalar için; 83.3 ± 14.5 ve 92.4 ± 11.7 , obstrüktif tip lezyonlu hastalar için; 91.7 ± 9.4 ve 97.6 ± 9.6 olarak saptandı. 4 grup arasında kalori ve protein alım oranları açısından fark bulunmadı($p>0.05$).

Hastalık şiddeti yönünden değerlendirdiğimizde, kalori ve protein alım oranları sırasıyla yüzde olarak; 13 TOF'lu hastanın orta şiddetli grubunu oluşturan 8 hastada; 85 ± 19.2 ve 89 ± 10 şiddetli grubunu oluşturan 5 hastada; 80 ± 14.5 ve 84 ± 7.9 (Tablo 6), 16 kompleks siyanotik'li hastanın orta şiddetli grubunu oluşturan 8 hastada 80 ± 22 ve $84,5 \pm 18$ ve şiddetli grubunu oluşturan 8 hastada; 91 ± 15 ve 96.5 ± 11 (Tablo 7), asiyanotik gruptan soldan sağa şanlı 33 hastanın orta şiddetli grubunu oluşturan 12 hastada 87.9 ± 9 ve 92 ± 5.5 ve şiddetli grubunu oluşturan 21 hastada 81 ± 16.7 ve 92 ± 14 olarak saptandı, her 3 grupta da , orta şiddetli ve şiddetli gruplar arasında kalori ve protein alım oranları açısından fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8). 3 grubun da orta şiddetli ve şiddetli olguları arasında ortalama TY SDS açısından fark saptanmadı($p>0.05$) (Obstrüktif tip lezyonlu hastalarda nutrisyonel yetersizlik düşük oranda saptandığından bu sınıflamaya alınmamışlardır).

Tablo 6. TOF'lu Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Ortalama Kalori ve Protein Alım Oranları

ort ± SD	Orta şiddetli(n=8)	Şiddetli(n=5)	p
Kalori alım oranı(%)	85 ± 19.2	80 ± 14.5	>0.05
Protein alım oranı(%)	89 ± 10	84 ± 7.9	>0.05

Tablo 7. Kompleks Siyanotik Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Ortalama Kalori ve Protein Alım Oranları

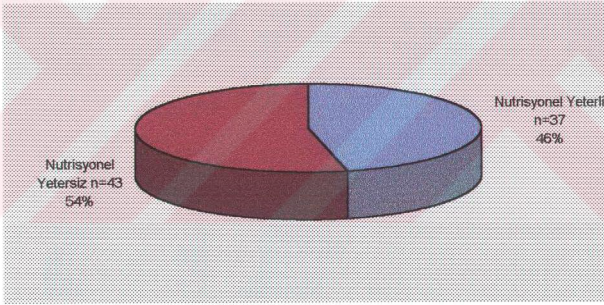
ort ± SD	Orta şiddetli(n=8)	Şiddetli(n=8)	p
Kalori alım oranı(%)	80 ± 22	91 ± 15	>0.05
Protein alım oranı(%)	84,5 ± 18	96.5 ± 11	>0.05

Tablo 8. Asiyantotik Soldan Sağa Şanlı Hastaların, Hastalık Şiddetine Göre Ortalama Kalori ve Protein Alım Oranları

ort ± SD	Orta şiddetli(n=12)	Şiddetli(n=21)	p
Kalori alım oranı(%)	87.9 ± 9	81 ± 16.7	>0.05
Protein alım oranı(%)	92 ± 11.3	92 ± 14	>0.05

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; alınan kalori oranı ve protein alım oranı ile va SDS arası pozitif ilişki saptandı(sırasıyla $r=0.546, p=0.0001$ ve $r=0.419, p=0.0001$). Alınan kalori oranı ve protein oranı ile boy SDS arası pozitif ilişki saptandı(sırasıyla; $r=0.338, p=0.0021$ ve $r=0.224, p=0.029$).

Tüm hastaların nutrisyonel yönden değerlendirmesinde 80 hastanın 37'si (% 46) nutrisyonel yeterli, 43'ü (% 54) nutrisyonel yetersiz olarak değerlendirildi.(Şekil 5) Nutrisyonel yeterli ve yetersiz grubun ortalama takvim yaşları sırasıyla 4.4 ± 3.32 ve 3.32 ± 3.14 ($p>0.05$), ortalama vü SDS'leri -0.26 ± 0.86 ve -2.07 ± 0.86 ($p<0.001$), ortalama boy SDS'leri -0.40 ± 0.87 ve -1.69 ± 1.2 ($p<0.001$), ortalama TSF SDS'leri 0.00 ± 0.83 ve -0.80 ± 0.63 ($p<0.001$); ortalama MAC SDS'leri 0.97 ± 1.2 ve -0.41 ± 1.00 ($p<0.001$), ortalama günlük kalori alm oranları sırasıyla % 94.3 ± 11.7 ve % 76.6 ± 14.1 ($p<0.03$); ortalama aldıkları günlük protein oranları % 98.8 ± 9.2 ve % 80.8 ± 11.8 ($p<0.05$); ortalama doğum kiloları 3143 ± 907 ve 3089 ± 484 ($p>0.05$) olarak saptandı. (Tablo 9)Doğum ağırlıkları hariç;diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu.



Şekil 5.Nutrisyonel Yeterli ve Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Dağılımı

Tablo 9. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Grubun Ortalama Takvim Yaşı, Va SDS, Boy SDS, TSF SDS , MAC SDS Değerleri , Kalori ve Protein Alım Oranları ve Ortalama Doğum ağırlıkları

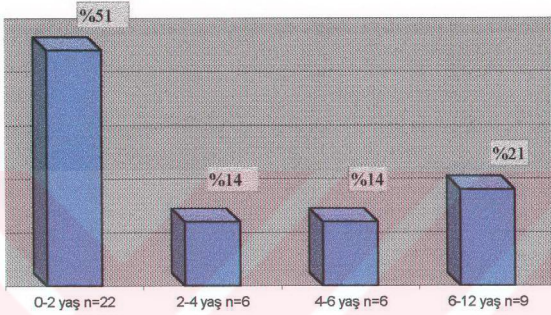
Ort. ± SD	Nutrisyonel Yeterli (n =37)	Nutrisyonel Yetersiz (n =43)	p
TY (yıl)	4.4 ± 3.32	3.32 ± 3.14	>0.05
Va SDS	-0.26 ± 0.86	-2.07 ± 0.86	<0.001
Boy SDS	-0.40 ± 0.87	-1.69 ± 1.2	<0.001
TSF SDS	0.00 ± 0.83	-0.80 ± 0.63	<0.001
MAC SDS	0.97 ± 1.2	-0.41 ± 1.00	<0.001
Ort. Alınan Kal. oranı (%)	94.3 ± 11.7	76.6 ± 14.1	<0.03
Ort.alınan Protein oranı (%)	98.8 ± 9.2	80.8± 11.8	<0.05
Doğum Ağırlığı (gr)	3143 ± 907	3089 ± 484	>0.05

Kemik yaşı bakılan nutrisyonel yeterli 28 hastanın ve nutrisyonel yetersiz 29 hastanın,ortalama TY/KY oranları sırasıyla; 1.25 ± 0.33 ve 1.76 ± 0.54 saptandı ve aralarında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10.Nutrisyonel Yeterli ve Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Ortalama TY/KY oranları

Ort. ± SD	Nutrisyonel Yeterli (n =28)	Nutrisyonel Yetersiz (n =29)	p
TY/KY	1.25 ± 0.33	1.76 ± 0.54	<0.05

Nutrisyonel yetersiz hastaların yaş dağılımlarına baktığımızda;43 hastanın 22'si (%51) 0-2 yaş arası,6'sı (%14) 2-4 yaş arası,6'sı (%14) 4-6 yaş arası ve 9'u (%21) 6-12 yaş arası olarak bulundu(Şekil 6).



Şekil 6.Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

Siyanotik ve asiyanotik grupta nutrisyonel yönden hastaların dağılımını değerlendirdiğimizde; siyanotik 29 hastanın 8'i (% 27.5) nutrisyonel yeterli ve 21'i (% 72.5) nutrisyonel yetersiz; asiyanotik gruptaki 51 hastanın 29'u (% 56.8) nutrisyonel yeterli ve 22'si (% 43.2) nutrisyonel yetersiz olarak saptanırken; her iki grup arasında nutrisyonel yetersizlik oranı açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.005$). (Tablo 11) Nutrisyonel yetersiz 21 siyanotik hastanın ve 22 asiyanotik hastanın takvim yaşları sırasıyla; 3.5 ± 2.8 ve 3.12 ± 3.48 olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu.

Tablo 11. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Nutrisyonel Durumlarına Göre Dağılımı

Nutrisyonel Durum	Siyanotik n (%)	Asiyantotik n (%)	Toplam n (%)
Nutrisyonel yeterli	8 (27.5)	29 (56.8)	37 (46.2)
Nutrisyonel yetersiz	21 (72.5)	22 (43.2)	43 (53.8)
Toplam	29 (100)	51 (100)	80 (100)

p <0.005

Siyanotik ve asiyantotik grupların alt gruplarında nutrisyonel yeterli ve yetersiz olguların dağılımını değerlendirdiğimizde; 13 TOF'lu hastanın 4'ü (% 31) nutrisyonel yeterli ve 9'u (% 69) nutrisyonel yetersiz; 16 kompleks siyanotik hastanın 4'ü (% 25) nutrisyonel yeterli ve 12'si (% 75) nutrisyonel yetersiz; 33 soldan sağa şanlı hastanın 16'sı (% 48.5) nutrisyonel yeterli ve 17'si (% 41.5) nutrisyonel yetersiz ve 18 obstrüktif tip lezyonlu hastanın 13'ü (% 72.4) nutrisyonel yeterli ve 5'i (% 27.6) nutrisyonel yetersiz olarak saptandı. Nutrisyonel açıdan TOF'lu ve kompleks siyanotik grup arasında fark saptanmazken ($p>0.05$), TOF grubu ile hem soldan sağa şanlı grup, hem de obstrüktif tip grup arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.05$). Aynı şekilde; kompleks siyanotik grup ile hem soldan sağa şanlı grup hem de obstrüktif tip lezyonlu grup arasında anlamlı fark bulundu(sırasıyla, $p< 0.05$ ve $p<0.05$). (Tablo 12)

Tablo 12. TOF, Kompleks Siyanotik, Soldan-Sağa Şanlı, Obstrüktif Tip Lezyonlu Hastaların Nutrisiyonel Durumlarına Göre Dağılımı

Nutrisiyonel Durum	TOF	Kompleks Siyanotik	Soldan Sağa Şanlı	Obstrüktif Tip Lezyonlu	Toplam n(%)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Nutrisiyonel yeterli	4 (31)	4 (25)	16 (48.5)	13 (72.4)	37 (46.2)
Nutrisiyonel Yetersiz	9 (69)	12 (75)	17 (51.5)	5 (27.6)	43 (53.8)
Toplam	13 (100)	16 (100)	33 (100)	18 (100)	80 (100)

1. p>0.05 2. p<0.05 3. p<0.05 4. p<0.05 5. p<0.05 6. p<0.05

Bu 4 grup; hastalık şiddeti esas alınarak nutrisiyonel yeterli ve yetersiz iki grup halinde değerlendirildiğinde; TOF tanısı alan grupta, hastalığı orta şiddetli 8 hastanın 3'ü (37.5) nutrisiyonel yeterli, 5'i (% 62.5) nutrisiyonel yetersiz; hastalığı şiddetli 5 hastanın 1'i (% 20) nutrisiyonel yeterli, 4'ü (% 80) nutrisiyonel yetersiz olarak saptandı (p<0.05). (Tablo 13)

Kompleks siyanotik grupta hastalığı orta şiddetli 8 hastanın 3'ü (%37.5) nutrisiyonel yeterli, 5'i (% 62.5) nutrisiyonel yetersiz; hastalığı şiddetli 8 hastanın 1'i (% 12.5) nutrisiyonel yeterli, 7'si (% 87.5) nutrisiyonel yetersiz olarak bulundu (p<0.05). (Tablo 14) Soldan sağa şanlı grupta hastalığı orta şiddetli 12 hastanın 8'i (% 66) nutrisiyonel yeterli, 4'ü (% 34) nutrisiyonel yetersiz; hastalığı şiddetli 21 hastanın 8'i (% 38) nutrisiyonel

yeterli ve 13'ü (% 62) nutrisyonel yetersiz olarak saptandı ($p<0.05$). (Tablo 15)

Obstrüktif tip hastalığı olan grupta ise hastalığı orta şiddetteki 8 hastanın sırasıyla 6'sı (% 75) ve 2'si (% 25) nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz; hastalığı şiddetli 6 hastanın ise sırasıyla 4'ü (% 66) ve 2'si (% 34) nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz olarak belirlendi ($p>0.05$). (Tablo 16) Obstrüktif tip hastalığı olan grup hariç, diğer gruplarda; orta şiddetli hastalığı ve şiddetli hastalığı olan olgular arasında nutrisyonel yönden hastaların dağılım oranları açısından fark bulundu.

