



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

SİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
ENDOKRİN FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Erdal EREN

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

SİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
ENDOKRİN FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Erdal EREN

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM

BURSA - 2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	12
Bulgular.....	14
Tartışma ve Sonuç.....	22
Kaynaklar.....	33
Ekler.....	40
Teşekkür.....	42
Özgeçmiş.....	43

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı kronik hipoksinin endokrinolojik yan etkilerini incelemektir. Kronik hipoksi modeli olarak siyanotik konjenital kalp hastalığı (KKH) olan çocuklar çalışmaya alınmıştır. **Hasta ve Yöntem:** Çocuk Kardiyoloji kliniğine başvuran ve siyanotik KKH tanısı alan 30 olgu hasta grubu ve çocuk genel polikliniğine başvuran 35 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Hasta grubunda 16 erkek (%53,3), 14 kız (%46,7) varken, kontrol grubunda 22 erkek (%62,9), 13 kız (%37,1) vardı. Yaş ortalaması hasta grubunda $4,37 \pm 4,51$ (0,51-15,29) yıl iken kontrol grubunda $4,28 \pm 4,96$ (0,71-16,78) yıldır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet olarak fark yoktu. Hastaların boy ve ağırlık SDS'si kontrol grubuna göre düşüktü. Hasta grubun O_2 satürasyon ortalaması $76,7 \pm 6,27$ saptandı. Glukoz değeri hasta grubunda 75 mg/dl, kontrol grubunda 83 mg/dl ($p=0,033$) idi. IGF-1 ve IGF SDS hasta grubunda belirgin ($p=0,010$) düşüktü. ACTH, kortizol düzeylerinde iki grup arasında fark yoktu. Altı hastada ACTH düzeyi çok düşük saptandı. DEXA z skoru -0,934 idi. Oksijen satürasyon derecesi ACTH ile pozitif ($p=0,041$, $r=0,439$), HOMA-IR ($p=0,046$, $r=-0,420$) ve insülin ($p=0,017$, $r=-0,494$) ile negatif korelasyon gösterdi. Trombosit sayısı hasta grupta daha düşüktü ($p=0,022$). Hematokrit, glukoz ile negatif ($p=0,016$, $r=-0,458$), ürik asit ile pozitif ($p=0,037$, $r=0,542$) koreleydi. **Sonuç:** Kronik hipoksi siyanotik KKH olan çocuklarda beslenme yetersizliği yanısıra IGF-1 değerini azaltarak büyüme üzerine olumsuz etki yapmıştır. Hipofiz-adrenal aks etkilenmiş olabilirken, hipofiz-tiroid aksında değişiklik gözlenmemiştir. Hipoksi kemik mineral yoğunluğunu azaltmış ancak serum Ca, P, ALP üzerine etkisi olmamıştır. Serum glukoz düzeyinde azalma gözlenmiş, insülin düzeyi ve insülin direncinde değişiklik saptanmamıştır. Siyanotik KKH olan hastalarda polisitemi ve hiperviskozite yanında, trombosit sayısı düşüklüğü gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hipoksi, konjenital kalp hastalığı, büyüme geriliği, adrenal, glukoz.

SUMMARY

Evaluation of the Endocrine Functions in the Patients with Congenital Cyanotic Heart Disease

Aim: The aim of this study is to investigate endocrine side effects of chronic hypoxia. **Methods:** Thirty patients with cyanotic congenital heart disease (CHD) and thirty-five healthy controls were enrolled in the study. **Results:** There were 16 boys (53.3%) and 14 girls (46.7%) in the patient group, and 22 boys (62.9%) and 13 girls (37.1%) in the control group. Mean age was 4.37 ± 4.51 (0.51-15.29) years in the patient group and 4.28 ± 4.96 (0.71-16.78) years in the control group. There was no statistical significance between the two groups as per sex and age. Height and weight SDS were significantly lower in the patient group. Mean oxygen saturation was $76.7 \pm 6.27\%$. Serum glucose levels were 75 and 83 mg/dl in the patient and control group, respectively ($p=0.033$). While IGF-1 levels and IGF-1 SDS were lower in the patient group ($p=0.010$), there was no statistical significance between the two groups in term of ACTH and cortisol levels. ACTH levels were very low in 6 patients. DEXA z-score was -0.934. There were positive correlation between oxygen saturation and ACTH levels ($p=0.041$, $r=0.439$), negative correlation between oxygen saturation and HOMA-IR ($p=0.046$, $r=-0.420$) and insulin levels ($p=0.017$, $r=-0.494$). Thrombocyte count was low in the patient group ($p=0.020$). There were negative correlation between hematocrit and glucose levels ($p=0.016$, $r=-0.458$) and positive correlation between hematocrit and uric acid levels ($p=0.037$, $r=0.542$). **Conclusions:** Chronic hypoxia has a negative impact on growth by reducing the IGF-1 levels and causing nutritional deficiency in the patients with cyanotic CHD. While hypophyseal-adrenal axis might have been affected, hypophyseal-thyroid axis was intact. Bone mineral density decreased, but serum Ca, P and ALP levels were normal. While serum glucose levels decreased, insulin levels and insulin sensitivity was not

changed. Besides polycythemia and hyperviscosity, thrombocyte counts decreased in the patients with cyanotic CHD.

Key words: Hypoxia, congenital heart disease, growth retardation, adrenal, glucose.

GİRİŞ

1. Hipoksi Tanımı, Tipleri ve Fizyolojik Yanıt

Yaşam için uygun miktarda besin maddeleriyle birlikte su ve oksijenin vücuda alınması gerekir. İnsan vücudu, besin maddeleri ve suyu depolayarak belli bir süre açlığa ve susuzluğa dayanabilir. Fakat aynı durum, oksijen (O_2) için söz konusu değildir. O_2 vücutta depolanamaz; sürekli olarak dış ortamdan alınması ve dokulara dağıtılması gereklidir. Yeterli düzeyde O_2 sağlanamadığında yaşam dakikalarla sınırlıdır. Bu nedenle O_2 azalmasının vücuttaki etkileri birçok araştırmancının konusu olmuştur. Hipoksi dokuların O_2 tüketimi ile dokulara O_2 sağlanmasındaki (perfüzyon) uyumsuzluk sonucu meydana gelir. Bu uyumsuzluk, çevre dokuda O_2 azalması, solunum organlarındaki yetersizlik, kanın O_2 taşıma yeteneğindeki sorunlar, dokuların O_2 kullanımının artışı gibi nedenler ile meydana gelebilir. Tanım olarak hipoksemi ise yeterli Hb varlığında, deniz seviyesinde en azından %21 O_2 varlığında parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) klinik olarak kabul edilebilir düzeyin altında olmasıdır. Hipoksi dört ana gruba ayrılır.

1- Arteriyel (hipoksik) hipoksi

-Hipoventilasyon,

-Difüzyon sınırlılığı

-Ventilasyon-perfüzyon oranında dengesizlik (fizyolojik şant)

-Anatomik şantlar

2- Hipokinetik (iskemik) hipoksi (doku perfüzyon bozukluğu - şok)

3- Anemik hipoksi (Hb azalması)

4- Histotoksik hipoksi (Hücre düzeyinde kullanım bozukluğu)

Arteriyel (hipoksik) hipoksi, arteriyel kanın yetersiz oksijenasyonu ile oluşur. Düşük PO_2 'ye sahip hava solunması (yüksek irtifa) veya akciğerlerde gaz değişiminin bozulduğu koşullarda meydana gelir. En sık gözlenen ve arteriyel PO_2 'nin düşük olduğu tek hipoksi tipidir. Hipoventilasyonda solunum

hızı ve/veya derinliği yetersizdir. Yetersiz alveoler ventilasyon sonucu alveoler ve arteriyel PO_2 de azalma, alveoler ve arteriyel pCO_2 'de artma (hiperkapni) görülür. Difüzyon sınırlılığı ve akciğerlerdeki patolojiler nedeniyle oluşur. Alveoler membranın yüzey alanında azalma veya difüzyon mesafesinde büyük bir artışa bağlı gelişir. Pulmoner kapiller kana difüze olan O_2 miktarı düşer. Fizyolojik şant, ventilasyon-perfüzyon oranında dengesizlik vardır. Ventilasyon-perfüzyon oranı düşük olan bölgelerde pO_2 azalmasına yol açar. Akciğerin bu bölgelerinden gelen kan, diğer bölgelerinden gelen kan ile birleşince, genel olarak arteriyel O_2 içeriği ve pO_2 azalır. Bu hastalara %100 O_2 verilince hasta düzelir (anatomik şantlardan ayırt etmede kullanılır). Konjenital kalp hastalığı nedeni ile kalbin sağ ve sol kısımları arasında patolojik bağlantılar, akciğerlerdeki atelektazik bölgelerden (kollabe) gelen kan akımı nedeni ile meydana gelebilir. %100 O_2 tedavisinin faydası yoktur. Çünkü şant kanı ventile edilen alveollerle karşılaşmaz. Hipokinetik (iskemik) hipoksi yetersiz kan akımına bağlıdır. Dokuya yeterli O_2 sunulamaz. Arteriyel pO_2 normaldir, venöz PO_2 azalır. Aşırı yerçekimine maruz kalma, şok, kalp yetmezliği, arterlerin daralması, arterioskleroz sonucu arterlerde tıkanma, soğuk hava ile meydana gelebilir. Anemik hipoksi fonksiyonel hemoglobin (Hb) miktarında yetersizlikten kaynaklanır. O_2 kapasitesi azalır ve arteriyel pO_2 normal olduğu halde O_2 içeriğinde azalmaya neden olur. En yaygın nedeni karbonmonoksit zehirlenmesidir. Ayrıca yangın, toksinler, demir eksikliği anemisi, yüksek miktarda methemoglobinemi sonucu gelişir. Histotoksik hipoksi; kimyasal maddeler ile bazı metabolik enzimlerin inaktivasyonu sonucu oluşur. Enzimler fonksiyonel olsa veya dokulara yeterli O_2 ulaşsa da O_2 kullanılamaz. Sonuçta venöz pO_2 ve O_2 içeriği artar. Alkol (her 28,3 gram alkol alınması 700 metre yükseğe çıkmaya eşdeğerdir), narkotikler, siyanür bu tür hipoksi nedenidir. Hipoksi semptomları pO_2 düşüşünün hızına ve miktarına bağlı gelişir. Fulminan hipoksi; 20 mmHg altında pO_2 miktarı ile birkaç saniye karşılaşılınca olur. Kapalı ortamlarda O_2 'nin yanma ile tüketildiği durumlarda meydana gelir. Bilinç yitimi 15-20 sn'de, beyin ölümü 4-5 dk'da oluşur. Akut hipoksi 18-25 bin fit yükseklikte düşük O_2 'ye maruz kalınca oluşur. Semptomları etil alkolün etkilerine benzer.

Koordinasyon bozukluğu, yavaşlamış refleksler, konuşmada bulanıklık, bilinç kaybı görülür. Kompansatuar mekanizmalar yetersiz ise birkaç dakika ile birkaç saat içinde ölüm olur. Kronik hipoksi ise 40–60 mmHg pO₂'ye uzun süre maruz kalma durumunda oluşur. Sık karşılaşılan bir durum ve dispne gözlenir. Hipoksi belirtileri kısaca siyanoz (kanda deoksiHb miktarının 5 g/dl üstüne çıkması), taşikardi (arteriyel kanda pO₂ düşüşüne refleks yanıt), takipne ve hiperpnedir.

Hipoksiye sistemik düzeyde yanıt dört gruba ayrılabilir.

1. *Hipoksik hiperventilasyon*; oksijen kısıtlılığında ilk yanıt ventilasyon artışıdır. Solunum yüzeyinden geçen su ve hava miktarı artar; böylece birim zaman başına yüzeyden geçen oksijen molekül sayısı artar. Respiratuvar alkalozu neden olur. Böylece Hb oksijen afinitesi artar.

2. *Oksijen taşıma kapasitesinde artış*; hipoksiye cevap olarak kan volüm miktarı başına düşen Hb miktarında artış olur. Bunu sağlayan üç yol vardır. Birinci yol dalak gibi eritrosit depolayan organların eritrositlerin salınımını artırması ki bu salınım hızlı olup otonom sinir sistemi kontrolü altındadır. İkinci yol kapiller permeabilitesi ve diürezisi artırarak plazma volümünün azaltılmasıdır. Üçüncü yol ise yeni eritrosit yapımının artışı, yani eritropoezistir. Eritropoez daha çok böbreklerden salınan eritropoetin etkisiyle olur. O₂ bağımlı gen ekspresyonunun artışıyla eritropoetin artışı olduğu saptanmıştır (1). Bu üçüncü yolun meydana gelişi günler, haftalar gibi süre gerektirir.

3. *Hemoglobin-oksijen afinite etkileri*; solunum yüzeyinde Hb, O₂ afinitesinin artması yüklenmesini kolaylaştırır. Doku düzeyinde ise bu afinite azalarak dokuya O₂ salınımı artar.

4. *Dolaşımın yeniden düzenlenmesi*; yaşamsal önemi daha az olan yapılardan kanın uzaklaştırılması ile düzenleme etkilidir. Beyin, kalp, ve karaciğere giden kan akımı artarken, sindirim sistemi gibi hayati önemi daha az olan organlara kan akımında azalma dikkat çekicidir. Hipoksiye yanıt Tablo-1'de özet olarak gösterilmiştir.

Tablo-1: Majör hipoksi cevapları (2)

Cevap	Hipoksideki Fonksiyonel Önemi
Hiperventilasyon	Solunum yüzeyinden geçen su ve hava miktarı artışı. Birim zaman başına yüzeyden geçen oksijen molekül sayısının artışı. Respiratuvar alkaloz gelişimi. Hemoglobin oksijen afinitesi artışı.
Oksijen taşıma kapasitesinde artış	Birim volüm başına eritrosit sayısının artması, Plazma volümünün azalması, Hemokonsantrasyon (diürez veya artmış kapiller geçirgenliği nedeniyle) Depo organlardan eritrosit salınımı Membran permeabilitesi gibi durumları azaltarak hücrel oksijen tüketiminin azalması.
Hemoglobin oksijen afinitesi	Hemoglobin oksijen afinitesinin artması (solunum yüzeyinde oksijen yüklenmesini kolaylaştırır)
Dolaşımın tekrar düzenlenmesi	Beyin, kalp ve karaciğere giden kan akımının artması, Sindirim sistemine giden kan akımının azalması.

2. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Siyanoz

Konjenital kalp hastalığı (KKH) kardiyovasküler sistemdeki doğumda veya daha sonra tanımlanabilen, doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri içerir. KKH'nın görülme sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık %0,5-0,8 olarak bilinmektedir (3, 4). Ölü doğumlarda %3-4, abortuslarda %10-25 ve prematürelde (patent duktus arteriyozus dışında) %2 ile daha yüksektir. KKH semptomları itibariyle geniş bir spektruma sahiptir. Bin yenidoğanın 23'ünde yaşamın ilk bir yılı içerisinde kalp hastalığı semptomları ortaya çıkar. KKH ile doğan bebeklerin ise ilk hafta %40-50'sine, birinci ayda

%50-60'ına tanı konulabilmektedir (5, 6). Güven ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada prematür ve matür yenidoğan servislerine yatırılan bebeklere yapılan ekokardiyografik inceleme neticesinde KKH sıklığı %4,9 olarak bulunmuştur. En sık saptanan asiyanotik KKH atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) iken, siyanotik hastalıklar arasında en sık büyük arter transpozisyonu (BAT) ve Fallot tetralojisi görülmektedir. KKH'ın kendi içinde dağılımına bakıldığında VSD %25-30 oranıyla ilk sırada yer almakta, fallot tetralojisi ise %5-7 oranıyla bir yaşından sonraki en sık gözlenen siyanotik KKH olarak bilinmektedir. BAT yenidoğan dönemindeki en sık siyanozlu lezyondur. Doğumsal kalp anomalilerinin etyolojisi henüz iyi bilinmemekle beraber %90'ının oluşumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktöryel olarak açıklanmaya çalışılmaktadır (8). Asiyanotik doğumsal kalp lezyonları sistemik arteriyel oksijen doygunluğunun normal olduğu durumlardır. Bu lezyonlar volüm yüküne sebep olan sol-sağ şantlı lezyonlar (VSD, ASD, PDA) ve sağda veya solda basınç yüküne neden olan obstrüktif lezyonlar (aort stenozu, aort koartasyonu, pulmoner stenoz)'dur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desatürasyonun klinik sonucu siyanozdur. Siyanozlu KKH'ında sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ sol şant mevcuttur. Bu hastalıklarda pulmoner kan akımı azalmış (Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve VSD ile birlikte olan BAT) veya artmış (BAT, trunkus arteriyozus, tek ventrikül, total pulmoner venöz dönüş anomalisi) olabilir (5, 8). Siyanozlu seyreden KKH Tablo-2'de verilmiştir.

Siyanoz derinin mavimsi renk almasıdır. O₂ taşıyan Hb, oksihb iken oksijenden ayrılmış Hb, redükteHb olarak adlandırılır. Lundsgaard ve Van Slyke (9) derideki anormal rengin, kapillerde redükte Hb seviyesi (normalde 2,25 g) 5 gram olunca belirgin olduğunu saptamışlardır. Pigmentasyonun az, kapillerlerin fazla olduğu bölgelerde (parmak ucu, tırnak yatağı, burun ucu, kulak memesi, dudaklar, dil, yanak mukozası) siyanoz araştırılmalıdır. Normal koşullarda pulmoner venlerle sol atriuma dönen kandaki tüm Hb oksihbdir. Bu kanın O₂ satürasyonu %100 iken periferik arter kanında O₂

satürasyonu %96-98' dir. Ven kanında O₂ satürasyonu ortalama %70' dir. Arteriyel kanın O₂ satürasyonunun %93 ve altında olmasına arteriyel ansatürasyon denilir. Periferik siyanoz dolaşım hızının yavaşlaması sonucu gelişir, pO₂ normaldir ve arteriovenöz O₂ farkı artmıştır. Şok, kollaps, kalp yetersizliği, soğuk, ciddi mitral ve pulmoner darlıkta periferik siyanoz görülebilir. Santral siyanoz ise arteriyel kanın ansatürasyonuna veya anormal Hb artışına bağlıdır. Bu tip siyanoz cilt ve mukozalarda birlikte görülür. Santral siyanoz diyebilmek için PO₂'nın 75 mmHg'dan az olması veya arteriyel O₂ satürasyonunun % 94'den az olması gerekir (10). Redükte Hb artırıcı nedenler (akciğerlerin O₂ alışverişini bozan durumlar, sağ-sol şantlar, kapillerlerde deoksijenasyon artışı, hematokrit artışı) siyanoz oluşturduğu gibi anormal Hb'lerin varlığı da siyanozu yol açmaktadır. Tablo-3'de siyanozun etyolojik sınıflaması verilmiştir.

Tablo-2: Siyanotik kalp hastalığı yapan nedenler

Büyük damarların transpozisyonu
Triküspid atrezisi
Pulmoner atrezi
Trunkus arteriyozus
Tek ventrikül
Yenidoğanda persistan fetal sirkülasyon
Fallot tetralojisi
Ebstein anomalisi
Total anormal pulmoner dönüş
Pulmoner hipertansiyon + patent duktus arteriyozus
Eisenmenger kompleksi
Preduktal koartasyon + patent duktus arteriyozus

Tablo-3: Siyanozun etyolojik sınıflaması

1. Hemoglobinin anormal olması

- Konjenital methemoglobinemi
- Kuyu suyu içmeye (nitrat) bağlı methemoglobinemi
- Akkiz methemoglobinemi: anilin boyaları, benzokain,
- Anormal hemoglobinler: Hb Kansas, Hb Beth İsrail

2. Redükte hemoglobin artışına bağlı nedenler

A. Akciğerlerin O₂ alışverişini bozan durumlar

- Azalmış alveoler ventilasyon: prematürite, intrauterin hipoksi, intrakranial kanama, ilaçlar
- Solunum yolu obstrüksiyonları
- Alveoler ventilasyon alanının azalması
(akciğerlerin yapısal değişiklikleri, difüzyon bozukluğu, şantlar, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği)
- Nöromuskuler disfonksiyon
- “Breath-holding” spelleri
- Düşük barometrik basınçlar

B. Sağ-sol şantlar

- Siyanotik konjenital kalp hastalıkları
- Pulmoner a-v fistüller
- Hiyalen membran hastalığı
- Porto-pulmoner anastomozlar
- Obezlerde kardiyorespiratuvar sendrom

C. Kapillerlerde deoksijenasyon artışı

- Periferik siyanoz
- Venöz basınç artışı
- Kötü periferik perfüzyon

D. Hematokrit artışına bağlı siyanoz

- Yenidoğanda polisitemi ve hipervizkosite sendromları
- Kronik hipoksiye bağlı polisitemi
- Polisitemi vera

3. Siyanozun Sonuç ve Komplikasyonları

Polisitemi: Düşük arter O₂ içeriği, renal eritropoetin salınımını artırarak, kemik iliğinden eritrosit yapımını uyarır. Bu, siyanotik hastalarda görülen O₂ taşıma kapasitesini artıran kompanzatuvar bir mekanizmadır. Hematokrit düzeyi %65'i geçince kan akışkanlığında ani bir düşme olur. Polisitemik cevap özellikle konjestif kalp yetmezliği olan olgularda dezavantaj haline gelir. Bazı siyanotik infantlar Hb değeri normal veya normale yakın olsa da demir eksikliğine sahiptir. Siyanotik hastalarda normal Hb rölatif anemik durumun göstergesidir.

Çomaklaşma (Clubbing): Çomaklaşma, santral siyanoz sonucu tırnak yatağında yumuşak doku büyümesini gösterir. Bu durumu yapan nedenler halen bilinmemektedir. Bir hipoteze göre bu duruma sistemik vende bulunan megakaryositler neden olmaktadır. Normal insanlarda trombositler, megakaryosit sitoplazmalarının akciğerden geçerken parçalanması sonucu oluşur. Bu sitoplazmalar büyüme faktörleri (platelet-derived growth factor, transforming growth factor B gibi) içerir. Sağdan sola şantı olan olgularda megakaryositler sistemik dolaşıma girerek içerdikleri büyüme faktörlerini bırakırlar. Parmak kapillerinde bu faktörlerin çomaklaşmaya neden olduğu düşünülmektedir. Çomaklaşma genel olarak altı aydan önce görülmez. İlk önce başparmakta, parmak izi bölgesinde kızarıklık ve parlama olarak bulgu verir.