Tablo 13. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların TOF'lu Grupta Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları

Nutrisyonel Durum	Orta Şiddetli n(%)	Şiddetli n(%)	Toplam n(%)
Nutrisyonel Yeterli	3 (37.5)	1 (20)	4 (31)
Nutrisyonel Yetersiz	5 (62.5)	4 (80)	9 (69)
Toplam	8 (100)	5 (100)	13 (100)

$p<0.05$

Tablo 14. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Kompleks Siyanotikli Grupta Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları

Nutrisyonel Durum	Orta Şiddetli n(%)	Şiddetli n(%)	Toplam n(%)
Nutrisyonel Yeterli	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25)
Nutrisyonel Yetersiz	5 (62.5)	7 (87.5)	12 (75)
Toplam	8 (100)	8 (100)	16 (100)

$p<0.05$

Tablo 15. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Soldan Sağa Şanlı Grupta Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları

Nutrisyonel Durum	Orta Şiddetli n(%)	Şiddetli n(%)	Toplam n(%)
Nutrisyonel Yeterli	8 (66.7)	8 (38.1)	16(48.5)
Nutrisyonel Yetersiz	4 (33.3)	13 (61.9)	17 (51.5)
Toplam	12 (100)	21 (100)	33 (100)

p <0.05

Tablo 16. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Obstrüktif Tip Lezyonlu Grupta Hastalık Şiddetine Göre Dağılımları

Nutrisyonel Durum	Orta Şiddetli n(%)	Şiddetli n(%)	Toplam * n(%)
Nutrisyonel Yeterli	6 (75)	4 (66.7)	10 (71.5)
Nutrisyonel Yetersiz	2 (25)	2 (33.3)	4 (28.5)
Toplam	8 (100)	6 (100)	14 (100)

p>0.05

* 4 aort koarktasyonlu hasta sınıflamaya dahil edilmedi.

İlaç kullanımının sık olduğu soldan sağa şanlı 33 hastanın 5'i(%15) kardiyak hastalığı ile ilgili ilaç kullanmazken,8'i(%24) yalnız digoksin,20'si(%61) digoksin ve diüretik beraber kullanıyordu.Bu grupta ilaç kullanımlarına göre hastaların nutrisyonel durumlarını değerlendirdiğimizde yalnız digoksin kullanan 8 hastanın 1'i(%12.5) nutrisyonel yetersiz,7'si(%87.5) nutrisyonel yeterli;digoksin ve diüretik kullanan 20 hastanın

13'ü(%65) nutrisyonel yetersiz,7'si(%35) nutrisyonel yeterli olarak saptandı.Digoksin ve digoksin ve diüretik beraber kullanan hastalar arasında, nutrisyonel durumlarına göre hastaların dağılım oranları açısından fark saptandı.(Tablo 17)

Tablo 17. Soldan Sağa Şantlı Hastaların İlaç Alımlarına Göre Nutrisyonel Yönden Dağılımları

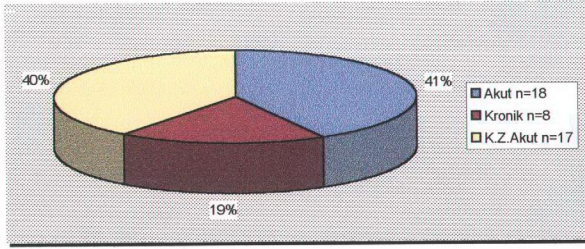
Nutrisyonel Durum	Digoksin n(%)	Digoksin+Diüretik n(%)
Nutrisyonel Yeterli	7(87.5)	7(35)
Nutrisyonel Yetersiz	1(12.5)	13(65)
Toplam	8(100)	20(100)

p<0.05

İlaç alımlarına göre ortalama çinko değerleri; ,yalnız digoksin kullanan ve digoksin+ diüretik gruplarda sırasıyla; 95.2 ± 25.9, 94 ± 25.6 olarak saptandı ve aralarında fark bulunmadı(p >0.05).

Nutrisyonel durumları yetersiz olarak değerlendirilen toplam 43 siyanotik ve asiyanotik hastanın malnutrisyon sınıflamasına göre 18'i (% 41) akut ,8'i (% 19) kronik ve 17'si (% 40) kronik zeminde akut(Şekil 7); bunlardan 21 siyanotik hastanın 10'u (% 47.6) akut, 5'i (% 23.8) kronik ve 6'sı (% 28.5) kronik zeminde akut; 22 asiyanotik hastanın 8'i (% 36.4) akut, 3'ü(13.6) kronik ve 11'i (% 50) kronik zeminde akut beslenme yetersizliği olarak değerlendirildi. İki grup arasında malnutrisyon sınıflamasına göre dağılım açısından fark saptanmadı (p>0.05.) (Tablo 18)

Nutrisyonel yetersiz hastaların 18tanesinde(41.8) 1.derece, 22 tanesinde(%51.2) 2. derece ve 3 tanesinde(%7) 3. derece malnutrisyon belirlendi.Hiçbir hastada kwashiorkor klinik tablosu yoktu.



Şekil 7. Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımları

Tablo 18. Siyanotik ve Asiyantotik Hastaların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Dağılımları

Bes. Yet. Tipi	Siyanotik n(%)	Asiyantotik n(%)	Toplam n(%)
Akut	10 (47.6)	8 (36.4)	18 (41.8)
Kronik	5 (23.8)	3 (13.6)	8 (18.6)
K.Z. Akut	6 (28.5)	11 (50)	17 (39.6)
Toplam	21 (100)	22 (100)	43 (100)

p>0.05

Nutrisyonel yetersizlik saptanan siyanotik ve asiyantotik olguların alt gruplarını malnutrisyon sınıflamasına göre dağılımları yönünden değerlendirdiğimizde; nutrisyonel

yetersiz gruptan, 9 TOF'lu hastanın 3'ü (% 33.3), akut 3'ü (% 33.3) kronik, 3'ü (% 33.3) kronik zeminde akut, 12 kompleks siyanotik hastanın 7'si (% 58.4) akut, 2'si (%16.6) kronik ve 3'ü (% 25) kronik zeminde akut, 17 soldan sağa şanlı hastanın, 6'sı (% 35.3) akut, 1'i (% 6) kronik ve 10'u (% 58.7) kronik zeminde akut, 5 obstrüktif tip lezyonlu hastanın; 2'si (% 40) akut, 2'si (% 40) kronik ve 1'i (% 20) kronik zeminde akut beslenme yetersizliği olarak değerlendirildi. (Tablo 19)

Tablo 19. Hastalık Gruplarındaki Olguların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Dağılımları

Bes.Yet. Tipi	TOF	Kompleks	Soldan	Obstrüktif
	n(%)	Siyanotik n(%)	Sağa Şanlı n(%)	Tip Lezyonlu n(%)
Akut	3 (33.3)	7 (58.4)	6 (35.3)	2 (40)
Kronik	3 (33.3)	2 (16.6)	1 (6)	2 (40)
K.Z.Akut	3 (33.3)	3 (25)	10 (58.7)	1 (20)
Toplam	9 (100)	12 (100)	17 (100)	5 (100)

Tüm hastalar anemi yönünde incelendiğinde; 80 hastanın 38'inde (% 47.5) değişik derecelerde anemi saptandı. Siyanotik 29 hastanın ve asiyanotik 51 hastanın sırasıyla 12 (% 41.3) ve 26'sında (% 51) anemi saptandı (p<0.02). (Tablo 20) Nutrisyonel yeterli 37 hasta ve yetersiz 43 hastanın ise sırasıyla 15 (% 40.5) ve 23'ünde % 53.5 değişik derecelerde anemi tespit edildi.(p>0.05). (Tablo 21) Anemi ayırıcı tanısına gidilmedi.

Tablo 20. Siyanotik ve Asiyantotik Grupta Anemi Saptanan Hastaların Dağılımı

	Siyanotik n(%)	Asiyantotik n(%)	Toplam n(%)
Anemi var	12 (41.3)	26 (51)	38(47.5)
Anemi yok	17 (58.7)	25 (49)	42(52.5)
Toplam	29 (100)	51 (100)	80(100)

P<0.02

Tablo 21. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Grupta Anemi Saptanan Hastaların Dağılımı

	Nutrisyonel Yeterli n(%)	Nutrisyonel Yetersiz n(%)
Anemi var	15 (40.5)	23 (53.5)
Anemi yok	22 (59.5)	20 (46.5)
Toplam	37 (100)	43 (100)

P>0.05

Anne eğitim durumuna göre nutrisyonel yeterli ve yetersiz hastaların dağılımına baktığımızda; nutrisyonel yeterli 37 hastanın anne eğitim durumlarının dağılımı okumayazması olmayan, ilkokul mezunu ve ortaokul-lise-üniversite mezunu olmak üzere sırasıyla; 7 (% 19), 23 (%62), 7 (% 19) olarak saptanırken; nutrisyonel yetersiz 43 hastanın anne eğitim durumları yine aynı sıralamayla; 12 (% 28), 26 (% 60.5) ve 5 (11.5) olarak bulundu. İki grup arasında anne eğitim durumu açısından fark saptanmadı. (Tablo 22) Sadece 2 anne (% 2.5) yüksekokul mezunuydu.

Tablo 22. Anne Eğitim Durumlarına Göre Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Hastaların Dağılımı

Anne Eğitim Durumu	Nutrisyonel Yeterli n(%)	Nutrisyonel Yetersiz n(%)
Okuma-yazma yok	7 (19)	12 (28)
İlkokul	23 (62)	26 (60.5)
Ortaokul-lise-yüksekokul	7 (19)	5 (11.5)
Toplam	37 (100)	43 (100)

P>0.05

Bir yaşından büyük hastaların ortalama bir yılda geçirdikleri alt solunum yolu enfeksiyon (ASYE) sayısı nutrisyonel yeterli 28 ve nutrisyonel yetersiz 29 hastada ortalama sırasıyla; 0.27 ± 0.528 ve 0.83 ± 1.16 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı. ($P<0.05$) (Tablo 23)

Tablo 23. Nutrisyonel Durumlarına Göre Hastaların 1 Yıldaki Ortalama ASYE Sayıları

ort ± SD	Nutrisyonel Yeterli (n =28)	Nutrisyonel Yetersiz (n =29)	p
1 yılda geçirilen ASYE sayısı	0.27 ± 0.528	0.83 ± 1.16	<0.05

Nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz grubun sırasıyla; ortalama serum albumin değerleri 4.15 ± 0.47 ve 3.8 ± 0.52 g/dl ($p < 0.05$); ortalama serum çinko değerleri 98 ± 22.5 ve 83.3 ± 26.1 mcg/dl ($p < 0.05$). (Tablo 24) Tüm hastaların T3, T4 ve TSH değerleri normal sınırlarda bulunurken; nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz grubun ortalama T3 değerleri sırasıyla; 1.83 ± 0.4 ve 1.86 ± 0.44 ng/ml ($p > 0.05$), T4 değerleri; 9.4 ± 2.6 ve 11.6 ± 14.9 mcg/dl ($p > 0.05$) ve TSH değerleri; 3.7 ± 3 ve 4.19 ± 3.2 IU/ml ($p > 0.05$) olarak saptandı ve aralarında fark bulunmadı.