Hipoksik spell, çömelme (squatting): Kontrol edilemeyen ağlama atakları, hızlı ve derin soluma, siyanozda derinleşme, nadiren ölümün görüldüğü bir durum olan spell, daha çok Fallot tetralojili çocuklarda görülür. Çömelme ise alt ekstremitelere desatüre kanı geçici olarak depolayarak O₂ satürasyonunun artırıldığı düşünülen telafi mekanizmasıdır.

Santral sinir sistemi komplikasyonları: Hem yüksek hematokrit düzeyi hem de demir eksikliği anemisi beyin apsesi ve vasküler inme gibi komplikasyonlara neden olabilir. Tüm beyin apselerinin %5-10'unu siyanotik konjenital kalp hastalıkları oluşturur. Bu durum normalde pulmoner vasküler yatakta etkili olan fagositik filtrenin, sağdan sola şantın sonucu, çalışmaması ile açıklanabilir. Yine polisitemi ile kanın akışkanlığında artış hipoksiye, bu

durumda mikroinfarktlara, bakteriyel kolonizasyona neden olabilir. Vasküler inme kardiyak alandan veya sistemik venlerden cerrahi veya kardiyak kateterizasyon sonucu emboli atmasıyla gelişir. Serebral venöz trombüs daha çok iki yaş altı siyanoz ve demir eksikliği olan çocuklarda görülmektedir. Olası bir açıklamaya göre mikrositoz, polisitemi sonucu oluşan hiperviskoziteyi artırmaktadır.

Kanama hastalıkları: Hemostaz bozuklukları ciddi siyanoz ve polisitemiye sekonder görülebilir. En sık görülen durum trombositopeni ve trombosit agregasyon defektleridir. Klinik olarak erken morarma, peteşi, epistaksis, gingival kanamalar dikkati çeker.

IQ (intelligence quotient) da azalma: Kronik hipoksi ve siyanotik çocukların beklenenden daha az IQ'ya sahip oldukları, cerrahi girişim yapılsa bile algılama ve büyük motor fonksiyonlarında bozulma olduğu saptanmıştır.

Skolyoz: Kronik siyanozu olan kızlarda, özellikle Fallot tetralojili hastalarda skolyoz daha sık gözlenmektedir.

Hiperürisemi ve gut: Tam düzeltilememiş veya yetersiz cerrahi uygulanmış siyanotik kalp hastalıklı ileri yaştaki hastaların hiperürisemiye ve gut hastalığına yatkın oldukları gözlenmiştir (11, 12).

4. Siyanozun Endokrin Sisteme Etkileri

Siyanoz veya hipoksinin yukarıda belirtilen ve bilinen komplikasyonlarından başka endokrinolojik yan etkileri birçok araştırma konusu olmuştur. Hipoksinin özellikle de uzun dönem hipoksinin endokrin sistemi birçok yönden etkilediği saptanmıştır. Siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalıklı çocuklardaki oksidatif durumun incelendiği bir çalışmada total oksidan seviye ve total antioksidan seviye çalışılıp oksidatif stres indeks değerleri hesaplanmış. Oksidatif stres indeksi, siyanotik grupta anlamlı derecede yüksek saptanırken asiyanotik doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda ise sağlıklı çocuklara yakın düzeyde bulunmuş (13). Kronik hipoksinin en büyük etkisi büyüme üzerine olmaktadır. Büyüme üzerine nasıl ve ne derecede etki ettiğini araştıran birçok klinik ve deneysel çalışma

mevcuttur. Hayvan çalışmalarında hipoksinin büyüme ve yaşam süresine olumsuz yönde belirgin etkisi olduğu saptanmıştır. KKH'daki büyüme geriliği (BG) etyolojisi hala tam aydınlatılamamıştır. Büyük ihtimalle, beslenme bozukluğu ana neden olmakla birlikte başka birçok neden söz konusudur. Sonuç olarak, KKH ile BG arasındaki ilişki aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. Enerji azlığı;

- Direkt etki ile iştah kaybı

- İndirekt etki ile;

a. Hipoksiye bağlı besin elemanlarının yetersiz kullanımı

b. Barsaklarda venöz konjesyona bağlı malabsorbsiyon

c. Rölatif olarak artmış beslenme gereksinimi

2. Enerji ihtiyacının artması

- Sık enfeksiyon atakları

- Artmış oksijen tüketimi

3. Genetik faktörler (gastrointestinal sistem vb ekstra anomaliler)

Siyanotik KKH'ın BG ile bilinen bu ilişkisinden başka diğer endokrin hormonlarla ilişkisi merak konusu olmuş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tablo-4'de bu çalışmalar zet olarak verilmiştir.

Çalışmanın amacı siyanozun veya kronik hipoksinin endokrinolojik yan etkilerini incelemektir. Bu amaçla kronik hipoksi modeli olarak siyanotik kalp hastalığına sahip çocuklar çalışmaya alınmış ve yaş ve cinsiyet olarak benzer çocuklar kontrol grubunu oluşturmuştur. Hipoksinin olası yan etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Tablo-4: Siyanotik konjenital kalp hastalıklarının hormonal etkileri

Hormonal Etkilenme Yeri	Etki Şekli	Kaynak
Büyüme	Büyüme geriliği Yetersiz beslenme, malabsorbsiyon IGF-1, IGFBP3 düzeyinde azalma	14, 15, 16, 17 18, 19 20
Adrenal	ACTH artışı Katekolamin sentezinde azalma Adrenomedüllin artışı	21, 22 23 24
Kemik	İnvitro osteoblastik inhibisyon Kemik mineral yoğunluğunda azalma	25, 26 27
Enerji Metabolizma	Normal leptin düzeyi Ghrelin artışı İnsülin direncinde artış	28, 29 30, 31 32
Tiroid	Normal TSH azalması	33 34

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2009-12/118 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinden onam formu alınmıştır.

Ekim 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında yaşları 1-16 yaş arasında olan siyanotik doğumsal kalp hastalığı tanısına sahip 30 olgu çalışma grubu olarak alındı. Rutin aşılama, baş ağrısı, karın ağrısı gibi çeşitli nedenlerle Uludağ Üniversitesi çocuk genel polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyeti eşit 35 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi. Girişimsel yöntemler ile veya cerrahi olarak düzeltme ameliyatı yapılanlar, aortopulmoner şant ameliyatı yapılanlar, Down Sendromu, Turner Sendromu, hipotiroidi gibi genetik veya endokrin nedenli ilave bir hastalığı bulunanlar, renal veya hepatik yetmezlikli olgular, 37. gestasyon haftasından daha önce doğan prematürel, doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan düşük doğum ağırlıklı bebekler çalışmaya alınmadı. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı tanısı, fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve endikasyon bulunan olgularda yapılan kalp kateterizasyonu ve anjiyografi çalışmaları sonucunda konuldu. SO₂ ölçümü transkütan olarak, Nellcor - N550 model cihaz ile noninvaziv olarak yapıldı. Tüm olguların boy ve ağırlıkları ölçülerek standart sapma skorları (SDS veya z skoru) belirlendi (35). Vücut kitle indeksleri (VKİ) ağırlık/boy² (metre cinsinden) formülü ile hesaplandı. Olgulardan alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, serum sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri çalışıldı. Karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek amacıyla açlık glukoz ve insülin düzeyleri değerlendirildi. İnsülin direnci değerlendirilmesi amacıyla HOMA-IR ölçütü, (glukoz×insülin)/405 formülüyle hesaplandı. Hormonal değerlendirmede; büyüme değerlendirilmesi amacıyla insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), adrenal değerlendirme için adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, aldosteron, plazma renin düzeyi (PRA), tiroid fonksiyonları için, tiroid uyarıcı

hormon (TSH), serbest T4 (sT4), kemik metabolizması için parathormon düzeyi (PTH) bakıldı. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde lomber bölge (L2-L4) “dual-energy-X ray absorpsiyometri” (DEXA) kullanıldı. DEXA için Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarındaki Hologic QDR Delphi W S/N 70232 (Hologic Europe, Horizon Park, Zaventem, Belgium®) bilgisayarlı dansitometri cihazı kullanıldı. Çalışmada hastaların yaş grubuna göre standardize edilmiş osteoporoz riskini belirten SDS veya Z skoru kullanıldı. Çocukluk yaş grubunda Z skoru $\leq -2SD$ ise osteoporoz, $> -2 SDS$ ile $\leq -1 SDS$ arası ise osteopeni ve $> -1 SDS$ ise normal olarak kabul edildi. KMY'nun yaşa göre normal değerleri Türk çocuklarının normal değerlerine göre değerlendirildi (36). Tam kan sayımı, kırmızı küre indekslerini de gösteren otomatik tam kan sayım cihazı (Cell-Dyn 3700) ile yapıldı. Diğer testler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Architech Assat cihazında kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik testi yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analiz Windows tabanlı kullanılan “SPSS for Windows Version 16.0” programıyla yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare (chi-square) testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki ortalamalar student's t testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson katsayısı kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) alındı. Aritmetik ortalamalar, $\text{ortalama} \pm \text{standart deviasyon (SD)}$ olarak verildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji kliniğine başvuran ve siyanotik kalp hastalığı tanısı alan 30 olgu hasta grubu ve çocuk genel polikliniğine başvuran 35 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Hasta grup tanısız olarak değerlendirildiğinde; 9 olguda VSD ve pulmoner atrezi, 6 olguda VSD ve ağır pulmoner stenoz (PS), 4 olguda çift çıkışlı sol ventrikül (ÇÇSV) ve PS, 3 olguda Fallot tetralojisi, 3 olguda triküspit atrezisi, 3 olguda BAT, bir olguda Eisenmenger sendromu, VSD ve ASD, bir olguda ise Ebstein anomalisi vardı. Hastaların dağılımı Tablo-5'da verilmiştir. Hasta grubun O₂ saturasyon ortalaması %76,7±6,27 saptandı.

Tablo-5: Hastaların tanısız dağılımı

Hastaların Tanısı	Hasta Sayısı	%
VSD ve pulmoner atrezi	9	30
VSD ve ağır PS	6	20
ÇÇSV ve PS	4	13,4
Fallot tetralojisi	3	10
Triküspit atrezisi	3	10
BAT	3	10
Eisenmenger, VSD, ASD	1	3,3
Ebstein anomali	1	3,3
Toplam	30	100

VSD : ventriküler septal defekt
PS : pulmoner stenoz
ÇÇSV : çift çıkışlı sol ventrikül
BAT : büyük arter transpozisyonu
ASD : atriyal septal defekt

Hasta grubunda 16 erkek (%53,3), 14 kız (%46,7) varken, kontrol grubunda 22 erkek (%62,9), 13 kız (%37,1) vardı. Hasta grubun yaş ortalaması 4,37±4,51 (0,51-15,29) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 4,28±4,96 (0,71-16,78) idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet olarak

istatistiksel fark yoktu. Oksolojik olarak iki grubun boy, ağırlık ve VKİ'lerin SDS'leri karşılaştırıldı. Hasta grubunda boy SDS $-0,71 \pm 1,17$, kontrol grubunda boy SDS $0,06 \pm 1,12$ idi ve istatistiksel fark vardı ($p=0,009$). Ağırlık SDS hasta grubunda $-1,04 \pm 1,28$, kontrol grubunda $-0,12 \pm 1,02$ idi. Burada her iki grup arasında istatistiksel fark saptandı ($p=0,000$). VKİ SDS değerlendirildiğinde hasta grubunda $-0,55 \pm 1,44$, kontrol grubunda $0,04 \pm 1,14$ saptandı, istatistiksel fark yoktu ($p=0,159$). Olguların oksolojik verileri Tablo-6'a gösterilmiştir.

Tablo-6: Olguların oksolojik verileri

Oksolojik veriler		Ortalama	Standart sapma	p değeri
Boy	Hasta	96,34	32,57	0,261
	Kontrol	104,51	26,56	
Boy SDS	Hasta	-0,71	1,17	0,009
	Kontrol	0,06	1,12	
Ağırlık	Hasta	17,28	13,74	0,316
	Kontrol	20,51	12,10	
Ağırlık SDS	Hasta	-1,04	1,28	0,000
	Kontrol	0,14	1,14	
VKİ	Hasta	16,21	2,54	0,172
	Kontrol	17,05	2,32	
VKİ SDS	Hasta	-0,55	1,44	0,159
	Kontrol	0,04	1,14	

VKİ: vücut kitle indeksi

SDS: standart deviasyon skoru

$p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi (student's t testi)

Olguların biyokimyasal değerleri incelendiğinde; hasta grubunda serum glukoz değerinin 75 mg/dl, kontrol grubunda 83 mg/dl olduğu ($p=0,033$) dikkat çekiyordu. Ürik asit değeri hasta grubunda daha yüksek saptandı

(p=0,007). Üre, kreatinin, ALP, Na, K, Ca, P değerlerinde iki grup arasında fark yoktu. Biyokimyasal bulgular Tablo-7’de sunulmuştur.

Tablo-7: Olguların biyokimyasal değerleri

		Ortalama	Standart sapma	p değeri
Glukoz (mg/dl)	Hasta	75	15	0,033
	Kontrol	83	12	
Üre (mg/dl)	Hasta	20,6	7,93	0,725
	Kontrol	21,4	7,12	
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	0,48	0,09	0,283
	Hasta	0,45	0,06	
Ürik asit (mg/dl)	Hasta	4,97	2,12	0,007
	Kontrol	3,2	0,74	
ALP (U/L)	Hasta	246	80	0,154
	Kontrol	209	78	
Na (mEq/L)	Hasta	137,7	1,9	0,664
	Kontrol	137,5	1,8	
K (mEq/L)	Hasta	4,5	0,7	0,306
	Kontrol	4,3	0,4	
Ca (mg/dl)	Hasta	9,4	0,6	0,227
	Kontrol	9,6	0,4	
P (mg/dl)	Hasta	5,1	1,3	0,443
	Kontrol	4,8	0,7	

ALP : alkalin fosfat,az,

Na : sodyum

K : potasyum

Ca : kalsiyum

P : fosfor

p <0,05 ise anlamlı kabul edildi (student’s t testi)

Hormonal incelemede sT4, TSH, Prl açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Serum IGF-1 değeri hasta grubunda 81,6 ng/ml, kontrol

grubunda 204,8 ng/ml ($p=0,010$) bulunurken serum IGF-1 SDS hasta grubunda daha düşüktü ($p=0,047$). Ortalama ACTH, kortizol düzeylerinde iki grup arasında fark yoktu. Ancak hasta grubun ortalama kortizol değeri normal olmasına rağmen altı olguda ACTH düzeyi düşük olarak kabul edilen 6 pg/ml'nin altındaydı. İnsülin düzeyi ve insülin direncini gösteren HOMA-IR indeksi normal saptandı. Aldosteron düzeyi hasta grubunda daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamı yoktu. PRA ve aldosteron/renin oranında ise fark görülmedi. PTH ve Vitamin D düzeyi her iki grupta normal saptandı. DEXA incelemesinde ortalama z skor $-0,934$ idi. Tablo-8'de hormonal sonuçlar sunulmuştur.

Satürasyon derecesi ile boy SDS, ağırlık SDS, VKİ SDS, IGF-1, IGF-1 SDS, kortizol, aldosteron, PRA arasında korelasyon olmadığı, ACTH ile pozitif, HOMA ve insülin ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo-9).

Siyanotik KKH olan hastalarımızda tam kan sayımı sonuçları ayrıca değerlendirildi. Buna göre iki grup kıyaslandığında lökosit sayısında belirgin fark saptanmazken, hasta grupta RBC, Hb, Htc, RDW sayıları istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Trombosit sayısı hasta grupta daha düşüktü ($p=0,022$). Tablo-10'da hasta ve kontrol grubundaki tam kan sayımı bulguları sunulmuştur. Satürasyon derecesi ile tam kan sayımı indeksleri arasında negatif veya pozitif korelasyon saptanmadı (Tablo-11). Htc ile boy SDS, ağırlık SDS, IGF-1 SDS arasında korelasyon yokken, glukoz ile negatif ($p=0,016$, $r=-0,458$), ürik asit ile pozitif ($p=0,037$, $r=0,542$) korelasyon saptandı.

Tablo-8: Olguların hormonal değerleri

		Ortalama	Standart sapma	p değeri
ST4 (ng/dl)	Hasta	1,29	0,22	0,550
	Kontrol	1,25	0,18	
TSH (mIU/ml)	Hasta	2,573	0,829	0,158
	Kontrol	2,156	0,974	
PrI (ng/dl)	Hasta	13,04	5,97	0,407
	Kontrol	11,33	5,87	
IGF-1 (ng/ml)	Hasta	81,6	90,4	0,010
	Kontrol	204,8	141,4	
IGF-1 SDS	Hasta	-0,64	1,26	0,047
	Kontrol	0,34	1,31	
ACTH (pg/ml)	Hasta	17,7	14,3	0,273
	Kontrol	22,5	16,3	
Kortizol (mcg/dl)	Hasta	12,6	6,4	0,138
	Kontrol	9,6	5,9	
İnsülin (mU/ml)	Hasta	8,04	9,72	0,864
	Kontrol	8,44	7,01	
HOMA-IR	Hasta	1,56	1,85	0,761
	Kontrol	1,70	1,44	
PRA (ng/ml/saat)	Hasta	6,44	8,62	0,599
	Kontrol	5,44	4,82	
Aldosteron (pg/ml)	Hasta	304,8	391,8	0,096
	Kontrol	135,5	111,7	
Aldosteron/Renin	Hasta	93,5	76,2	0,152
	Kontrol	41,3	28,7	
Vitamin D (ng/L)	Hasta	31,2	23,1	0,174
	Kontrol	19,8	19,6	
PTH (pg/ml)	Hasta	73,1	76,2	0,191
	Kontrol	43,5	28,7	
DEXA (Z skoru)	Hasta	-0,934	0,870	

sT4 : serbest T4

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

SDS : standart deviasyon skoru

HOMA-IR: insülin direnci ölçütü

DEXA : dual-energy-X ray absorpsiyometri

p <0,05 ise anlamlı kabul edildi (student's t testi)

TSH : tiroid uyarıcı hormon

ACTH : adrenokortikotropik hormon

PRA : plazma renin aktivitesi

PTH : parathormon

PrI : prolaktin

Tablo-9: Oksijen satürasyonu ile oksolojik ve laboratuvar verilerin korelasyonları

	Oksijen Satürasyonu	
	r	p
Boy SDS	0,024	0,900
Ağırlık SDS	0,244	0,194
VKİ SDS	0,087	0,748
IGF-1	0,225	0,439
IGF-1 SDS	0,309	0,283
ACTH	0,439	0,041
Kortizol	-0,261	0,230
Aldosteron	0,432	0,073
PRA	-0,211	0,323
Ald/Renin	-0,309	0,212
Glukoz	0,346	0,077
insülin	-0,494	0,017
HOMA-IR	-0,420	0,046

r: korelasyon katsayısı (Pearson korelasyon katsayısı)
p: istatistiksel anlam

Tablo-10: Olguların tam kan sayım değerleri

		Ortalama	Standart sapma	p değeri
WBC ($10^9/L$)	Hasta	8770	3251	0,453
	Kontrol	9330	2539	
RBC ($10^{12}/L$)	Hasta	6,15	1,48	0,000
	Kontrol	4,59	0,34	
Hb (g/dL)	Hasta	15,14	2,77	0,000
	Kontrol	12,06	1,05	
Htc (%)	Hasta	47,42	9,66	0,000
	Kontrol	35,77	2,41	
MCV (fl)	Hasta	76,38	9,82	0,376
	Kontrol	78,30	6,30	
RDW (%)	Hasta	18,29	4,86	0,000
	Kontrol	14,72	2,06	
Plt ($10^9/L$)	Hasta	268771	91258	0,022
	Kontrol	325058	96277	
MPV (fl)	Hasta	8,1	0,8	0,214
	Kontrol	7,8	1,4	

p <0,05 ise anlamlı kabul edildi (student's t testi)

WBC : lökosit sayısı

RBC : kırmızı kan hücreleri

Hb : hemoglobin

MCV : ortalama dağılım hacmi

RDW : kırmızı kan hücreleri dağılım aralığı

Plt : trombosit sayısı

MPV : ortalama trombosit volümü

Tablo-11: Oksijen satürasyonu ile hematolojik verilerin korelasyonları

	Satürasyon	
	r	p
WBC	0,119	0,547
RBC	-0,248	0,202
Hb	-0,013	0,948
Htc	-0,205	0,295
MCV	0,291	0,133
RDW	-0,157	0,425
Plt	0,337	0,080

r: korelasyon katsayısı (Pearson korelasyon katsayısı)
p: istatistiksel anlam

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipoksi dokulara fizyolojik düzeyin altında O₂ sunulmasıdır. Atmosferden vücut dokularına kadar olan yollardan herhangi birinde O₂ desteği sınırlanabilir. Düşük arteriyel oksijen içeriği, böbreklerden eritropoetin salınımını arttırarak kemik iliğini uyarır ve eritrosit sayısının artışına yol açar. O₂ taşıma kapasitesini arttıran polisitemi siyanotik çocukta yarar sağlar. Bununla birlikte hematokritin %65'in üzerine çıkması viskoziteyi arttırarak dolaşımı zorlaştırır. Çalışmamızda da hasta grubunda Hb, Htc ve ürik asit düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Üç hastada polisitemi düzeyine ulaşmış ve hiperviskozite sendromuna neden olmuştur. Hasta grubunda ürik asit yüksekliğinin de hipoksiye ikincil doku yıkımı ve renal perfüzyon kusuruna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hipoksi ve Endokrin Yan Etkileri - Büyüme

Büyüme geriliği ile birlikte olan genetik sendromlar ve diğer sistemik nedenler hariç tutulduğunda, KKH neden olduğu büyüme geriliğinde yetersiz beslenme ve malabsorbsiyon, aşırı enerji kullanımı ve hipoksinin hücreyel düzeydeki metabolik etkileri nedeniyle büyüme potansiyelinin baskılanması söz konusudur (6, 8, 18, 19, 37, 38). Bazı araştırmacılar (19, 39) KKH olgularının yaşlılarından daha az kalori aldıklarını göstermişlerdir. Aynı ağırlıktaki kontrol olgularına göre, doğumsal kalp hastalıklı ve KKH bulunan süt çocuklarının bazal metabolik hızları ve oksijen tüketimleri artmıştır (40, 41). Barton ve ark. (42) ciddi KKH olan süt çocuklarında günlük enerji gereksiniminin belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Yüksek metabolizma hızı, artmış enerji gereksinimi ve düşük kalori alımı bu olgularda da mevcut olmakla birlikte, siyanotik olgularda oksijen tüketiminin KKY bulunan olgulardan daha az olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur (40, 43).