Tablo 24. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz Grupta Ortalama Albumin,Çinko, Değerleri

ort ± SD	Nutrisyonel Yeterli (n =37)	Nutrisyonel Yetersiz (n =43)	p
Albumin(g/dl)	4.15 ± 0.47	3.8 ± 0.52	<0.05
Çinko(mcg/dl)	98 ± 22.5	83.3 ± 26.1	<0.05

Nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz olgularla,kontrol grubunun ortalama IGF-I'leri sırasıyla; 91.6 ± 33 , 50.4 ± 22.8 ve 107 ± 19.7 ng/ml , ortalama IGFBP-3'leri sırasıyla; 3113 ± 1055 , 1530 ± 874 ve 3312 ± 409 ng/ml olarak saptandı ve nutrisyonel yetersiz grup ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri nutrisyonel yeterli ve kontrol grubu ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri ile karşılaştırıldığında hem IGF-I hem de IGFBP-3 diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (ikisi için de $p < 0.005$); nutrisyonel yeterli olgular ve kontrol grubu arasında ise ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri açısından fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Tablo 25) Nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz olgularla,kontrol grubunun ortalama TY SDS'leri arasında anlamlı fark saptanmamıştır($p > 0.05$). Nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz grupların ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri ayrıca,sırasıyla; şekil 8 ve şekil 9'da gösterilmiştir. Nutrisyonel yeterli gruptaki 8 siyanotik ve 29 asiyanotik hastanın ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri sırasıyla; IGF-I için 85 ± 30.2 ve 93.3 ± 34 ng/ml ($p > 0.05$), IGFBP-3

için 3632 ± 1510 ve 2970 ± 873 olarak saptandı ve nutrisyonel yeterli siyanotik grubun ortalama IGF-I değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken; nutrisyonel yeterli asiyanotik grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p > 0.05$), ortalama IGFBP-3 değerleri açısından ise iki grubun da kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmadı (ikisi grup için de $p > 0.05$). (Tablo 26) Nutrisyonel yeterli gruptaki siyanotik ve asiyanotik hastaların TY'ları sırasıyla; 3.3 ± 3.1 ve 2.58 ± 2.02 olarak bulundu ve kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Nutrisyonel yeterli siyanotik ve asiyanotik hastaların ortalama IGF-I değerleri ayrıca şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 25. Nutrisyonel Yeterli ve Yetersiz ve Kontrol Grubunun Ortalama IGF-I ve IGFBP-3 Değerleri

ort ± SD	Nutrisyonel Yetersiz (n=43)	Nutrisyonel Yeterli (n=37)	Kontrol (n=20)	p
IGF-I ng/ml	50,4 ± 22.8	91.6 ± 33	107±19.7	p<0.005*
IGFBP-3 ng/ml	1530 ± 874	3113 ± 1055	3312±409	p<0.005**

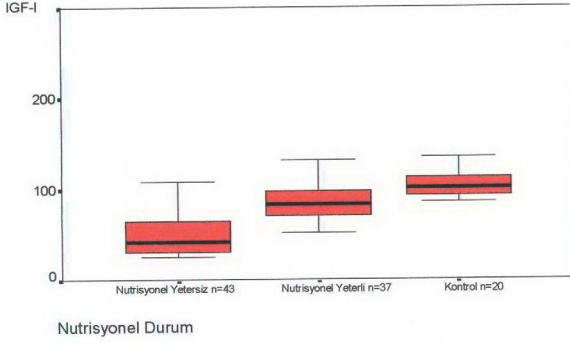
*Nutrisyonel yetersiz grupla nutrisyonel yeterli ve kontrol grubu arasında fark var.

** Nutrisyonel yetersiz grupla nutrisyonel yeterli ve kontrol grubu arasında fark var.

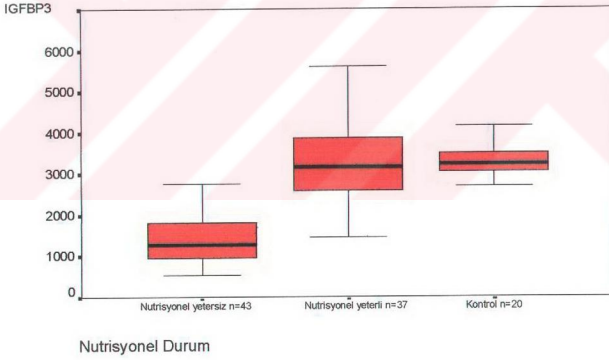
Tablo 26. Nutrisyonel Yeterli Siyanotik ve Asiyanotik Hastalarla Kontrol Grubunun Ortalama IGF-I ve IGFBP-3 Değerleri

ort ± SD	Siyanotik (n=8)	Kontrol (n=20)	Asiyanotik (n=29)	p
IGF-I ng/ml	85 ± 30.2	107 ± 19.7	93.3 ± 34	p<0.05*
IGFBP-3 ng/ml	3632 ± 1510	3312 ± 409	2970 ± 873	p>0.05

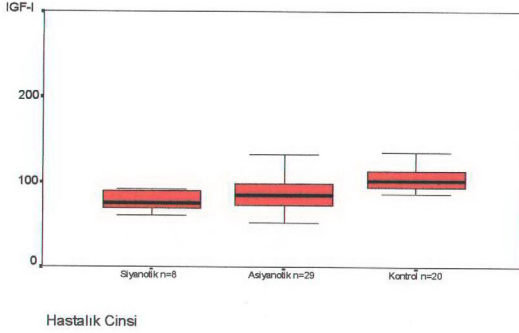
*Nutrisyonel yeterli siyanotik olgularla kontrol grubu arasında fark var.



Şekil 8. Nutrisyonel Yeterli ve Nutrisyonel Yetersiz Grupların Ortalama IGF-1 Değerleri



Şekil 9. Nutrisyonel Yeterli ve Nutrisyonel Yetersiz Grupların Ortalama IGFBP-3 değerleri



Şekil 10. Nutrisyonel Yeterli Siyanotik ve Asiyanotik Olguların Ortalama IGF-I değerleri

IGF-I ile ortalama Va SDS arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.647$, $p= 0.0001$) (Şekil 11)

IGF-I ile ortalama Boy SDS arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.384$, $p= 0.0004$) (Şekil 12)

IGF-I ile ortalama alınan kalori oranı arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.478$, $p= 0.0001$) (Şekil 13)

IGF-I ile ortalama alınan protein oranı arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.359$, $p= 0.001$) (Şekil 14)

IGF-I ile ortalama TSF SDS arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.340$, $p= 0.002$) (Şekil 15)

IGF-I ile ortalama MAC SDS arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.502$, $p= 0.0001$) (Şekil 16)

Siyanotik hastalarda IGF-I ile oksijen saturasyonu arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.36$, $p= 0.048$) (Şekil 17)

IGFBP-3 ile ortalama Va SDS arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.679$, $p= 0.0001$) (Şekil 18)

IGFBP-3 ile ortalama Boy SDS arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.518$, $p= 0.0001$) (Şekil 19)

IGFBP-3 ile ortalama alınan kalori oranı arasında pozitif ilişki saptandı. ($r= 0.398$, $p=$

0.0002) (Şekil 20)

IGFBP-3 ile ortalama TSF SDS arasında pozitif ilişki saptandı.($r= 0.415$, $p= 0.0001$)
(Şekil 21)

IGFBP-3 ile ortalama MAC SDS arasında pozitif ilişki saptandı.($r= 0.506$, $p= 0.0001$)
(Şekil 22)

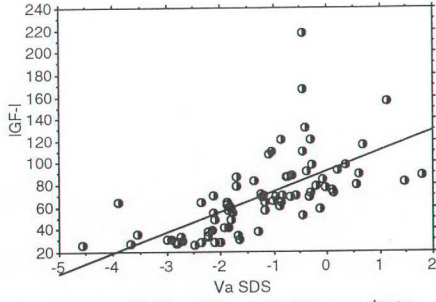
Siyanotik hastalarda IGFBP-3 ile oksijen saturasyonu arasında ilişki saptandı. ($r= 0.42$,
 $p= 0.023$)(Şekil 23)

IGFBP-3 ile ortalama ortalama alınan protein arasında ilişki saptanmadı. ($r= 0.213$, $p=$
 0.571)

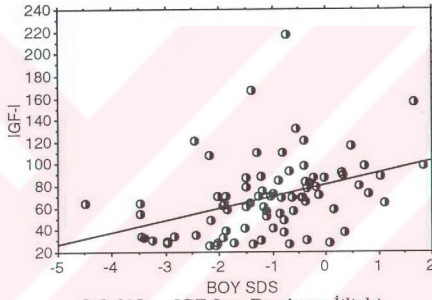
Malnutrisyon sınıflamasına göre hastaların ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri değerlendirildiğinde; akut, kronik ve kronik zeminde akut beslenme yetersizliği saptanan hastaların ortalama IGF-I değerleri, ng/ml olarak sırasıyla; 51.6 ± 20.04 , 66.13 ± 33.6 ve 41.7 ± 15.4 ($p>0.05$); ortalama IGFBP-3 değerleri ise ng/ml olarak yine sırasıyla; 1734 ± 1002 , 2043 ± 1010 ve 1072 ± 303 ($p<0.005$) olarak bulundu.(Tablo 27) Malnutrisyon sınıflamasına göre ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri ayrıca şekil 24 ve şekil 25'te gösterilmiştir.

Tablo 27.Nutrisyonel Yetersiz Hastaların Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Ortalama IGF-I ve IGFBP-3 Değerleri

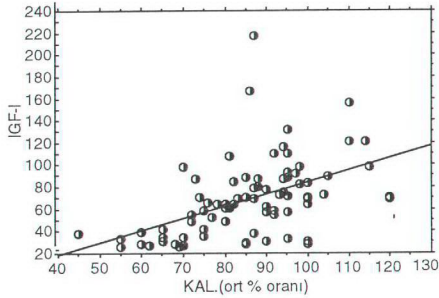
Ort + SD	Akut (n=18)	Kronik (n=8)	K. Z. Akut(n=17)	p
IGF-I (ng/ml)	51.6 ± 20.04	66.13 ± 33.6	41.7 ± 15.4	>0.05
IGFBP-3 (ng/ml)	1734 ± 1002	2043 ± 1010	1072 ± 303	<0.005



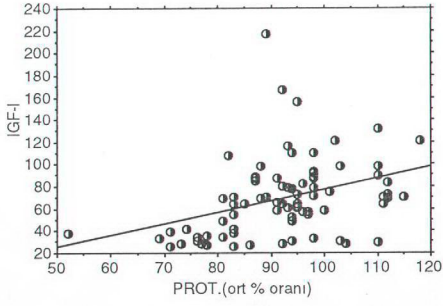
Şekil 11.IGF-I ve Vücut Ağırlığı Arası İlişki



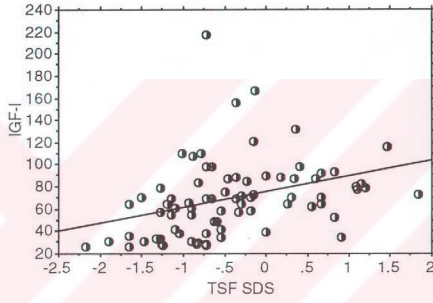
Şekil 12. IGF-I ve Boy Arası İlişki



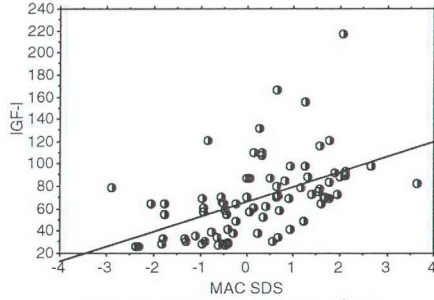
Şekil 13.IGF-I ve Alınan Kalori Arası İlişki



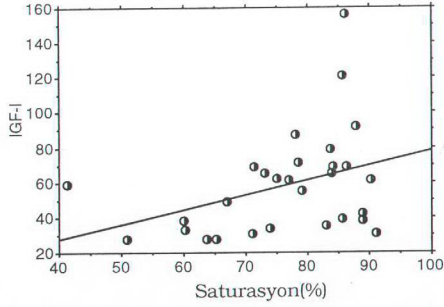
Şekil 14. IGF-I ve Alınan Protein Arası İlişki



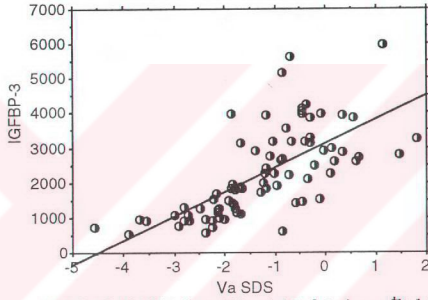
Şekil 15. IGF-I ve TSF Arası İlişki



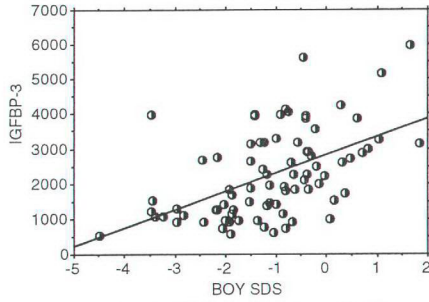
Şekil 16. IGF- I ve MAC Arası İlişki



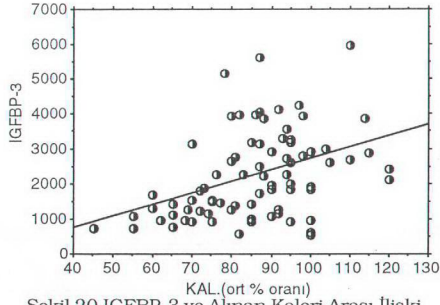
Şekil18.IGF-I Saturasyon İlişkisi



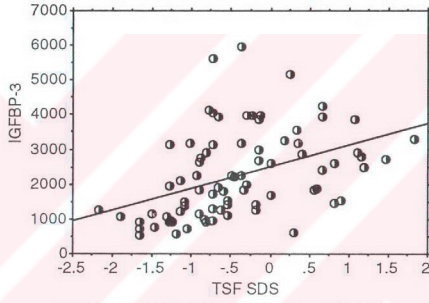
Şekil 18.IGFBP-3 ve Vücut Ağırlığı Arası İlişki