KKH ile BG arasındaki ilişkinin nedenlerine yönelik pek çok araştırma yapılmış ve farklı görüşler ileri sürülmüştür. 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 başlıca etkenlerdir. KKH'lı çocuklarda görülen BG'den en çok beslenme bozukluğu sorumlu tutulmuştur. Ancak, enerji alımlarındaki yetersizliğin yanı sıra, enerji ihtiyaçlarının artmasının da BG etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (19, 44). Menon ve ark. (19) 21 KKH'lı infantın incelenmesi sonucu bu hastaların hem enerji alımlarını yetersiz, hem de özellikle, hastalık şiddeti fazla olan hastalarda istirahattaki enerji tüketimini normale göre yüksek saptamışlardır. Ayrıca, oksijen tüketimi ile vücut ağırlığı ve deri kıvrım kalınlığı arasında ilişki bulmuşlardır. Barton ve ark. (44) ise 8 siyanotik ve asiyanotik infantta yeni bir yöntemle enerji tüketimini hesaplamışlar, istirahatta bile vücut ağırlıkları ile orantısız olarak bu hastaların daha fazla enerji tükettiklerini göstermişler ve normal büyüme için daha çok enerjiye gereksinim duyduklarını öne sürmüşlerdir. Ancak, KKH'deki BG'nin beslenme durumu ile ilişkisiz olduğu da ileri sürülmüştür. Strangway ve ark. (45) 568 KKH'lı çocuğun büyüme ve beslenmelerini incelemişler ve bu hastaların nutrisyonel alımlarını normale yakın saptamışlardır. Büyüme hızı ile beslenme ve hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulmamışlar, beslenmenin ve hastalık şiddetinin KKH ile büyüme arası ilişkide önemli bir etken olmayabileceğini iddia etmişlerdir. Sonheimer ve ark. (46) konjesyona bağlı oluşabilecek malabsorbsiyon sonucu BG'nin gelişebileceğini iddia etmişler ve 21 KKH'lı infantın dışkılarında protein ve yağ miktarını kontrollere göre fazla bulmuşlardır. Ancak bağırsak biyopsilerinde patoloji saptamamışlardır. Öte yandan Menon ve ark. (19) hem hastaların dışkılarındaki yağ ve protein miktarlarını, hem de bağırsak biyopsilerini normal saptamışlardır.

Siyanotik hastalardaki büyüme geriliği hem boyu, hem ağırlığı etkilemektedir. KKH'lı asiyanotik olgularda ise lineer büyüme etkilenmeksizin düşük kilo alımı söz konusudur (47). Bizim çalışmamızda da, siyanotik hasta grubunda VKİ, boy ve ağırlık SDS değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunması nutrisyonel büyüme geriliğini göstermektedir.

KKH'lı çocuklarda düşük doğum ağırlığı sıklığı fazladır (48, 49). Çalışmamızda, intrauterin büyüme geriliğini ekarte etmek amacıyla, normal doğum ağırlığına sahip hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Ayrıca hastaların kullandıkları ilaçlar da büyümeyi etkileyebilir. Digoksinin iştah kesici etkisiyle, diüretiklerin özellikle potasyum eksikliği vasıtasıyla BG'de etkili olabilecekleri öne sürülmüştür (50-52). Yine bu hastalarda görülebilen magnezyum ve çinko eksikliklerinin büyüme bozukluğunda etyolojik faktör olabileceği bildirilmiştir (53, 54). Çalışmamızda ilaç alan 14 olgu ile almayan 16 olgu kıyaslandığında ağırlık ve boy SDS'lerde istatistiksel fark olmadığı görülmüştür. Bu hastalarda görülebilen ek anomalilerin de etyolojide rol oynayabileceği öne sürülmüştür (55). Hasta grubumuzda ek konjenital anomali saptanmamıştır.

KKH'da hipoksinin de özellikle siyanotik kalp hastalıklarındaki BG etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (54, 56). Yenidoğan hayvanlar hipoksik ortama bırakıldıklarında kemik yaşında gecikme ile birlikte belirgin büyüme geriliği meydana gelmektedir. Kronik hipoksinin iştahsızlığı arttırarak ve hücresel düzeyde besinlerden biyoyararlanımı ve utilizasyonu bozarak büyüme geriliğine neden olduğu düşünülmektedir. Akut hipoksemi sırasında miyokard ve beyin kan akımı artarken, böbrekler, gastrointestinal sistem ve derinin kan akımı azalmaktadır. Yenidoğan kuzular, büyümelerini yavaşlatarak oksijen tüketiminden %30 tasarruf edebilmektedir (57). Hastalarımızda da %76,7'lik ortalama O₂ satürasyon değeri hipokseminin büyüme geriliğine önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir.

Çocuklarda görülen kronik hastalıklar ile BG arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (14, 15). KKH'a sahip çocuklarda BG sık karşılaşılan önemli bir sorundur (14, 16, 17). Değişik çalışmalarda KKH'lı çocuklarda BG sıklığı farklı bulunmuştur. Dündar ve ark. (56) hastaların %27,5'inin vücut ağırlıklarını, %21,2'sinin ise boylarını 3 persentilin altında bulmuştur. Genelde siyanotik hastalarda daha fazla BG saptanmaktadır (14, 45). Mehrizi ve Drash (14) siyanotik KKH'lı hastalarda BG'nin daha fazla olduğunu ve siyanotik hastaların hem vücut ağırlıkları, hem de boylarının aynı oranda etkilendiğini; ancak soldan sağa şantlı hastaların daha çok vücut ağırlıklarının,

obstrüktif tip lezyonu olan hastaların ise daha çok boylarının etkilendiğini bildirmişlerdir. KKH'lı 890 olguda yaptıkları çalışmada %55 olgunun boyunun, %52 olgunun ağırlığının, %27 olgunun hem boy, hem de ağırlığının 3 persentilin altında olduğunu bulmuşlardır. Varan ve ark. (58) 89 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ise % 65 olgunun ağırlığı, %41 olgunun ise hem boy, hem de ağırlığını 5 persentilin altında bulmuşlardır. Lenk ve ark. (27) ise KKH'lı 45 olgudan 13'ünün (%28) ağırlığını, 9'unun (%20) hem boy, hem de ağırlığını 3 persentilin altında saptamışlardır. Bizim hastalarımızda boy kısalığı (<-2 SDS) %13,3, ağırlığın düşük olması (-2 SDS) %20, her ikisinin de düşük olması ise %13,3 oranında bulunmuştur. Olgularımızın yaş ortalamasının düşük (4,37 yıl) olmasından dolayı literatürden daha düşük oranlar saptanmıştır. Dünder ve ark. (56) çalışmalarında en fazla büyüme geriliğini sırasıyla, kompleks siyanotik, soldan sağa şanlı ve Fallot tetralojili hastalarda saptarken, obstrüktif tip lezyonlu hastaların ise vücut ağırlığı ve boy yönünden en az etkilenmiş grubu oluşturduğunu saptamışlardır. Varan ve ark. (58) tarafından yapılan çalışmada büyüme geriliğinin en belirgin olduğu grup siyanotik ve pulmoner hipertansiyonlu grup olmuştur (%81 olguda malnütrisyon; %56'sı orta-ağır derecede). Bu ve benzeri çalışmalarda, siyanotik KKH'da kısa boyluluğun düşük tartıdan daha ön planda olduğu görülmektedir (58, 59). KKH şiddeti ile boy ve ağırlık arasında her zaman direkt ilişki saptanamamışsa da; özellikle sağdan sola şant ve pulmoner hipertansiyon gelişen olgularla, kalp yetmezliği ve siyanozun belirgin olduğu olgularda daha fazla BG bildirilmektedir (14, 56). Hasta sayımızın düşük olması nedeniyle farklı tanı gruplarına göre büyüme geriliğinin özellikleri arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

"Arteriyel switch" operasyonu yapılan olgularda %79-90 oranında büyüme normal seyretmektedir (60, 61). Kritik bir yaştan sonra yapılan cerrahi girişim büyüme potansiyelinin kaybına neden olmaktadır (62,6 3). Weintraub ve Menahem (64) 7 aydan küçük, geniş VSD'li ve büyüme geriliği olan 52 olguda erken cerrahi onarım ile olguların 6-12 ay içerisinde büyümeyi yakaladıklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda opere olan 17 olgu ile olmayan

13 olgu kıyaslandığında boy, ağırlık SDS, IGF-1 düzey ve IGF SDS açısından fark olmadığı saptanmıştır.

Linde ve ark.'nın (59) araştırmalarında siyanotik KKH'da büyüme geriliğine daha fazla rastlandığı bildirilmiştir. Çalışmada siyanozun şiddeti ile büyüme geriliğinin şiddeti arasında doğrudan bir ilişki kurulamamıştır. Oysa Campbell ve Reynolds (65) siyanozun derecesinin artması ile etkilerinin daha ciddi olacağını iddia etmişlerdir. Başka bir çalışmada (66) desatürasyon derecesi ile büyüme geriliği arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmamızda da siyanozun derecesi ile büyüme geriliği arasında korelasyon bulunmadı.

Siyanotik KKH olgularında, kronik hipokseminin endokrin işlevler üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, büyüme hormon düzeyleri normal bulunurken, IGF-I ve bu faktörü bağlayan protein düzeylerinde düşüklük saptanmıştır (20, 57, 67). Hipoksinin besinlerin yetersiz kullanımına yol açmasının yanı sıra IGF-1 gibi büyüme faktörleri üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir (56). KKH'lı olgularda özellikle düşük IGF-1 düzeyleri üzerinde durulmaktadır. Beslenme durumu normale yakın olan siyanotik olgularda serum IGF-1 düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (57). Dinleyici ve ark. (68) 19 siyanotik kalp hastasının serum IGF-1 düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamış, kronik hipoksinin büyüme hormonunun reseptörüne bağlanması sonucunda serum IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda serum IGF-1 ve IGF-1 SDS değeri hasta grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Siyanotik kalp hastalıklı çocukların cerrahi girişim öncesi ve sonrası büyümelerinin değerlendirildiği bir çalışmada vücut kitle indeksinin arttığı, buna paralel olarak IGF-1 düzeyinde artış görüldüğü saptanmıştır (69). Siyanotik yenidoğan kuzularda büyüme hormonu, IGF-1, IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) incelenmiş, büyüme hormonunda azalma olmaksızın, serum IGF-I ve IGFBP3 konsantrasyonlarında azalma bulunmuştur (20). Weintraub ve ark. (70) IGF-I düzeyleri ile asiyanotik olgulardaki boy-ağırlık değerleri arasında lineer bir ilişki bulurlarken, siyanotik hastalarda böyle bir korelasyon saptamamışlardır. Soliman ve ark. (71)

asiyanotik hastalarda da düşük IGF-1 düzeylerini rapor etmişlerdir. Oksijen satürasyonu ile serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (56). Çalışmamızda oksijen satürasyonu ile boy SDS, IGF ve IGF SDS arasında ilişki saptanmamıştır.