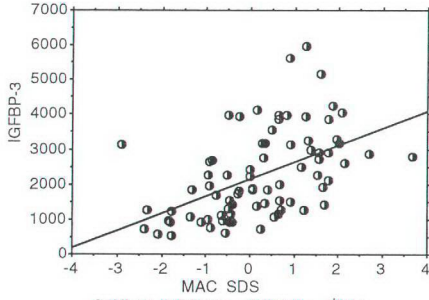
Şekil 19. IGFBP-3 ve Boy Arası İlişki



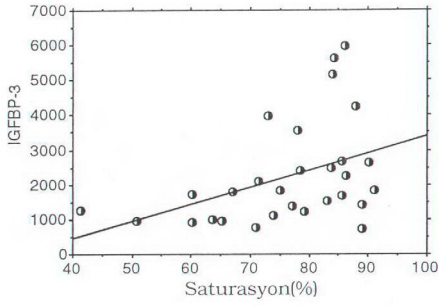
Şekil 20.IGFBP-3 ve Alınan Kalori Arası İlişki



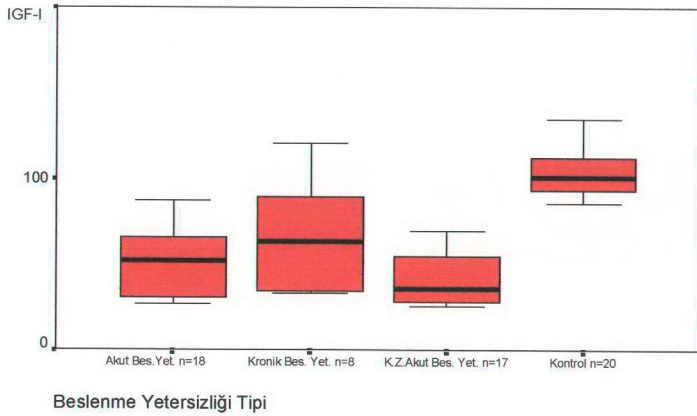
Şekil 21.IGFBP-3 ve TSF Arası İlişki



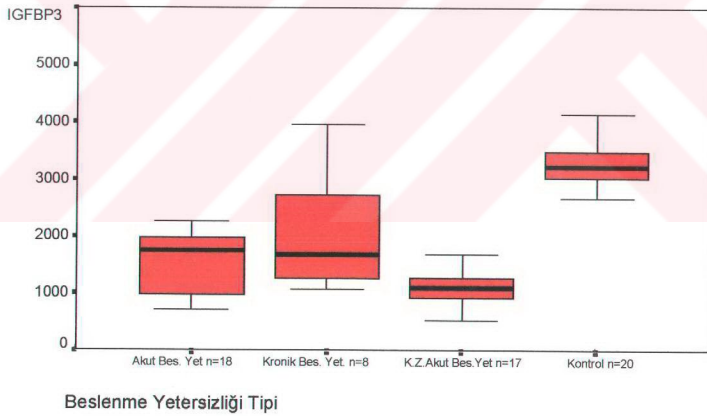
Şekil 22. IGFBP-3 ve MAC Arası İlişki



Şekil23.IGFBP-3 ve Satürasyon Arası İlişki



Şekil 24. Malnutrisyon Sınıflamasına Göre Ortalama IGF-I Değerleri



Şekil 25. Malnutrisyon Sınıflamasına Göre ortalama IGFBP-3 Değerleri

06.TARTIŞMA

DKH'da büyüme geriliğinin sık görüldüğü uzun yıllardan beri bilinmektedir. Mehrizi ve Drash (4), DKH ve büyüme geriliği arası ilişkiye yönelik ilk geniş kapsamlı araştırmayı yapmışlar ve; 890 siyanotik ve asiyanotik hastanın %27'sini boy ve ağırlıkça 3 persentilin altında bulmuşlar,ayrıca ; özellikle kompleks siyanotik gruptaki hastalarda en fazla olmak üzere, siyanotik DKH'lı hastalarda büyüme geriliğinin daha fazla olduğunu ve siyanotik hastaların hem vücut ağırlıkları, hem de boylarının aynı oranda etkilendiğini; ancak soldan sağa şanlı hastaların daha çok vücut ağırlıklarının, obstrüktif tip lezyonu olan hastaların ise daha çok boylarının etkilendiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak; hastalarımızın toplamının %27.5'inin vücut ağırlıklarını, %21.2'sinin ise boylarını 3 persentilin altında bulduk.Ayrıca,siyanotik hastalarda özellikle vücut ağırlığını asiyanotik hastalara göre biraz daha fazla etkilenmiş bulurken; her ikisinin de büyümelerinin vücut ağırlıkları yönünden daha belirgin olmak üzere;hem boy hem de vücut ağırlığı yönünden geri olduğunu saptadık(siyanotik ve asiyanotik olarak sırasıyla;va SDS'leri -1.46 ± 0.85 ve -1.11 ± 1.39 ,boy SDS'leri -1.16 ± 1.29 ve -1.05 ± 1.21)(Tablo 2).Her iki hastalık tipini alt gruplarına göre ayırdığımızda;en fazla büyüme geriliğini, kompleks siyanotikli hastalarda(va SDS -1.69 ± 0.71 ve boy SDS -1.14 ± 1.04) ve daha sonra soldan sağa şanlı hastalarda(va SDS -1.49 ± 1.45 ve boy SDS -1.22 ± 1.34) ve üçüncü sırada TOF'lu hastalarda saptadık(va SDS -1.17 ± 0.95 ve boy SDS -1.18 ± 1.6). Obstrüktif tip lezyonlu hastalar ise vücut ağırlığı ve boy yönünden en az etkilenmiş grubu oluşturuyordu(va SDS -0.41 ± 0.99 ve boy SDS -0.75 ± 0.89). Sadece kompleks siyanotikli hastalarda vücut ağırlığı boya göre anlamlı derecede etkilenmiş bulunurken($p<0.05$) ; obstrüktif tip lezyonlu hastalarda boyun biraz daha fazla etkilenmiş olduğu saptandı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 4).

Mehrizi ve Drash; büyüme geriliği şiddeti yönünden TOF'lu hastaları ikinci sırada bildirirken,bizim çalışmamızda soldan sağa şanlı hastalar ikinci sırada yer aldı.Bu farklılık hasta sayısı ile ilgili olabileceği gibi,TOF'lu grubumuzda 4 hastanın palyatif şant operasyonu olmaları ve bunlardaki büyüme geriliğinin daha az şiddette saptanmış olması ile ilgili olabilir. Mehrizi ve Drash da çalışmalarında palyatif ve tam düzeltme operasyonlarının,DKH'lı çocukların büyümelerini iyileştirdikleri bildirmişlerdir.Bir

olasılık ta , soldan sağa şanlı grubumuzda hastalığı şiddetli olan hastaların oranının fazla olması olabilir. Mehrizi ve Drash da; bu grupta, şiddetli hastalığı olanlarda daha fazla büyüme geriliği olduğunu göstermişlerdir.

Mehrizi ve Drash'ın çalışması ve benzer çalışmalarda(4,43), DKH'lı çocukların doğum ağırlıkları normale yakın veya normalin hafif altında bulunmuş ve büyüme geriliği ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmamıştır.Bizim çalışmamızda da,hastalarımızın ortalama doğum kiloları siyanotik ve asiyanotik hastalar için normale yakın olarak saptadık(sırasıyla; 3058 ± 425 ve 3146 ± 828, p>0.05)(Tablo 2) ve doğum kiloları yönünden, nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz guruplar arasında fark saptamadık (sırasıyla; 3143 ± 907 ve 3089 ± 484, p>0.05)(Tablo 9) .Bu da DKH'lı çocuklarda büyüme geriliğinin daha çok postnatal yaşarla ilgili olduğunu göstermektedir.

DKH'da görülen büyüme geriliğinin beslenme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bunun yetersiz alımdan mı, yetersiz kullanımdan mı, yoksa artmış ihtiyaçtan mı olduğu hala tartışma konusudur.Strangway ve arkadaşları(43),Kanada'da yaptıkları bir çalışmada; 568 DKH'lı çocuğun büyümelerini ve beslenmelerini incelemişler ve bu hastaların nutrisyonel alımlarını normale yakın saptayıp,büyüme hızı ile beslenme ve hastalık şiddeti arası ilişki saptayamamışlar; beslenmenin ve hastalık şiddetinin DKH - büyüme arası ilişkide önemli bir etken olmayabileceğini iddia etmişlerdir.Huse ve arkadaşları(15); 7'si kalp yetmezlikli, 11 DKH'lı infantın enerji alımlarını düşük,enerji harcanımlarını normal saptamışlardır. Menon ve arkadaşları ise(39); 21 DKH'lı infantın incelenmesi sonucu; bu hastaların hem enerji alımlarını yetersiz,hem de özellikle, hastalık şiddeti fazla olan hastalarda istirahatteki enerji harcanımlarını normale göre yüksek saptamışlar ve oksijen harcanımı ile vücut ağırlığı ve TSF arasında ilişki bulmuşlardır.Yine Hansen ve Dorup(36); 22 KKH'lı infantın; 14 günlük diet monitörizasyonundan sonra, enerji alımı oranlarını normalin %76'sı, protein alm oranlarını ise normalin %228'i olarak bulmuşlardır.Aynı çalışmada,hastaların eser element ve vitamin alımları da düşük saptanmıştır.Steven ve arkadaşları ise(152); 19 DKH'lı infantta yaptıkları çalışmada, 24 saatlik enteral besleme ile hastalara daha fazla kalori verilmesini sağlayıp,bunların oral beslenenlere göre daha hızlı büyüdüklerini ve DKH'lı hastaların normale göre daha fazla enerjiye gereksinim duyduklarını göstermişlerdir.Bougle ve arkadaşları aynı şekilde benzer bir çalışmada(153);entaler beslenme ile yeterli enerji verilerek, hastalık şiddeti ne olursa olsun, bu hastalarda yeterli

büyümenin sağlandığını bildirmişlerdir.En son Barton ve arkadaşları ise(44); 8 siyanotik ve asiyanotik infantta yeni geliştirilen bir metotla enerji tüketimini hesaplamışlar , istirahatte bile vücut ağırlıkları ile orantısız olarak bu hastaların daha fazla enerji tükettiklerini göstermişler ve normal büyümeleri için daha çok enerjiye gereksinim duyduklarını öne sürmüşlerdir.Farklı olarak Sonheimer ve arkadaşları(46); konjesyona bağlı oluşabilecek malabsorbsiyonun da , yetersiz kullanıma yol açarak bu hastalardaki büyüme geriliğinin nedeni olduğunu iddia etmişler ve 21 DKH'lı infantın dışkılarında protein ve yağ miktarını kontrollere göre fazla bulmuşlar,ancak bağırsak biopsilerinde patoloji saptayamamışlardır.Menon ve arkadaşlarının çalışmasında(39) ise; hem hastaların dışkılarındaki yağ ve protein miktarları hem de bağırsak biopsileri normal saptanmıştır.Birkaçı hariç,tüm çalışmalarda DKH ve büyüme geriliği arası ilişkide hastaların nutrisyonel durumlarının önemi üzerinde durulmuş ve bu hastalardaki enerji ihtiyacının normale göre daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

Biz çalışmamızda zor ve pahalı bir yöntem olduğundan, hastalarımızın enerji harcanmalarını ölçmedik.Hastalarımızın yaşa göre boy ve boya göre ağırlıklarına göre nutrisyonel durumlarını belirlediğimizde;tüm hastaların 43'ü(%54) nutrisyonel yetersiz ve 37'si(%46) nutrisyonel yeterli saptandı.Siyanotik hastalarda asiyanotik hastalara göre daha yüksek oranda nutrisyonel yetersizlik saptadık(sırasıyla; %72.5 ve %43.2,p<0.005)(Tablo 11).Nutrisyonel yetersizlik sıklık oranlarına göre hastalık grupları en çoktan en aza doğru kompleks siyanotik,TOF,soldan sağa şantlı ve obstrüktif tip lezyonlu olarak sıralandı(sırasıyla;%75,%69,%51.5,%27.6)(Tablo 12). Çalışmamızda; kalori alım oranları daha düşük olmak üzere,hem siyanotik hem de asiyanotik gruplarda kalori ve protein alım oranlarını normalin altında saptadık, ancak siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında kalori ve protein alım oranları açısından istatistiksel fark bulunmadı.(siyanotik ve asiyanotik hastalarda kalori ve protein sırasıyla % olarak ; 84.2 ± 17.8 ve 86.2 ± 13.5 , $p>0.05$; 89.2 ± 13.4 ve 92.4 ± 12.2 , $p>0.05$)(Tablo 5). Aynı şekilde nutrisyonel yetersiz grupta, kalori alımlarında daha belirgin olmak üzere; nutrisyonel yeterli gruba göre, kalori ve protein alım oranlarını belirgin olarak düşük saptadık(sırasıyla % olarak ; 76.6 ± 14.1 ve 94.3 ± 11.7 , $p<0.05$; 80.8 ± 11.8 ve 98.8 ± 9.2 , $p<0.05$)(Tablo 9). Ayrıca çalışmamızda kalori ve protein alım oranları ile,kalori alım oranı ile daha yüksek düzeyde olmak üzere; vücut ağırlığı(sırasıyla; $r=0.546$, $p=0.0001$ ve $r=0.419$, $p=0.0001$) ve boy (sırasıyla; $r=0.338$, $p=0.0021$, $r=0.224$, $p=0.029$) arasında

belirgin ilişki saptadık.Bunlar beslenmenin DKH ve büyüme geriliği arası ilişkide önemini ortaya koymaktadır.