Siyanoz ve Endokrin Yan Etkileri - Kemik

Kemik mineralizasyonunun önde gelen belirleyicileri beslenme, hormonlar ve büyüme faktörleridir. Normal iskelet mineralizasyonu için yeterli gıda alımı gereklidir. Beslenme ile iskelet büyümesi ve mineralizasyonu için gerekli enerji ve besin maddeleri sağlanırken, IGF-I, gonadal steroidler, büyüme hormonu ve gonadotropinlerle etkileşim de söz konusudur. Yetersiz gıda alımı, IGF-I, gonadotropin ve gonadal steroid salınımını azaltır. IGF-I, hem kıkırdak hem de kemik dokuda sentezlenerek yine aynı dokularda hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır (72, 73). Gonadal steroidler, kıkırdak ve kemik hücrelerindeki reseptörler aracılığı ile biyolojik etkilerini gösterirler (74, 75). Kemik kütle kazanımının regülasyonunda mekanik kuvvetlerin de rol oynadığı görülür. Normal iskelet mineralizasyonu için normal fizik aktivite gerekir. Uzun süre immobilizasyon yapan hastalıklar kemik mineral içeriğini azaltırlar (76). İn vitro ortamda kemik hücrelerinin düşük PO_2 altında büyümelerinin, yüksek PO_2 altında ise çoğalmalarının inhibe olduğu bulunmuştur (25). Steinbrech ve ark. (77) yenidoğan fareler üzerinde yaptıkları çalışmada hipoksinin osteoblast proliferasyonunu dramatik olarak azalttığını saptamışlardır. Pettinen ve ark. (78) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, düşük atmosfer basıncı ve PO_2 75 mmHg civarında tutarak tibia fraktürünün iyileşmesini gözlediklerinde, hipoksik sıçanların kalluslarında kalsiyum/hidroksirolin oranının %31-38 oranında azaldığını saptamışlardır. Bu bulgu, doku hipoksisinin kollajen matriks sentezi ve mineralizasyon sürecini azaltarak rejenerasyonun yavaşlamasına neden olduğunu göstermektedir. Bassett ve Herman (26) in vitro ortamda mezanşimal hücrelerin %35 oksijen içeren atmosferde kemik dokusuna farklılaşırken, ortamda %5 oksijen bulunması halinde kemik dokusu oluşumunun olmadığını göstermişlerdir. Stern ve ark. (79) kemik doku kültüründe,

ortamda %30 oksijen bulunduğunda maksimal hidrokspirolin sentezinin olduğunu göstermişlerdir. Prasad ve Reynolds (80) kültür ortamlarında, kemikleşmenin %50 oksijen bulunan ortamda %20 oksijen içeren ortama göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Lenk ve ark. (27) KMY değerlerindeki düşüklüğün PaO₂'nin <%40 mmHg, SaO₂'nin <%80 olduğu olgularda daha belirgin ve daima klinik büyüme geriliği ile birlikte olduğunu gözlemişlerdir. Kronik hipokseminin büyüme geriliğine paralel olarak, bu olguların KMY değerlerinin düşüklüğüne neden olduğu; KMY değerlerindeki düşüklük ile PaO₂ ve SaO₂ değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu saptamışlardır. Bu olgularda büyüme geriliğini önleyebilmek için arteriyel oksijen kapsamını yükseltecek palyatif ve düzeltici cerrahi işlemlerin mümkün olduğu kadar erken dönemde yapılması gerektiği kanısına varmışlardır. Çalışmamızda hasta grupta kemik sağlığını gösteren serum Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür. Hastalarımızın ortalama DEXA z-skorunun osteopeni düzeyine yakın bulunması (-0,93) egzersiz kapasitesinin azalması ve immobilizasyon ile izah edilebilir. D vitamini düzeylerinin normal bulunması nedeniyle herhangi bir tedavi veya profilaksi önerilmemiştir.

Siyanoz ve Endokrin Yan Etkileri - Adrenal

Hipoksinin adrenal korteks üzerine etkisi olduğu, adrenal steroidlerin sentezinde rolü olduğu bilinmektedir. Akut ve kronik hipoksinin sıçan ve tavşanlarda anterior hipotalamus ve adrenokorteks üzerine etkisi araştırılmış, akut hipoksinin ACTH ve cAMP sekresyonunu artırdığı saptanmıştır. Çalışmada kronik hipoksi döneminde sıçanların adrenokortikal fonksiyonları bozulmuş ve tavşanlarda ise hipoksi ile ACTH düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (22). İnsanlarda ise uzun dönem hipoksi (UDH) modeli olarak obstruktif hastalıklar veya santral apne alınmıştır. Santral apneli hastaların kan basınçlarında ve idrar katekolamin seviyesinde artış olduğu saptanmıştır (81). UDH ile gestasyonel geç dönemdeki fetal koyunlarda adrenal fonksiyon değerlendirilmiş ve UDH etkisinde adrenal farklı cevaplar verdiği gözlenmiştir. Adrenal medulla mRNA ve protein sentezinin azaldığı,

katekolamin sentezinin belirgin azaldığı saptanmıştır. Bu durum, stres sonrasında epinefrin yanıtının küntleştiğini göstermiştir. Çalışmada adrenal medulla nikotik reseptörlerinde belirgin azalma olduğu ancak glukokortikoid reseptörlerde azalma olmadığı gözlenmiştir (23). Akut hipoksinin katekolamin salınımını artırdığı, kronik hipoksi sonrasında katekolamin artışı olmadığı, kronik aralıklı hipoksiyle erişkin sıçan adrenal medullasında hipoksik duyarlılığın arttığı, bu duruma oksidatif stresin neden olduğu saptanmıştır (82). Kronik normobarik hipoksiye maruz bırakılmış altı aylık Wistar sıçanlarda zona glomeruloza yapısı incelenmiş ve kontrol grubuna kıyasla sıçanların ağırlıklarında %18,5'lik, adrenal ağırlıklarında ise %14,7'lik azalma saptanmıştır. Atrofik hücrelerin artışından dolayı zona glomeruloza kalınlığının ve lipit damla yapısının azaldığı veya tama yakın yok olduğu, lizozom sayısında artış olduğu, dev mitokondrilerin varlığı dikkat çekmiştir. Sonuç olarak çalışmada ciddi kronik hipoksi adaptasyonunda sıçan adrenal glomeruloza yanıtının yetersiz olduğu görülmüştür (83). UDH'nin koyun fetüsünde CRH ve ACTH'ya kortikotropin yanıtı üzerindeki etkisi araştırılmış, yüksek rakımda oluşturulmuş hipokside koyun fetüslerin adrenal yanıtı değerlendirilmiştir. UDH'li grupta bazal plazma ACTH konsantrasyonları, CRH'ya ACTH ve kortizol yanıtının daha yüksek olduğu saptanmıştır (21). Gebe koyunların fetüs adrenalleri yüksek rakıma (3820 metre), 100 gün maruz bırakılıp UDH'nin adrenal nitrik oksit sentaz aktivitesi (NOS) değerlendirilmiş, adrenal korteks iç tabakasının endotelial NOS aktivitesinin UDH'li grupta belirgin arttığı saptanmış, bu durumun kortizol biyosentez regülasyonunda önemli olduğu vurgulanmıştır (84).

Akciğer hastalıklarından dolayı hipoksisi olan ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda adrenomedülin seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Adrenomedülin feokromasitomalı hastalarda izole edilmiş, daha çok düz kas hücresi ve endotelden salgılanan bir peptid olup doza bağımlı olarak pulmoner vasküler direnci azalttığı bulunmuştur. Siyanotik kalp hastalıklarında yapılan bir çalışmada adrenomedülin seviyesinin femoral arter, pulmoner arter ve vende kontrol grubuna göre üç kat yüksek olduğu, pulmoner sirkülasyonda adrenomedülin kullanımının yüksek olduğu

saptanmıştır. Hipoksinin adrenomedüllin salınımını veya sentezini artıran etken olabileceği, bu sentez veya salınımın daha çok damar düz kas hücrelerince yapıldığı düşünülmektedir. Yine adrenomedüllinin akciğerden geçerken kullanımının artması pulmoner adrenomedüller reseptörlerin fazlalığıyla açıklanmıştır (24). Bu durumun hipoksiye kompanzatuvar bir cevap olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında ACTH ve kortizol seviyelerinde fark görülmemiştir. Ancak hasta grupta 6 olgunun ACTH değerinin 6 pg/ml değerinin altında olup kortizol düzeylerinin normal olması stres durumunda ACTH baskılayan adrenomedüllin gibi başka hormonların salgılandığının bir kanıtı olabilir. Çalışmamızda satürasyon azaldıkça, yani hastalığın şiddeti arttıkça ACTH'nın azalması dikkat çekicidir ($p=0,439$, $r=0,041$).

Yüksek rakımın fizyolojik hipoksi modeli olarak alındığı bir çalışmada 9 erkek tırmanıcının endokrin fonksiyonları incelenmiştir. Yedi haftalık bir sürecin ardından vücut ağırlığında belirgin azalma olduğu, büyüme hormonu, IGF-1, IGFBP3, Prl düzeyinde artış olduğu, testosteron düzeyinde düşme olduğu saptanmıştır. ACTH ve kortizol düzeyinde değişiklik saptanmamıştır (85). Erişkin erkek sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise kronik stres sonrasında hipofiz adrenal aksında hipoaktivite saptanmış, bu durumun paraventriküler CRH salınımında azalma ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (86). Tavuk embriyolarında kronik hipoksinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da adrenal katekolamin seviyesinin arttığı, aynı zamanda adrenokortikal baskılanmanın olduğu saptanmıştır (87).