Belirgin büyüme geriliği ve malnutrisyonun saptandığı TOF,kompleks siyanotik ve asiyanotik olguların soldan sağa şanlı hastalık gruplarında,hastalık şiddetine göre orta şiddetli ve şiddetli hastalığı olan hastalar arasında, kalori ve protein alım oranları açısından fark saptamadık (sırasıyla % olarak; TOF'lularda 85 ± 19.2 ve 80 ± 10 , $p>0.05$, 89 ± 10 ve 84 ± 7.9 , $p>0.05$,kompleks siyanotiklerde 80 ± 22 ve 91 ± 15 , $p>0.05$, 84.5 ± 18 ve 96.5 ± 11 , $p>0.05$, solda sağa şanlılarda 87.9 ± 9 ve 81 ± 16.9 , $p>0.05$, 92 ± 11.3 ve 92 ± 14 , $p>0.05$)(sırasıyla;tablo 6,7,8),ancak;bu 3 grupta da şiddetli hastalığı olanlarda,orta şiddetli hastalığı olanlara göre; aldıkları kalori ve protein oranlarının farklı olmamasına rağmen, daha fazla oranda nutrisyonel yetersizlik sıklığı belirledik(sırasıyla; TOF'lular için%80 ve %62.5 , $p<0.05$;kompleks siyanotikler için %87.5 ve %62.5, $p<0.05$; soldan sağa şanlılar için %61.9 ve %33.3, $p<0.05$)(sırasıyla;tablo13,14,15). Kompleks siyanotik hastalarda farklı olarak, hastalığı şiddetli olanlarda orta şiddetli hastalığı olanlara göre daha yüksek oranda nutrisyonel yetersizlik belirlememize rağmen; ortalama kalori ve protein alım oranlarını orta şiddetli hastalığı olanlara göre istatikselsel olarak anlamlı olmasa da biraz daha fazla olması dikkat çekiciydi. 3 grubun da hastalık şiddeti yönünden sınıflandırılan alt grupları arasında anlamlı yaş farkı da yoktu.Bu bulgular hastalık şiddetinin beslenme kadar önemli faktör olduğunu ve hastalığı şiddetli gruplarda enerji ihtiyacının daha fazla olduğunu düşündürüyordu.Obstrüktif tip lezyonlu grupta nutrisyonel yetersizlik oranı diğerlerine göre anlamlı derecede düşüktü ve hastalık şiddeti ile ilişkisi de saptanmadı (Tablo 16).

Bu bulgulara ek olarak; başta belirttiğimiz gibi siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında, kalori ve protein alım oranları açısından belirgin fark saptanmamasına rağmen; malnutrisyonlu hasta oranının siyanotik hastalarda asiyanotik hastalara göre daha sık bulunması ve kompleks siyanotik gruptaki hastalığı şiddetli olguların,orta şiddetli olgulara göre hem kalori hem de protein yönünden daha iyi beslenmelerine rağmen,nutrisyonel yetersizliğin bu olgularda daha yüksek oranda bulunması hem siyanotik hastalarda enerji gereksiniminin asiyanotiklere göre daha fazla olduğunu ,hem de bu hastalardaki hipoksinin büyüme geriliğinde ek bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuçlar,büyük bir seri olan Strangway ve arkadaşlarının(43) yaptıkları çalışmaya ters

gibi görünse de, literatürdeki genel kaniya uygundur. Kaldı ki; Stranway ve arkadaşlarının kendilerinin de belirttikleri gibi, çalışma grupları daha çok hafif şiddetteki olgulardan oluşuyordu ve çalışmalarında hastaların büyüme durumları da daha az etkilenmiş olarak saptanmıştı.

Hastalarımızın; literatürde bildirilen kadar yüksek olmamakla birlikte, protein alım oranlarının kalori alım oranına göre daha yüksek saptanması; DKH'lı hastaların daha çok enerji yönünden eksik beslendiklerini düşündürmektedir. Ülkemizdeki beslenme alışkanlıklarının da bu duruma etkisi olabilir.

Yapılan tüm çalışmalarda, DKH'lı çocuklarda büyüme geriliğinin infantil dönemde daha sık olduğu bildirilmiştir(4,43). Bizim çalışmamızda da, nutrisyonel olarak etkilenen hastaların %51'i 0-2 yaş arası çocuklardan oluşuyordu. Bunun nedenini, ilk iki yaş arası dönemin, büyümenin en hızlı ve beslenmenin büyümede en etkili olduğu dönem olması ile açıklayabiliriz(2,81).

Siyanotik ve asiyanotik hastaların TY/KY oranları arasında fark yokken ($p > 0.05$) (Tablo 3), nutrisyonel yetersiz grupta TY/KY'ni belirgin yüksek saptadık (Tablo 10). Nutrisyonel yetersizliklerde kemik yaşının geri olduğu bilinen bir bulguydu (24,67). Bu bulgular, hastalarımızda nutrisyonel yetersizliğe bağlı büyüme geriliği olduğunu destekliyordu. KY'na en çok etkili olan troid hormon düzeylerini (93) hastalarımızın hepsinde normal sınırlarda saptadık.

DKH'da görülen büyüme geriliğinde suçlanan faktörlerden birisi de, bu hastaların sıkça kullandıkları digoksin ve diüretik gibi ilaçlar olduğundan, özellikle; digoksinin iştah kesici etkisi ve diüretiklerin ise; büyüme ile yakın ilişkili olan çinko gibi eser elementlerin ve potasyum gibi elektrolitlerin üzerine etkileri nedeniyle büyüme bozukluğunda etkili olabilecekleri düşünüldüğünden(40,47-49), çalışmamızda; bu ilaçların sık kullandığı soldan sağa şanlı hastalarda, ilaç kullanımlarına göre nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz hastaların dağılımını değerlendirdik ve nutrisyonel yetersizliği, sadece digoksin kullanan hastalarda daha az, beraberinde diüretik te kullanan hastalarda ise daha yüksek oranda saptadık (Tablo 17). Bunun nedeni, digoksin için; bu ilacın tedavi edici ve hastalık şiddetini azaltıcı etkisi ile olması veya sadece bu ilacı kullanan hastaların, diüretik tedaviye ihtiyaç göstermeyen daha az şiddetli hastalar olması olabilir. Benzer şekilde, digoksin ve diüretik beraber kullanan hastalar için de, bunların daha şiddetli olgular olması etken olmuş olabilir. Çünkü; hastalarımızın hepsinin serum elektrolit

düzeylerini normal sınırlarda saptadık ve diüretik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında serum çinko düzeyleri açısından fark saptamadık. Bu ilaçların etkisi konusunda daha fazla yorum yapmak için olgu sayımız yeterli değildi.

DKH'lı çocuklarda görülen büyüme geriliğinde sosyoekonomik ve kültürel faktörlerin de etkisi üzerinde durulmuştur (40). Strangway ve arkadaşlarının çalışmasında da(43), büyüme geriliğinin daha az oranda bulunmasının ve hastaların nutrisyonel durumlarının normale yakın saptanmasının, ailelerin veya bakıcıların beslenme konusundaki bilgi ve becerilerinin fazlalığına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Biz çalışmamızda, hastaların annelerinin eğitim durumlarına göre nutrisyonel yeterli ve yetersiz hastaların dağılımına baktığımızda, anne eğitimi ile nutrisyonel durum arasında anlamlı ilişki saptamayadık (Tablo 22). Ancak hastaların annelerinin büyük kısmının eğitim düzeylerinin düşük olması dikkat çekiciydi. Bu yüzden annelerin eğitim ve bilgi düzeylerinin hastaların nutrisyonel durumlarına hiç etkisinin olmadığını düşünmüyoruz.

DKH'lı çocuklarda, ASYE'nin sık görülmesi de büyüme geriliğinin sebeplerinden biri olarak görülmüştür(4,40). Gerçekten biz de 1 yaşından büyük hastalarımızı ortalama 1 yılda geçirdikleri ASYE sıklığı açısından değerlendirdiğimizde, nutrisyonel yetersiz hastaların nutrisyonel yeterli hastalara göre daha sık ASYE geçirdiklerini saptadık (0.275 ± 0.528 ve 0.827 ± 1.16 , $p < 0.05$) (Tablo 23). Siyanotik ve asiyanotik nutrisyonel yetersiz hastaları ASYE açısından ayrı olarak değerlendirdiğimizde ise, asiyanotik hastaların biraz daha fazla ASYE geçirdiklerini gördük. Ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi ve bunu bulgularımızda belirtmedik.

Hastalarımızın serum Zn düzeylerini değerlendirdiğimizde; nutrisyonel yetersiz grupta ortalama serum Zn düzeyini, nutrisyonel yeterli gruba göre belirgin düşük saptadık (sırasıyla; 83.3 ± 26.1 ve 98 ± 22.5 mcg/dl, $p < 0.05$) (Tablo 24). Serum Zn düzeyi tam Zn eksikliğini yansıtmasa da, bu bulgu anlamlıydı. Gerçi hastalarımızın aldıkları diyetleri, daha uzun süreli ve ayrıntılı diyet alm öyküsüyle doğru sonuç vereceğini düşündüğümüzden, eser element ve vitamin alımı yönünden değerlendirmedik. Ancak daha önce de bahsettiğimiz gibi Ronhold ve Dorup'un çalışmasında(16) bu hastaların yetersiz eser element ve vitamin aldıkları gösterilmiş ve bunun büyümelerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Zn'nin büyümedeki önemi de geçmişte yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve son yapılan çalışmalarda, özellikle IGF-I sistemi ile yakın ilişkide olduğu öne sürülmüştür(49,50).

Nutrisyonel durumdan en çok etkilenen eser elementlerden birinin demir olduğu bilinmektedir ve organizmada demir eksikliği, demir eksikliği anemisine yol açmaktadır(79).Biz de hastalarımızı anemi yönünden değerlendirdiğimizde,hastalarımızın %47.5'inde anemi olduğunu saptadık.Asiyanotik hastalarda anemi sıklığı oranını, siyanotik hastalara göre biraz daha yüksek oranda bulduk(sırasıyla;%51 ve %41.3) (Tablo 20).Ancak demir preparatı kullanan 10 hastanın 7'sini siyanotik hastalar oluşturuyordu. Nutrisyonel yetersiz grupta anemili hasta oranını,nutrisyonel yeterli gruba göre daha fazla bulmamıza rağmen(sırasıyla; %53.5 ve %40.5); bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 21).Yani nutrisyonel durumlarına bakılmaksızın, tüm hastalarda anemi oranı yüksekti.Anemi ayırıcı tanısına gitmedik,ancak bu hastaların büyük çoğunluğunun demir eksikliği anemisi olduğunu düşünüyoruz..Bu kadar yüksek anemi oranına karşılık hastaların sadece 10'u(%12.5)demir preparatı kullanıyordu.

Çalışmamızda;nutrisyonel yetersizlik saptanan hastalarımızı Waterlow sınıflamasına göre değerlendirdiğimizde;akut ve kronik zeminde akut malnutrisyonu yaklaşık birbirine yakın oranlarda olmak üzere(sırasıyla;%41.8 ve %39.6),kronik malnutrisyona göre(%18.6) daha yüksek oranlarda saptadık.Siyanotik hastalarda akut malnutrisyonu,asiyanotik hastalarda ise kronik zeminde akut malnutriyonu hastalar her iki grubun da yaklaşık yarısını oluşturuyordu(sırasıyla; %47.6 ve %50) (Tablo 18).Bu farklılıkta; siyanotik hastalarda hastalık bulgularının; özellikle siyanoz ve hipoksinin, daha geç şiddetlenmesi ve ek olarak; asiyanotik hastalarda erken dönemde oluşan kalp yetmezliği ve geçirilen sık alt solunum yolu enfeksiyonları ile bu hastaların uzun süreli nutrisyonel yetersizliğe maruz kalmalarının etken olabileceğini düşündük.