Siyanoz ve Endokrin Yan Etkileri - Enerji Metabolizması

Sistemik hipoksinin hayvanlarda ve insanlarda insülin direnciyle ilişkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Obstruktif uyku apneli kişilerde aralıklı hipoksiye bağlı olarak belirgin insülin direnci geliştiği saptanmıştır (88, 89). Siyanotik kalp hastalığı olan bireylerde plazma insülin seviyesinin normal kontrollere göre düşük seviyede olduğu, bu durumun insülin sekresyonunun bozulmasıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Lundell ve ark. (32) tarafınca yapılan bir çalışmada ise siyanotik grupta insülin sekresyon hızının fazla,

plazma insülin seviyesinin normal olduğu, ancak bazal glukoz düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmacılar siyanotik kalp hastalığı olan bireylerin hipoglisemiye yatkın olduklarını, özellikle postoperatif dönemde bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır. Dağcılarda yapılan kronik hipoksi çalışmasında kan şekerinde belirgin düşme olduğu ancak plazma insülin düzeyinde değişiklik olmadığı saptanmıştır (85). Biz de çalışmamızda hasta grubunda glukoz değerlerinin istatistiksel anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Fakat insülin düzeyi ve insülin direncini gösteren HOMA-IR değerlerinde fark saptamadık. Çalışmamızda satürasyon derecesi ile HOMA-IR ve insülin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Bu durum, glukozun daha düşük saptanmasının nedenini açıklayabileceği gibi hücrelerin daha fazla enerji kullanımı için bir telafi mekanizması olduğunu düşündürebilir.

Siyanoz ve Endokrin Yan Etkileri - Tiroid

Hipoksi bazı hormonlarda aktivasyon, bazılarında inaktivasyon yapar. KOAH'lı hastalarda çeşitli endokrin sistem bozuklukları olduğu saptanmıştır. KOAH'a bağlı hipoksemi ve/veya hiperkapni sonucunda sella tursikada destrüksiyon ile gonadal ve pituiter disfonksiyon olduğu belirtilmiştir (33). Stabil KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda hastalık şiddetinin neden olduğu hipokseminin tiroid hormonlarının periferik metabolizmasında önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (90). Kronik hipoksinin sıçanlarda 4. ve 8. haftalarda serbest T4 ve TSH değerlerini düşürdüğü, özellikle 8. haftada TSH'daki düşmenin daha belirgin olduğu, kortikosteroid sentezinde artış olduğu saptanmıştır. Hipoksinin etkisinin artışıyla TSH düşüklüğü saptanması nedeniyle, aks etkilenmesinin santral olabileceği düşünülmüştür (34). Kısa süreli yüksek rakımda (4350 metrede 3-4 gün) yaşayan erişkinlerde bazal tiroid hormonlarının %16 ile %21 oranında arttığı, TSH düzeyinin değişmediği saptanmıştır. Dağcılarda yüksek rakımda kronik dönemde sT4 düzeyinde artış, serbest T3 düzeyinde azalma olurken TSH düzeyinin etkilenmediği gösterilmiştir (85). Başka bir çalışmada yedi siyanotik olgunun hormonal değerlendirilmesinde T4 ve T3 seviyeleri normal bulunmuştur (91).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında TSH, sT4 değerleri arasında fark görülmeyip hipofiz-tiroid aksının etkilenmediği saptanmıştır.

Siyanoz ve Endokrin Yan Etkileri - Hematoloji

Siyanozlu hastalarda görülen hematolojik bulgulardan en önemlisi, oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle viskozite artışıdır. Eritropoetindeki artış viskozite artışından sorumludur. Hastalarımızın üçünde viskozite artışı saptanmış ve flebotomi uygulanmıştır. Viskozite artışının en belirgin laboratuvar bulgusu Htc ve ürik asit artışı bulgusudur. Hastalarımızda da Htc ve ürik asitte belirgin artış dikkati çekmiştir. Yine demir eksikliği anemisi siyanotik KKH'da sık görülen bir tablo olup tedavi edilmesi gerekir (92, 93). Demir eksikliği tanısında önemli parametrelerden olan MCV düzeyi çalışmamızdaki hasta grubunda kontrol grubuna göre fark göstermemiştir. Ancak demir eksikliği anemisinde tanısal değeri yüksek olan demir ve ferritin düzeyine bakılmadığından demir eksikliği açısından yorum yapılamamaktadır.

Siyanotik hastalarda trombosit sayısının düştüğü bildirilmektedir (94, 95). Hasta grubumuzda da trombosit sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Siyanotik KKH'nda görülen trombositopeninin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda trombosit ömrünün kısaldığı, yapımın azaldığı, bazı ilaçların da trombosit sayısını azalmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (92).

Sonuç olarak, çalışmamızda kronik hipoksinin siyanotik KKH olan çocuklarda beslenme yetersizliği yanısıra IGF-1 değerini azaltarak büyüme üzerine olumsuz etki yaptığı saptanmıştır. Hipofiz-adrenal aks etkilenirken, hipofiz-tiroid aksında değişiklik gözlenmemiştir. Kronik hipoksi KMY'nu azaltmış ancak serum Ca, P, ALP üzerine etkisi olmamıştır. Serum glukoz düzeyinde azalma gözlenmiş, insülin düzeyi ve insülin direncinde değişiklik saptanmamıştır. Siyanotik KKH olan hastalarda polisitemi ve hiperviskozite yanında, trombositopeni açısından da dikkatli olunması gerektiği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R977-R988.
2. Arjamaa O, Nikinmaa M. Natriuretic peptides in hormonal regulation of hypoxia responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:R257-64.
3. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore- Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-36.
4. Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery BG, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 1999. 577-596.
5. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. New York: Saunders; 2004. 1499-1554.
6. Gürkan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı*. 1.baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004. 503-512.
7. Güven H, Rahmi Bakiler A, Kozan M, Aydınlioğlu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi* 2006;49:8-11.
8. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler) *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 947-73.
9. Nadas AS, Fyler DC. Hypoxemia. In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC (eds). *Nadas' Pediatric Cardiology*. 2nd editon. St. Louis: Saunders; 2006. 97-101.
10. Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:25-9.
11. Park MK. Cyanotic Congenital Heart Diseases. In: Park MK (ed). *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 4th edition. St Louis: Mosby; 2002. 10.
12. Çil E. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları. In: Heper C (ed). *Multidisipliner Kardiyoloji*. 2. Baskı. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitabevi; 2004. 83-97.
13. Ercan S, Cakmak A, Kösecik M, Erel O. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:486-90.
14. Mehrizi A, Drash A. Growth Disturbance in Congenital Heart Disease. *J Pediatr* 1962;61:418-429.
15. Lifshitz F, Tarim Ö. Nutritional Growth Retardation. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. Newyork: Marcel Dekker; 1996. 103-220.

16. Huse DM, Feldt RH, Nelson RA, Novak LP. Food intake, body weight, and energy metabolism. Infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1975;129:65-9.
17. Naeye RL. Anatomic features of growth failure in congenital heart disease. *Pediatrics* 1967;39:433-40.
18. Hansen, SR, Drup I. Energy and Nutrient Intakes in Congenital Heart Disease. *Acta Paediatr* 1993;82:166-172.
19. Menon G, Poskitt EME. Why Does Congenital Heart Disease Cause Failure to Thrive? *Arch Dis Child* 1985;60:1134-1139.
20. Bernstein D, Jasper JR, Rosenfeld RG, Hintz RL. Decreased Serum Insulin-Like Growth Factor-I Associated with Growth Failure in Newborn Lambs with Experimental Cyanotic Heart Disease. *J Clin Invest* 1992;89:1128-1132.
21. Ducsay CA, Mlynarczyk M, Kaushal KM, Hyatt K, Hanson K, Myers DA. Long-term hypoxia enhances ACTH response to arginine vasopressin but not corticotropin-releasing hormone in the near-term ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R892-9.
22. Chen Z, Du JZ. Hypoxia effects on hypothalamic corticotropin-releasing hormone and anterior pituitary cAMP. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1996;17:489-92.
23. Ducsay CA, Hyatt K, Mlynarczyk M, Root BK, Kaushal KM, Myers DA. Long-term hypoxia modulates expression of key genes regulating adrenomedullary function in the late gestation ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1997-2005.
24. Yoshiyoshi M, Kamiya T, Nishikimi T, Saito Y, Matsuo H, Kangawa K. Elevated plasma levels of adrenomedullin in congenital cyanotic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:543-7.
25. Kilburn, DG, Lilly MD, Self DA et al. The Effect of Dissolved Oxygen Partial Pressure on the Growth and Carbohydrate Metabolism of Mouse LS Cells. *J Cell Sci* 1969;4:25-37.
26. Bassett CAL, Hermann I. Influence of Oxygen Concentration and Mechanical Factors on Differentiation of Connective Tissues in Vitro. *Nature* 1961;190:460-461.
27. Lenk MK, Okutan V, Sarıcı SÜ, Ilgan S, Gökçay E. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalığı Olan Sütçocuklarında Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi (Logos)* 2002;2:80-85.
28. Aydın HI, Yozgat Y, Demirkaya E, Olgun A, Okutan V, Lenk MK, Ozcan O. Correlation between vascular endothelial growth factor and leptin in children with cyanotic congenital heart disease. *Turk J Pediatr* 2007;49:360-4.
29. Hallioglu O, Alehan D, Kandemir N. Plasma leptin levels in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease and correlations with growth parameters. *Int J Cardiol* 2003;92:93-7.
30. Kandil ME, Elwan A, Hussein Y, Kandeel W, Rasheed M. Ghrelin levels in children with congenital heart disease. *J Trop Pediatr* 2009;55:307-12.

31. Yilmaz E, Ustundag B, Sen Y, Akarsu S, Kurt AN, Dogan Y. The levels of Ghrelin, TNF-alpha, and IL-6 in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Mediators Inflamm* 2007;2007:32403.
32. Lundell KH, Sabel KG, Eriksson BO, Mellgren G. Glucose metabolism and insulin secretion in children with cyanotic congenital heart disease. *Acta Paediatr* 1997;86:1082-4.
33. Banks WA, Cooper JA. Hypoxia and hypercapnia of chronic lung disease: minimal effect on anterior pituitary function. *South Med J* 1990;83: 290-293.
34. Zayour D, Azar ST, Azar N, Nasser M, Obeid M, Mroueh S, Dbaibo GS, Bitar FF. Endocrine changes in a rat model of chronic hypoxia mimicking cyanotic heart disease. *Endocr Res* 2003;29:191-200.
35. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2002;11:246.
36. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9:84-90.
37. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981;36:605-9.
38. Baum D, Beck RQ, Haskell WL. Growth and Tissue Abnormalities in Young People with Cyanotic Congenital Heart Disease Receiving Systemic-Pulmonary Shunts. *Am J Cardiol* 1983;52:349-352.
39. Yahav J, Avigad S, Frand M. Assessment of Intestinal and Cardiorespiratory Function in Children with Congenital Heart Disease on High-Caloric Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:778-785.
40. Krauss AN, Auld PAM. Metabolic Rate of Neonates with Congenital Heart Disease. *Arch Dis Child* 1975;50:539-541.
41. Stocker FP, Wilkoff W, Miettinen OS, Nadas AS. Oxygen Consumption in Infants with Heart Disease: Relationship to Severity of Congestive Failure, Relative Weight, and Caloric Intake. *J Pediatr* 1972;80:43-51.
42. Barton JS, Hindmarsh PC, Scrimgeour CM et al. Energy Expenditure in Congenital Heart Disease. *Arch Dis Child* 1994;70:5-9.
43. Kennaird DL. Oxygen Consumption and Evaporative Water Loss in Infants with Congenital Heart Disease. *Arch Dis Child* 1976;51:34.
44. Barton JS, Hindmarsh PC, Scrimgeour CM, Rennie MJ, Preece MA. Energy expenditure in congenital heart disease. *Arch Disease Child* 1994;70:5-9.
45. Strangway A, Fowler R, Cunningham K, Hamilton JR. Diet and growth in congenital heart disease. *Pediatrics* 1976;57:75-86.
46. Sondheimer JM, Hamilton JR. Intestinal function in infants with severe congenital heart disease. *J Pediatr* 1978;92:572-8.
47. Gingell RL, Hornung MG. Growth Problems Associated with Congenital Heart Disease in Infancy. In: Lebenthal E (ed). *Textbook*