Çünkü, nutrisyonel yetersizlik saptanan siyanotik ve asiyanotik hastaların takvim yaşları arasında fark yoktu. Nutrisyonel yetersizlik saptanan hastaların büyük çoğunluğunda akut malnutrisyon vardı.Cameron ve arkadaşlarının(154) 150 DKH'lı çocukta yaptıkları çalışmada ise hastaların %33'ü akut ve %64'ü kronik malnutrisyonlu olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda akut malnutrisyonun yüksek oranda görülmesinin nedeni,olgularımızın yarısından fazlasını 0-2 yaş arası hastalar oluşturması, özellikle nutrisyonel yetersizliğin sık saptandığı kompleks siyanotik hastalık grubumuzda diğer hastalık gruplarına göre infantil dönemdeki hastalarımızın daha yüksek oranda bulunması olabilir. Nutrisyonel yetersizlik saptanan hastaların büyük çoğunluğunda 1 ve 2. derece malnutrisyon saptandı(%93).Hiçbir hastada kwashiorkor klinik tablosu yoktu,ancak daha

öncede bahsettiğimiz gibi, hastaların protein alım oranları düşük bulunsa da, kalori alım oranlarına göre daha yüksekti ve hastalarımızda daha çok kalori alım eksikliği vardı. Bu sonuçlar literatürdeki bilgilere uygundur(36,155).

Nutrisyonel yeterli ve nutrisyonel yetersiz grubun ortalama albumin değerleri arasında belirgin fark olmasına karşın(sırasıyla; 4.15 ± 0.47 ve 3.8 ± 0.52 g/dl, $p < 0.05$) (Tablo 24); nutrisyonel yetersiz hiçbir hastada albumin değeri patolojik sınırların altında değildi. Bunu yine bu hastalarda daha çok kalori eksikliği olduğunu gösteriyordu.

Çalışmamızda nutrisyonel yetersiz, nutrisyonel yeterli ve kontrol grubunun ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri ng/ml cinsinden sırasıyla; 50.4 ± 22.8 ve 1530 ± 874 , 91.6 ± 33 ve 3133 ± 1055 , 107 ± 19.7 ve 3312 ± 409 olarak saptandı. Nutrisyonel yetersiz grubun ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerlerini nutrisyonel yeterli ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda hem IGF-I hem de IGFBP-3'ün anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirledik(iki grupla da $p < 0.005$), nutrisyonel yeterli ve kontrol grubu IGF-I ve IGFBP-3 değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$)(Tablo 25). IGF-I ve IGFBP-3'ün serum konsantrasyonlarının malnutrisyonda düştüğü ve malnutrisyondaki büyüme geriliği ile yakın ilişkide olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. (84,85,90,91,141,142). Beslenme yetersizliklerinde oluşan IGF-I'deki azalmanın karaciğerdeki IGF-I mRNA'sında azalma ve dolayısı ile sentezindeki azalma nedeniyle olduğu düşünülmektedir(141). Çalışmamızda; IGF-I ve IGFBP-3'ü nutrisyonel yetersiz grupta belirgin düşük saptamamız , ek olarak, IGF-I ve IGFBP-3'le; hastalarımızın vücut ağırlığı (sırasıyla; $r = 0.647$, $p = 0.0001$; $r = 0.679$, $p = 0.0001$), boy (sırasıyla; $r = 0.384$, $p = 0.0004$; $r = 0.518$, $p = 0.0001$), TSF (sırasıyla; $r = 0.340$, $p = 0.002$; $r = 0.415$, $p = 0.0001$), MAC (sırasıyla; $r = 0.502$, $p = 0.0001$; $r = 0.506$, $p = 0.001$) ve alınan kaloriyle (sırasıyla; $r = 0.478$, $p = 0.0001$; $r = 0.398$, $p = 0.0002$) yakın ilişkide bulunmamız daha önce literatürde bildirilen bulguları desteklemektedir. Ayrıca nutrisyonel yetersiz DKH'lı hastalarımızda KY'nı belirgin geri saptamamız ve IGF-I'in de epifiz üzerine etkisinin iyi bilinmesi(93); DKH'lı hastalardaki büyüme geriliğinin patogenezinde IGF-I'in önemli rol oynadığını bir kat daha desteklemektedir.. Literatürdeki; DKH ile IGF-I ve IGFBP-3 arası ilişkiye yönelik tek çalışma olan, Barton ve arkadaşlarının 62 DKH'lı infantta yaptıkları çalışmada da (156) IGF-I ve IGFBP-3 ortalama değerleri hem siyanotik hemde asiyantotik hastalarda normale göre düşük saptanmış ve IGF-I ve IGFBP-3'ün DKH'lı hastaların nutrisyonel tedavilerinin değerlendirilmesinde bir belirleyici olarak

kullanılabileceği öne sürülmüştür. Barton ve arkadaşları siyanotik ve asiyanotik hastaların IGF-I ve IGFBP-3 serum düzeyleri arasında fark saptamamışlardır. Biz çalışmamızda nutrisyonel değerlendirme yapıp hastaları gruplandırdıktan sonra, nutrisyonel faktörün etkili olmadığı nutrisyonel yeterli siyanotik ve asiyanotik hastaların ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerlerini değerlendirdik ve iki grubun ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerlerini ng/ml cinsinden sırasıyla; 85 ± 30.2 ve 3632 ± 1510 , 93.3 ± 34 ve 2970 ± 873 olarak saptadık ve nutrisyonel yeterli siyanotik hastaların ortalama IGF-I değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk ($p < 0.05$), IGFBP-3'ler arasında ise anlamlı fark saptayamadık. Nutrisyonel yeterli asiyanotik hastalar ve kontrol grubu ortalama IGF-I ve IGFBP-3 değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 27). Bu sonuç IGF-I ve hipoksi arası ilişkiyi gösteren önemli bir bulguydu ve Barton ve arkadaşlarının çalışmalarından farklıydı, çünkü onlar siyanotik ve asiyanotik hastaların toplamını değerlendirmişler ve iki grup arasında IGF-I açısından fark saptamamışlardı. Ancak Barton ve arkadaşları çalışmalarında hastalara nutrisyonel değerlendirme yapmadıklarından çalışmalarına alınan hastaların nutrisyonel durumlarını belirtmemişlerdir. Oysa bizim çalışmamız ve daha önce belirttiğimiz çalışmalar özellikle IGF-I'in nutrisyonel durumdan oldukça etkilendiğini göstermektedir ve bu faktör gözardı edilerek hipoksi ve IGF-I arası ilişki hakkında yapılacak değerlendirmeler yanlış sonuçlar verebilir. Sonuçta siyanotik hastalarda daha nutrisyonel durumları bozulmadan IGF-I düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, hipoksinin IGF-I'i direkt veya indirekt olarak etkilediğini düşündürmektedir. Bu bulgu siyanotik hastalarda neden daha fazla ve daha şiddetli büyüme geriliği olduğunu açıklayabilir. Çalışmamızda aynı zamanda siyanotik hastalarda IGF-I ile oksijen saturasyonu arasında ilişki saptamamız (sırasıyla; $r = 0.36$, $p = 0.048$) bu görüşümüzü desteklemektedir. Literatürde hipoksi ve IGF-I arası ilişkiye yönelik az sayıda çalışma vardır ve hepsi hayvan deneylerinden oluşmaktadır. Bunlardan biri olan Bernstein ve arkadaşlarının (157); deneysel hipoksi oluşturulan koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bunların IGF-I ve IGFBP-3 değerlerini, kontrollere göre daha düşük saptanmış ve hipoksinin etkisine dikkat çekilmiştir. Bu da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Fakat biz IGFBP-3 değerlerini siyanotik hastalarda daha düşük saptamadık, ancak siyanotik hastalardaki oksijen saturasyonu ile IGFBP-3 arasında ise ilişki vardı (sırasıyla; $r = 0.42$, $p = 0.023$). IGFBP'ler hakkında birçok araştırmaya rağmen hala bilinmeyenler fazladır ve özellikle IGFBP-3'ün

dış etkenlerden daha çok GH ve IGF-I'deki değişikliklere bağlı değişimler gösterdiği düşünülmektedir(133).Çalışmamızda IGF-I'yi alınan proteinle de yakın ilişki içinde saptarken($r=0.359,p=0.001$);aynı ilişkiyi IGFBP-3'le saptayamamız da($r=0.213,p=0.571$) bu karmaşık ilişkilerin sonucu olabilir.IGF-I'in;alınan kaloriden daha fazla olmak üzere, hem alınan kaloriden,hem de alınan proteinden etkilendiğini bilinmektedir(140).IGFBP-3'ün ise; sıçanlarda yapılan çalışmalarda alınan proteinden IGF-I'e göre daha az etkilendiği ve protein kısıtlanması durumunda karaciğer mRNA'sının azaldığı ancak böbrek mRNA'sının değişmediği gösterilmiştir (132,133).IGFBP'ler hakkında daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda ayrıca nutrisyonel yetersiz hastalardaki malnutrisyon sınıflamasına göre IGF-I ve IGFBP-3 ortalama değerlerini değerlendirdik ve her ikisini de en düşük olarak kronik zeminde akut beslenme yetersizliği olan hastalarda (sırasıyla; 41.7 ± 15.4 ve 1072 ± 303 ng/ml), en yüksek ise kronik beslenme yetersizliği olan hastalarda saptadık(sırasıyla; 66.13 ± 33.6 ve 2043 ± 1010 ng/ml) (Tablo 27). Malnutrisyon sınıflamasına göre, IGF-I ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark yokken; aynı sınıflamaya göre IGFBP-3 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk($p<0.005$).Literatürde,malnutrisyon sınıflamasına göre; malnutrisyon tipleri ile IGF-I ve IGFBP-3 arası ilişkiyi araştıran yayına rastlayamadık.Bu bulgular bize daha geniş serili araştırmalarla, özellikle IGFBP-3'ün; DKH gibi kronik hastalıklı çocuklarda, malnutrisyon tiplerinin oluşma mekanizmasında etkili bir faktör olabileceğini ve malnutrisyon tipini saptamada belirleyici olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Görüldüğü gibi; DKH'daki büyüme geriliği, özellikle beslenme bozukluğu ve hipoksi gibi etkenlerin etkisi altında IGF-I ve IGFBP-3'le yakın ilişki içindedir ancak bu ilişkinin henüz birçok bilinmeyişi bulunmaktadır.

07.SONUÇLAR

1. DKH'da; siyanotik hastalarda daha fazla , obstrüktif tip lezyonlu hastalarda ise en az olmak üzere büyüme geriliği sık görülmekte,vücut ağırlığı ve boy beraber etkilenirken; obstrüktif tip lezyonlu hastalar dışında diğer gruplarda vücut ağırlığındaki düşüklük daha belirgin olmaktadır.Bu hastalardaki büyüme geriliği etyolojisinde nutrisyonel yetersizlik en önemli etken olarak göze çarpmaktadır ve 0-2 yaş arası olguları en fazla etkilemektedir. Bu hastalar özellikle kalori yönünden daha fazla olmak üzere,hem kalori hem de protein yönünden eksik beslenmektedirler.
2. DKH'da nutrisyonel yetersizlik oluşmasında; besinlerin yetersiz alınmasına ek olarak, özellikle hastalığı şiddetli olgularda ve siyanotik hastalarda daha belirgin olmak üzere artmış gereksinim de etkili olmaktadır.Nutrisyonel tedavilerde bu göz önünde bulundurulmalıdır.
3. Siyanotik hastalarda yetersiz beslenmenin yanında hipoksi büyümeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak saptanmıştır.
4. Sık tekrarlayan ASYE'ları DKH'da büyümeyi etkileyen faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir.
5. Anne eğitim durumu ve becerisi bu hastaların beslenme durumları ile yakından ilişkili olabilir ve nutrisyonel tedavide göz önünde tutulmalıdır.
6. Eser elementlerin eksikliği bu hastalarda büyümeyi etkileyen faktörlerden biri olabilir ve bu hastaların nutrisyonel tedavilerinde ek olarak verilmeleri düşünülmelidirler.
7. Tüm hastalık grubumuzda anemi yüksek oranda saptanmıştır ve nutrisyonel yeterli veya nutrisyonel yetersiz tüm DKH'lı olgular, kardiyak hastalığın prognozuna da etkisinden dolayı, anemi yönünden araştırılmalıdır.
8. Siyanotik hastalarda akut ,siyanotik hastalarda kronik zeminde akut beslenme yetersizliği daha belirgin saptanmıştır.
9. DKH'daki büyüme geriliği ile IGF-I ve IGFBP-3 yakın ilişkilidir.Her ikisi de beslenme yetersizliğinden etkilenmektedir ve serum düzeyleri malnutrisyonlu hastalarda daha düşük bulunmuştur.IGF-I hem diyetle alınan kalori hem de alınan protein miktarı ile yakın ilişki içinde saptanmışken; IGFBP-3 daha çok alınan kalori

miktarı ile ilişkili bulunmuştur.

10. Hipoksi siyanotik hastalarda özellikle IGF-I ile yakın ilişkili bulunmuştur. Hipoksinin bu hastalarda direkt veya indirekt yollarla IGF-I' i etkilediğini ,bu nedenle siyanotik hastalarda büyüme geriliğinin ve nutrisyonel yetersizliğe duyarlılığın daha fazla olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca oksijen saturasyonu ile IGFBP-3 arası ilişkinin de saptanması,yine IGFBP-3' ün de hipoksiden etkilendiğini düşündürmektedir. Her ikisi için de daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.
11. IGF-I ve IGFBP-3 serum düzeyleri en çok kronik zeminde akut beslenme yetersizliğinde azalmış saptanmış ve özellikle IGFBP-3, beslenme yetersizliği tipleriyle yakın ilişkili bulunmuştur. Literatürde beslenme yetersizliği tipi ile IGF-I ve IGFBP-3 arası ilişkiyi araştırın yayına rastlayamadık. Beslenme yetersizliği tipi ve IGFBP-3 arası ilişkinin ayrıntıları için de daha ileri çalışmalara gereksinim vardır ve bu ilişkinin bilinmeyenleri ortaya çıktıkça,değişik beslenme yetersizliği tiplerinde neden farklı tipte büyüme geriliği olduğu anlaşılacaktır; belki de IGFBP-3' ün beslenme yetersizliği tipinin saptanmasında bir belirleyici olması gündeme gelebilecektir.

08.KAYNAKLAR

1. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Pediatri 1. cilt. (3. baskı) Neyzi O. ve Ertuğrul T. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993; syf:115-130
2. Özalp İ, Coşkun T. Büyümenin İzlenmesi. Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler. Tunçbilek E. Yeniçağ Basın Yayın San. Ankara, 1991; syf:76-88.
3. Lıfshıtz F. and Tarım Ö. Nutritional Growth Retardation; in Lıfshıtz F(ed): Pediatric Endocrinology. Newyork, Marcel Dekker , 1996; pp:103-120
4. Mehrizi A, Drash A. Growth disturbance in Congenital Heart Disease. J Pediatr 1962; 61: 418-429
5. Lıfshıtz F. Nutrition and growth; in Paige DM (Ed): Clinical Nutrition. Nutrition and Growth Supplement. St Louis, C.V. Mosby, 1985; pp:40-51
6. Lıfshıtz F. Nutritional dwarfing in adolescents. Growth, 1987; 3: 1-24
7. Lıfshıtz F, Friedman S, Smith MM. Nutritional dwarfing. A growth abnormality associated with reduced erithrocyte $Na^+ - K^+$ ATPase activity. Am J Clin Nutr 1991b; 54: 1001-1018
8. Lıfshıtz F, Moses N. Nutritional growth retardation;in Lıfshıtz F (ed): Pediatric Endocrinology (3rd edd). Newyork, Marcel Dekker, 1990; pp: 111-122
9. Rosenthal SR, Synder JD, Hendricks ICM et al. Growth failure and inflamatory bowel disease. Approach to treatment of a complicated adolescent problem. Pediatrics 1983; 72: 481-487
10. Young WF, Pringle EM. 110 children with coeliac disease. Arch Dis Child 1971; 46: 21-24
11. Chase HP, Long MA, Lavin MH. Cystic fibrosis and malnutrition. J Pediatr 1979; 96: 337-342
12. Apelgren KN, Rombeau JL, Twamey PL, Miller RA. Comparison of nutritional induces and outcome in critically ill patients. Crit Care Med 1982; 10: 305-307
13. Harvey K.B, Moldawer LL, Bistrrian BR, Blackburn GL. Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. Am J Clin Nutr 1982; 35: 294-300
14. Queen PM, Boatright SL, McNamara MM. Nutritional assesment of pediatric patients. Nutr Support Serv 1983; 3: 23-29

15. Huse DM, Feldt RH, Nelson RA, Novak LP. Infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1975; 129: 65-69
16. Naeye RL. Anatomic features of growth failure in congenital heart disease. *Pediatrics* 1967;39:43-48
17. Hoffman JIE. Congenital heart disease. Incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 25-29
18. Noonan JA. Syndromes associated with cardiac defects. *Cardiovasc Clin* 1980; 11: 97-102
19. Lin AE, Garver KL. Genetic counseling for congenital heart defects. *J Pediatr* 1988; 113: 1105-1110
20. Discroll DA, Budarf MC, Emanuel BS. A genetic etiology for Di George Syndrome: Consistent deletions and mikrodeletions of 22q 11. *Am J Human Genet* 1992; 50: 924-929
21. Onat T, Ahunbay G. Çocukluk çağında kardiovasküler sistem ve hastalıkları. *Onat T, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Eksen Yayınları. İstanbul, 1996; syf: 540-608*
22. Britges ND, Freed MD. Cardiac Catheterization; in Emmanouilides GC, Allen HD (eds). *Moss And Adams Heart Disease In Infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adults (Fifth edd)* Baltimore, Williams and Wilkins, 1995; pp: 310-329
23. Bilgiç A, Lenk MK. Konjenital kalp hastalıklarında cerrahi tedavi endikasyonları ve zamanlaması. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996; 17 : 586-602
24. Neyzi O. Büyüme ve Gelişme. *Pediatri 1. cilt (3. baskı) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993; syf: 69-101*
25. Öcal G. IGF bağlayan proteinler (IGFBP) ve büyümedeki rolleri. II. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Kitapçığı. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1998; syf: 89-100
26. Miller CD, Nichaman MZ, Lane MF. Simplified field assesment of nutritional status in early childhood: Practical suggestions for developing countries. *Bull WHO*, 1977; 55: 3582-3587
27. Sizonenko PC. Regulation of puberty and pubertal growth; in Ritzen M, Aperia A, Hall K (eds). *The Biology of Normal Human Growth*. New York, Raven, 1981; pp: 297-308

28. Goldstein S, Saenger P. The physiology of puberty; in Moss AJ(ed). *Pediatric Updates* New York, Elsevier Biomedical, 1984; pp.63-93
29. Campbell M, Reynold G. The physical and mental development of children with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1949; 24: 294-301
30. Adams FH, Lund GW and Disenhouse RB. Observations on the physique and growth of children with congenital heart disease. *J. Pediatr* 1954; 44: 674-680
31. Scwarz SM, Gewitz MH, See CC, Berezin S, Glassman MS. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics* 1990; 86: 368-373
32. Krieger I. Growth failure and congenital heart disease: energy and nitrogen balance in infants. *AJDC* 1970; 120: 497-504
33. Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *Can Med Assoc J* 1986; 135: 753-757
34. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med*, 1964; 271: 403-409
35. Figueroa R. Clinical and Laboratory Assesment of the Malnourished Child; in Suskind RM and Levinter-Suskind L.(edds). *Textbook of Pediatric Nutrition (Second Edd)*. New York, Raven Press Ltd, 1993; pp:191-205
36. Hansen SR, Dorup I. Energy and nutrient intakes in congenital heart disease. *Acta Pediatr* 1993; 82: 166-72
37. Poskitt EME. Food, growth and congenital heart disease. *Nutr Health* 1987; 5: 153-61
38. Krieger I. Growth failure and congenital heart disease. Energy and nitrogen balance in infants. *Am J Dis Child* 1970; 120: 497-502
39. Menon G, Poskitt EME. Why does congenital heart disease cause failure to thrive? *Arch Dis Child* 1985; 60: 1134-1139
40. Özme Ş. Kalp hastalıklı çocuklarda beslenmeyi etkileyen faktörler ve beslenmenin düzenlenmesi. *Katkı* 1996; 17: 410-418
41. Hause DM, Feldt RH, Nelson RA, Novak LP. Infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1975; 129:65-9
42. Yahav J, Avigad S, Frand M, Shem-Tau A, Barzilay Z. Assesment of intestinal and cardiorespiratory function in children with congenital heart disease on high-caloric

- formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1985; 4: 778-85
43. Strangway A, Fowler R, Cunningham K, Hamilton JR. Diet and growth in congenital heart disease. *Pediatrics* 1976; 57: 75-86
 44. Barton JS, Hindmarsh PC, Scrimgeour CM, Rennie MJ, Preece MA. Energy expenditure in congenital heart disease. *Arch Disease Child* 1991; 70: 5-9
 45. Lees MH, Bristow JD, Griswold HE, et al. Relative hypermetabolism in infants with congenital heart disease and undernutrition. *Pediatrics* 1965; 36: 183-191
 46. Sondheimer JM, Hamilton JR. Intestinal function in infants with severe congenital heart disease. *J Pediatr*, 1978; 92: 572-578
 47. Dorup I, Clausen T. Effects of potassium deficiency on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr* 1991; 66: 493-504
 48. Flyvbjerg A, Dorup I, Everts ME, Orskov H. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced somatomedin C production. *Metabolism* 1991; 40: 769-75
 49. Dorup I, Clausen T. Effects of Mg and Zn deficiency on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr*, 1989; 62: 269-84
 50. Dorup I, Flyvbjerg A, Everts ME, Clausen T. Role of insulin like growth factor 1 and growth hormone in growth inhibition induced by Mg and Zn deficiency. *Br J Nutr*, 1991; 66: 505-21
 51. Gilger M, Jensen C, Kessler B et al. Nutrition, growth and the gastrointestinal system: Basic knowledge for the pediatric cardiologist; in Garson A, Bricker JT, McNomara (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, Philadelphia London, Lee and Febiger (UK) Ltd, 1990; pp:2354-2370
 52. Thomas B. *Manuel of dietetic practice*, London: British Dietetic Association, 1988; pp:275-282
 53. Heird WC. Parenteral Alimentation of the Neonate. *Semin Perinatol*, 1991; 15 : 493-502
 54. Ramtack M. Safety and efficacy of a new pediatric enteral product in the young child. *J PEN* 1990; 15 (1): 89-92
 55. Pettigrew RA et al. Assessment of nutritional depletion and immune competence: a comparison of clinical examination and objective measurements. *J PEN* 1984; 8: 21- 24

56. Cheek DB. Human growth: body composition, cell growth, energy and intelligence. Philadelphia, Lea and Febiger ,1968;pp:21-38
57. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: traditional and new. Am J Clin Nutr 1950; 29: 1296-1310
58. Herbert V. The five possible causes of all nutrient deficiency: illustrated by deficiency of vitamin B12 and folic acid. Am J Clin Nutr 1973; 26: 77-86
59. Benjamin DR. Laboratory tests and nutritional assesment, protein-energy status. Pediatr Clin North Am 1989; 36: 139-161
60. Graham AM. Assesment of nutritional intake. Proc Nutr Soc. 1982; 41: 343-348
61. Queen PM, Boatright SL, Mc Namara MM. Nutritional assesment of pediatric patients. Nutr Support Serv 1983; 3: 23-29
62. Baysal A. Beslenme, Hacettepe Üniversitesi Yayınları .Öztek Matbaası, Ankara 1990; A161
63. Blackbun GL, Bristrian BR, Maini BS. Nutritional and metabolic assesment of the hospitalized patient. J Ped End Nutr 1977; 1: 11-22
64. Acheson KJ, Campbell IT, Edholm OG, et al. The measurement of food and energy intake in man an evaluation of some techniques. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1147-1154
65. Acheson KJ, Campbell IT, Edholm OG, et al. The measurement of daily energy expenditure evaluation of some techniques. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1155-1164
66. Schoeller DA, Van Santen E. Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. J Appl Physiol 1982; 53: 955-959
67. Kurdoğlu G. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1. cilt 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993; syf: 395-410
68. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Br Med J 1972; 3: 566-569
69. Waterlow JC. Note on the assesment and classification of protein-energy malnutrition in children. Lancet 1973; 2: 87-89
70. Cooper A, Heird WC. Nutritional assesment of the pediatric patient including the low birth weight infant. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1132-1141
71. 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