- of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. New York: Raven Press; 1989. 853-860.
48. Levy RJ, Rosenthal A, Fyler DC. Birthweight of Infants with Congenital Heart Disease. *Am J Dis Child* 1978;132:249-254.
 49. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T et al. Birthweight and Cardiovascular Malformations: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1991;133:1273-1281.
 50. Özme Ş. Kalp hastalıklı çocuklarda beslenmeyi etkileyen faktörler ve beslenmenin düzenlenmesi. *Katkı* 1996;17:410-8.
 51. Dorup I, Clausen T. Effects of potassium deficiency on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr* 1989;62:269-84.
 52. Flyvbjerg A, Dorup I, Everts ME, Orskov H. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced circulating levels of growth hormone and insulin-like growth factor I. *Metabolism* 1991;40:769-75.
 53. Dorup I, Clausen T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr* 1991;66:493-504.
 54. Dorup I, Flyvbjerg A, Everts ME, Clausen T. Role of insulin like growth factor 1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *Br J Nutr* 1991;66:505-21.
 55. Noonan JA. Syndromes associated with cardiac defects. *Cardiovasc Clin* 1981;11:97-102.
 56. Dunder B, Akcoral A, Saylam G, Unal N, Mese T, Hudaoglu S et al. Chronic hypoxemia leads to reduced serum IGF-I levels in cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:431-6.
 57. Bernstein D, Teitel D, Sidi D, Heymann MA, Rudolph AM. Redistribution of Regional Blood Flow and Oxygen Delivery in Experimental Cyanotic Heart Disease in Newborn Lambs. *Pediatr Res* 1987;22:389-393.
 58. Varan B, Tokel K, Yılmaz G. Malnutrition and Growth Failure in Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease with and without Pulmonary Hypertension. *Arch Dis Child* 1999;81: 49-52.
 59. Linde LM, Dunn OJ, Schireson R, Rasof B. Growth in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr* 70: 413-419,1967.
 60. Mendoza JC, Wilkinson SA, Reese AH. Follow-up of Patients Who Underwent Arterial Switch Repair for Transposition of the Great Arteries. *Am J Dis Child* 1991;145:40-43.
 61. Weintraub RG, Swan JW, Menahem S. Growth Before and After Correction of Congenital Heart Disease. In: Yacou M (ed). *Annual of Cardiac Surgery 1990-1991*. London: Current Science Ltd; 1991. 45-49.
 62. Rosenthal A, Castaneda AR. Growth and Development After Cardiovascular Surgery in Infants and Children. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;18:27-37.
 63. Weintraub RG, Menahem S. Growth and Congenital Heart Disease. *J Pediatr Child Health* 1993;29:95-98.

64. Weintraub RG, Menahem S. Early Surgical Closure of a Large Ventricular Septal Defect: Influence on Long-Term Growth. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:552-558.
65. Campbell M, Reynolds G. The Physical and Mental Development of Children with Congenital Heart Disease. *Arch Dis Child* 1949;24:297-302.
66. Feldt RH, Strickler GB, Weidman WH. Growth of Children with Congenital Heart Disease. *Amer J Dis Child* 1969;117:573-579.
67. Barton JS, Hindmarsh PC, Preece MA. Serum Insulin-Like Growth Factor in Congenital Heart Disease. *Arch Dis Child* 1996;75:162-163.
68. Dinleyici EC, Kilic Z, Buyukkaragoz B, Ucar B, Alatas O, Aydogdu SD, Dogruel N. Serum IGF-1, IGFBP-3 and growth hormone levels in children with congenital heart disease: relationship with nutritional status, cyanosis and left ventricular functions. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:279-83.
69. El-Sisi A, Khella A, Numan M, Dilwar M, Bhat A, Soliman A. Linear growth in relation to the circulating concentration of insulin-like growth factor-I and free thyroxine in infants and children with congenital cyanotic heart disease before vs. after surgical intervention. *J Trop Pediatr* 2009;55:302-6.
70. Weintraub RG, Menahem S, Werther G. Serum Insulin-Like Growth Factor-I Levels in Patients with Congenital Heart Disease. *Aust Paediatr J* 1989;25:324-325.
71. Soliman AT, Madkour A, Galil MA, El Zalabany M, Aziz SM, Ansari BM. Growth parameters and endocrine function in relation to echocardiographic parameters in children with ventricular septal defect without heart failure. *J Trop Pediatr* 2001;47:146-52.
72. Carrascosa A, Audi L. Human Studies on the Biological Actions of IGF-I; Evidence Suggesting that Human Fetal and Postnatal Epiphyseal Cartilage is a Target Tissue for IGF-I Action. *J Ped Endocrinol* 1993;6:257-261.
73. Nicolas V, Prewett A, Bettica P et al. Age-Related Decreases in Insulin Like Growth Factor-Beta in Femoral Cortical Bone From Both Men and Women: Implications for Bone Loss with Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1011-1016.
74. Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L et al. Evidence for a Direct in Vitro Action of Sex Steroids on Rabbit Cartilage Cells During Skeletal Growth: Influence of Age and Sex. *Endocrinology* 1987;12:1422-1429.
75. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of Osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-801.
76. Wolman RL. Osteoporosis and Exercise. *Br Med J* 1994;309:400-403.
77. Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB et al. Hypoxia Regulates VEGF Expression and Cellular Proliferation by Osteoblasts in Vitro. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:738-747.
78. Penttinen R, Rantanen J, Kulonen E. Fracture Healing At Reduced Atmospheric Pressure. *Acta Chir Scand* 1972;138:147-151.

79. Stern B, Glimcher MJ, Goldhaber P. The Effect of Various Oxygen Tensions on the Synthesis and Degradation of Bone Collagen in Tissue Culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;121:869-872.
80. Prasad GC, Reynolds JJ. Effect of Environmental Factors on the Repair of Bone in Vitro. *J Bone Jt Surg* 1968;50-B:401-408.
81. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000;119:181-187.
82. Kumar GK, Rai V, Sharma SD et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575:229-39.
83. Lorente M, Mirapeix RM, Miguel M, Longmei W, Volk D, Cervós-Navarro J. Chronic hypoxia induced ultrastructural changes in the rat adrenal zona glomerulosa. *Histol Histopathol* 2002;17:185-90.
84. Monau TR, Vargas VE, King N, Yellon SM, Myers DA, Ducsay CA. Long-term hypoxia increases endothelial nitric oxide synthase expression in the ovine fetal adrenal. *Reprod Sci* 2009;16:865-74.
85. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, Grottoli S. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol* 2007;157:733-40.
86. Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Richtand NM, Herman JP. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology* 2006;147:2008-17.
87. Salinas CE, Villena M, Blanco CE, Giussani DA. Adrenocortical suppression in highland chick embryos is restored during incubation at sea level. *High Alt Med Biol* 2011;12:79-87.
88. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
89. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middleaged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
90. Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G, et al. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001;50:1397-1401.
91. Semple PD, Semple CG, Beastall GH, Brown TM, Watson WS, Hume R. Endocrine studies in cyanotic congenital heart disease. *Scott Med J* 1985;30:25-9.
92. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356-65.
93. Baysal T, Karaaslan S. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıklarında Hematolojik Bulgu Ve Komplikasyonlar. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2008;24:113-122.
94. Lill MC, Perloff JK, Child JS. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:254-8.

95. Goel M, Shome DK, Singh ZN, Bhattacharjee J, Khalil A. Haemostatic changes in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Indian Heart J* 2000;52:559-63.

EKLER

EK-1: Kullanılan Kısaltmalar

ALP	: Alkalen fosfataz
Ark.	: Arkadaşları
ASD	: Atriyal septal defekt
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BAT	: Büyük arter transpozisyonu
BG	: Büyüme geriliği
Ca	: Kalsiyum
ÇÇSV	: Çift çıkışlı sol ventrikül
DEXA	: Dual Energy X-Ray Absorbtiometry
Hb	: Hemoglobin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP3	: IGF bağlayıcı protein 3
K	: Potasyum
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MCV	: Ortalama dağılım hacmi
MPV	: Ortalama trombosit volümü
Na	: Sodyum
O2	: Oksijen
P	: Fosfor
PaO2	: Parsiyel oksijen basıncı
Plt	: Trombosit sayısı
PS	: Pulmoner stenoz
PTH	: Parathormon düzeyi
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
RDW	: Kırmızı kan hücreleri dağılım aralığı
SDS	: Standart sapma skorları
sT4	: Serbest T4

TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
UDH	: Uzun dönem hipoksi
VSD	: Ventriküler septal defekt
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörün
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Lökosit sayısı

TEŞEKKÜR

Tıp ve tıp dıŐı alanda birçok kez bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, oldukça verimli bir yandal dönemi geçirmemi sağlayan, her zaman bilimi hissettiğim bir ortam sağlayan çok değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM ve sayın Doç. Dr. Halil SAĞLAM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki 3,5 yıllık görevim süresince, Anabilim Dalı başkanlığı yapan sayın hocam Prof. Dr Nihat SAPAN'a ve tez çalışmam sırasında gösterdikleri ilgi ve destek için, Uludağ Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nın değerli hocaları, sayın Prof. Dr. Ergün ÇİL ve sayın Prof. Dr. Özlem BOSTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Diyabet hemşiremiz, sayın Türkan SEMERCI'ye özel bir teşekkür sunarım. Bu eğitim dönemimde bilimsel ve arkadaşlık desteğini esirgemeyen iş arkadaşım Uzm. Dr. Esra Deniz ÇAKIR'a, yeni iş arkadaşım Uzm. Dr. Hatice Dilek CAN'a, çalışmamın istatistiklerine yardımcı olan iş arkadaşım Uzm. Dr. Taner ÖZGÜR'e saygılarımı sunarım.

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Hale'ye, bana hayatın anlamını daha iyi anlatan güzel çocuklarım Gözde ve Halil Arda'ya, varsam ve mutluydum onlara borçlu olduğum anneme, babama tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Konya'nın Seydişehir ilçesinde 1974 yılının haziran ayında doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise tahsilimi aynı şehirde tamamladım. 1992-1998 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. 1999 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yaptım. Ocak 2001'de görevimden istifa ettim. Aynı senenin 31 Mayıs'ında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Mayıs 2006'da çocuk uzmanı oldum ve 11.09.2006 tarihinde mecburi hizmet görevime Çermik Devlet Hastanesinde başladım. Onbeş aylık görevimi takiben yandal uzmanlık sınavında kazandığım Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde yandal ihtisasıma 12 Aralık 2007'de başladım. Halen aynı yerde çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.