1969; 15: 253-260

72. Anonymous R. Laboratory tests in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1975; 1: 1041-1042
73. Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung PT, James WPT. Rapid turnover transport proteins: an index subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 1979; 2: 230-232
74. Golden MHN. Transport proteins as inducers of protein status. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1159-1165
75. Lifshitz F, Nishi Y. Mineral deficiencies during growth. in: Anast C and De Luca H (Eds): *Pediatric Diseases Related to Calcium*. New York, Elsevier, 1980, p:305-321
76. Prasad AS. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1998;7:377-384
77. Hill CH. Mineral interrelationships; in Prasad AS(ed). *Trace elements in human health and disease (Vol 2)*, Academic press, 1976; pp: 281-298
78. Golden MHN, Golden BE. Trace elements: potential importance in human nutrition with particular reference to zinc and vanadium. *Br Med Bull* 1981; 37: 31
79. Özsoylu Ş. Nutrisyonel demir eksikliği anemisi. Tunçbilek E. *Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler*. Ankara ,Yeniçağ Basın Yayın San, 1991;syf:118-125
80. Gomez F, Ramos-Galvan R, Frenk S, et al. Mortality in second and third degree malnutrition. *S Trop Pediatr* 1956; 2: 77-83
81. Özalp İ, Coşkun T. Protein enerji malnutrisyonu. Tunçbilek E. *Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler*. Ankara ,Yeniçağ Basın Yayın San, 1991;syf:105-118
82. Wharton BA. Wearing: Physiology and natural history. *An Nutrition Review, Pediatrics* 1983; 1: 1-7
83. Falkner F, Tanner JM, eds. *Human Growth: A Comprehensive Treatise Vol 1. Developmental Biology, Prenatal Growth. (2nd ed). Vol 2. Postnatal Growth Neurobiology 2nd ed. New York ,Plenum, 1986; pp:201-219*
84. Falkner F, Tanner JM, eds. *Human Growth: A Comprehensive Treatise. Vol 3. Methodology, Ecological, Genetic and Nutritional Effects on Growth (2nd ed). New York; Plenum, 1986;pp:111-136*
85. Beaton GH. The significance of adaptation in the definition of nutrient requirements and for nutrition policy; in Baxter K and Waterlow K (Eds), *Nutritional Adaptation in Man*. London, John Libley, 1985, pp: 219-231

86. Lifshitz F, Moses N. Growth failure: A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia. *Am J Dis Child* 1989; 143: 537-541
87. Marino DD, Kind JC. Nutritional concerns during adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27: 125-131
88. Trowbridge FL, Marks JS, de Romano GL, et al. Body Composition of Peruvian Children with short stature and high weight for height. I. Implication for the interpretation for weight - for height as an indicator for nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 411
89. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of chrohn's disease. *Gastroenterol* 1988; 95: 1523-1528
90. Lifshitz F, Moses N, Cervantes C, et al. Nutritional dwarfing in adolescents. *Semin Adolesc Med* 1987; 3: 255-261
91. Becker DJ. The endocrine responses to protein calorie malnutrition. *Ann Rev Nutr* 1983; 3: 187
92. Jaya Rao KS. Endocrines in protein-energy malnutrition. *Wld Rev Nutr Diet* 1982; 39: 53-61
93. Lois E, Judson J. Normal and aberrant growth; in Wilson JD(edd): *Williams Text Book of Endocrinology* (8th edition). Philadelphia, WB Saunders Company 1992; pp:1079-1138
94. Pugliese MT, Lifshitz F, Fort P, et al. Pituitary-hypotalamic response in adolescents with growth failure due to fear of obesity. *J Am Coll Nutri* 1987a; 6: 113-118
95. Button EJ, Whitestone A. Subclinical anorexia nervosa. *Psychol Med* 1981; 11: 509
96. Pimstone BL, Becker D and Kronheim S. Disappearance of plasma growth hormone in acromegaly and protein-calorie malnutrition after somatostatin *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 168-173
97. Beas F, Contreras I, et al. Growth hormone in infants malnutrition; the arginine test in marasmus and kwashiorkor. *Br J Nutr* 1971; 26: 169-176
98. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825-836
99. Daughaday WH, Hall K, Salmon WD Jr. On the nomenclature of the somatomedines

- and insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1075-1076 (letter)
100. Froesch ER, Burgi H, Ramseier EB, et al. Antibody-suppressible and non-suppressible insuline-like activities in human serum and their physiologic significance. *J Clin Invest* 1963; 42: 1816-1834
101. Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell growth promoting activities in human serum isolation, chemical, characterisation and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2365-2369
102. Tricoli JV, Rall LB, Scott J, et al. Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. *Nature* 1984; 310: 784-786
103. Dechiara TM, Efsratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990; 345: 78-90
104. Zapf J, Walter H, Froesch ER. Radioimmunological determination of insulin-like growth factor 1 and 2 in normal subjects and in patients with growth disorders and pancreatic tumor hypoglycemia. *J Clin Invest* 1981; 68: 1321-1330
105. Han VK, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987; 236: 193-197
106. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 935-939
107. Massague J, Czech MP. The subunit structures of two distinct receptors for insulin-like growth factors I and II and their relationship to the insulin receptor. *J Biol Chem* 1982; 257: 5036-5045
108. Casella SJ, Han UK, D'Ercole AJ, et al. Insulin-like growth factor binding to the type I somatomedin receptor: evidence for two high affinity binding sites. *J Biol Chem* 1986; 261: 9268 - 9273
109. Moxham CP, Duronio V, Jacobs S. Insulin-like growth factor I receptor beta-subunit heterogeneity. Evidence for hybrid tetramers composed of insulin-like growth factor I and insulin receptor heterodimers. *J Biol Chem* 1989; 57: 443 - 478
110. Blanchard MM, Barenton B, Sullivan A, et al. Characterisation of the insulin-like

- growth factor (IGF) receptor in K562 erythroleukemia cells; evidence for a biological function for the type II IGF receptor. *Moll cell Endocrinol* 1988; 56: 235 -244
111. Bala RM, Lopatka J, Leung A, et al. Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages, and children with constitutionally delayed growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 508 - 512
112. Underwood LE, Smith EP, Van Wyk JJ. Somatomedin C/insulin-like growth factor I: regulation and clinical applications. In: Raiti S, Tolman RA, eds. *Human Growth Hormone*. Newyork: Plenum, 1986; 609 - 619
113. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *S Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 268 - 271
114. Behrman RE edd; Nelson Textbook of Pediatrics (15th eddition). Philadelphia, W.B. Saunders company, 1996; p:2046
115. Chernausek SD, Underwood LE, Utiger RD, et al. Growth hormone secretion and plasma somatomedin C in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 337 - 344
116. Penhoat A, Naville D, Jaillard C, et al. Hormonal regulation of insulin-like growth factor I secretion by bovine adrenal cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 6858 - 6862
117. Lin T, Blaisdell J, Haskell JF, Type I IGF receptors of Leydig cells are upregulated by human chorionic gonadotropin. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 261: 3923 - 3926
118. Adashi EY, Resnick CE, Suoboda ME, et al. Follicle-stimulating hormone enhances somatomedin C binding to cultured rat granulosa cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 6858 - 6862
119. Kurtz A, Zapf J, Eckardt KU, et al. Insulin-like growth factor I stimulates erythropoiesis in hypophysectomised rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7825 - 7829
120. Claustres M, Chatelain P, Sultan C. insulin-like growth factor I stimulates human erythroid colony formation in vitro. *J.Cin Endocrinol Metab* 1987; 65: 78 - 62
121. Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z. Enhancement of erythropoiesis in vitro by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor I. *Br J Haematol* 1988; 70: 267 - 271

121. Penhoat A, Jaillard C, Saez JM, Synergistic effects of corticotropin and insulin-like growth factor I on corticotropin receptors and corticotropin responsiveness in cultured bovine adrenocortical cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 355 - 359
123. Adashi EY, Recnick CE, Hernandez JV. Insulin-like growth factor I as an amplifier of follicle-stimulating hormone action: studies on mechanism (s) and site (s) of action in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology* 1988; 122: 1583 - 1591
124. Kassan BG, Hsueh AJ. Insulin-like growth factor I augments gonadotropin-stimulated androgen biosynthesis by cultured rat testicular cells. *M1 cell Endocrinol* 1987; 52: 27 - 34
125. Takahashi SI, Conti M, Van Wyk JJ. Thyrotropin potentiation of insulin-like growth factor I dependent deoxyribonucleic acid synthesis in FTRL-5 cells: Mediation by an autocrine amplification factor (s). *Endocrinology* 1990; 126: 736 - 745
126. Mohan S, Jennings J.C, Linkhart TA, et al. Primary structure of human skeletal growth factor: homology with human insulin-like growth factor. II *Biochim Biophys Acta* 1988; 961: 44 - 45
127. Frolic CA, Ellis EF, Williams DC. Isolation and characterization of insulin-like growth factor II from human bone. *Biochem Biophys. Res Commun* 1988; 151: 1011 - 1018
128. Pledger WJ, Stiles CD, Antoniades HN, et al. Induction of DNA synthesis in BALB/c 3 T3 cells by serum components: a reevaluation of the commitment process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 1279 - 1283
129. Schoenle E, Zapf J, Humbel Re, et al. Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. *Nature* 1982; 296: 252 - 253
130. Ballard J, Baxter R, Binoux M, et al. On the nomenclature of IGF binding proteins. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 751 - 752
131. Baxter R.C, Martin JL. Binding proteins for insulin-like growth factors: structure, regulation and function. *Prog Growth Factor Res* 1989; 1: 49 - 68
132. Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Hormone Res* 1994; 42(4-5): 145-151
133. Baxter R.C. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: A

- review. *Hormon Res* 1994; 42: 140 - 144
134. Hintz RL. Plasma forms of somatomedin and the binding protein phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 31 - 32
135. Furlanetto RW. The somatomedin C binding protein: evidence for a heterologous subunit structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 12 - 19
136. DeMellow JSM, Baxter RC. Growth hormone dependent insulin-like growth factor (IGF) binding protein both inhibits and potentiates IGF-I stimulated DNA synthesis in human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156: 199 - 204
137. Rappaport R, Prevot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion. I. Changes related to body weight in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 37
138. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, et al. Reduction of immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 1247 - 1250
139. Merimee TJ, Zapf J, Froesch Er. Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 99 - 1002
140. Clemmons DR, Seek M, Underwood LE. Supplemental essential amino acids augment the somatomedin C/insulin-like growth factor I response to refeeding after fasting. *Metabolism* 1985; 34: 391 - 395
141. Takahashi SI, Takenaka A. Relationship between nutrient intake and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) *Clin Ped Endocrinol* 1994 (Suppl 5); 3: 111-114
142. Underwood LE, Smith EP, Clemmons DR, et al. The production and actions of insulin-like growth factors: their relationship to nutrition and growth. In Tanner JM, ed. *Auxology* 88 London. Smith-Gordon, 1989; pp: 235 - 249
143. Goldberg AC, Trivedi B, Delmez JA. Uremia reduces serum insulin-like growth factor I, increases insulin-like growth factor I and modifies their serum protein binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1040 - 1045
144. Lewitt MS, Denyer GS, Cooney GJ, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 1 modulates blood glucose levels. *Endocrinology* 1991; 129: 2254 - 2256
145. Clemmons DR, Underwood LE, Dickerson RN, Brown RV, Hak LJ. Use of plasma somatomedin c/insulin like growth factor-I measurements to monitor the response to nutritional depletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 191-198

146. Denforth E Jr, Burger Ag. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Ann Rev Nutr* 1989; 9: 201
147. Burman KD, Latham KR, Djuh YY, et al. Solubilized nuclear thyroid hormone receptors in circulating human mononuclear cells. *J Clin Metab* 1980; 51: 106
148. Van der Spuy ZM: Nutrition and reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 12: 579-583
149. Nathan DG, Oski FA(eds) *Hematology of Infancy and Childhood.*(second volume) Philadelphia, WB Saunders company, 1993; pp:1679
150. Olcay L, Özer S, Gürgey A, Saraçlar M, Özme S, A, Bilgiç S Özkutlu, Çeliker A. Parameter of iron deficiency in children with cyanotic congenital heart disease. *Ped Cardiology* 1996; 17: 150-154
151. Pyle SI, Waterhouse AM, Greulich WW. A radiographic standart of reference for the growing hand and wrist. Chicago, Press of Case Western Reserve University 1971
152. Steven M, Schwartz SM, Gewitz MH, See CC, Berezin S, Glasman MS, Medow CM, Fish BC, Newman LJ. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics* 1990; 86: 368-373
153. Bougle D, Iselin M, Kahyat A, Duhamel J-F. Nutritional treatment of congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1986; 61: 799-801
154. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arc Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1098-102
155. el Hag AI. Pattern of congenital heart disease in Sudanese children. *East Afr Med J*, 1994; 71: 580-6
156. Barton JS, Hindmarsh PC, Preece MA. Serum insulin-like growth factor 1 in congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1996; 75: 162-163
157. Bernstein D, Jasper JR, Rosenfold RG, Hintz RL. Decreased serum insulin-like growth factor 1 associated with growth failure in newborn lambs with experimental cyanotic heart disease. *J Clin Invest* 1992; 89: 1228-1132