



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

**SOL-SAĞ ŞANTLI DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA BESLENME VE HEMODİNAMİK
PARAMETRELERİ İLE SERUM LEPTİN DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ayşegül Olalı

ANKARA 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
ÖZET	III
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
TABLolar	VIII
ŞEKİLLER	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
HASTALAR VE YÖNTEM	17
BULGULAR	21
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	52

ÖZET

Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığı olan çocukların beslenme ve hemodinamik parametreleri ile serum leptin düzeylerinin ilişkisi

Amaç: Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda serum leptin düzeyi ile beslenme durumu, hemodinamik ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Hastalar ve Metodlar: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bölümü'ne Ocak 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran, yaşları 3 ay-2 yaş arasında olan, sol-sağ şanlı 40 hasta çalışmaya alındı. Erkek-kız oranı 14/26, yaşları ortalama 12.4 ± 7.9 ay idi. Kalıtsal veya kromozomal hastalığı ve dismorfik özelliği bulunan, akut enfeksiyonu olan, düşük doğum ağırlığında doğan veya prematüre doğum öyküsü bulunan, konjenital kalp hastalığı dışında herhangi bir kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 20'si ventriküler septal defekt, 5'i atriyal septal defekt, 6'sı patent duktus arteriosus tanısı almıştı ve 9'u bu bozuklukların çeşitli şekillerde bir arada bulunduğu hastalardı.

Hastaların ağırlığı, boy ve baş çevreleri ölçüldü ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastalar malnütrisyon varlığına göre gruplandırıldı. Buna göre malnütre hastaların olduğu grupta 31, diğer grupta 9 hasta bulunuyordu. Malnütrisyonu olmayan hasta sayısı az olduğu için boya göre ağırlığı %80'in üstünde ve altında olan hastalar da iki gruba ayrılarak incelendi. Ekokardiyografik ölçümlere göre sol ventrikül kütle indeksi ve relatif duvar kalınlığı hesaplandı. Kateterizasyon sırasında elde edilen ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner akım/sistemik akım oranı kaydedildi. Serum leptin, glukoz ve insülin düzeyi 8 saatlik açlık sonrası ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda malnütrisyon oranı yüksek bulundu (%77.5). Serum leptin düzeyi malnütrisyonlu grupta, malnütrisyonlu olmayan gruba göre düşük bulundu (sırasıyla 2.2 ± 1.1 ve 3.0 ± 0.5 ng/ml, $p=0.000$). Ortalama pulmoner arter basıncı malnütrisyonlu grupta diğer gruba göre yüksekti (Sırasıyla 32.3 ± 15.8 ve 22.2 ± 12.0 mmHg, $p=0.031$). Sol ventrikül kütle indeksi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek bulundu. Serum leptin düzeyi ile

ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner akım/sistemik akım oranı ve sol ventrikül kütle indeksi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Hastaların 16'sında (%40) kalp yetmezliği bulguları vardı. Kalp yetmezliği olan çocuklarda boya göre ağırlık anlamlı derecede düşüktü. Ortalama pulmoner arter basıncı ve sol ventrikül kütle indeksi kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek, serum leptin düzeyleri düşük bulundu.

Sonuç: Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığı olan hastalarımızda malnütrisyon yüksek oranda saptandı. Bunun nedeni hastalarımızın 3 ay-2 yaş arasında olmasıydı. Sol-sağ şanta bağlı kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişen çocuklarda sol ventrikül kütle indeksi artmış, leptin düzeyi düşük bulunmuştur. Leptinin malnütrisyon ve ventrikül hipertrofisi patofizyolojisinde rol oynadığına dair kanıt elde edilememiş ancak beslenmenin ve hemodinamik sorunların beslenmeye getirdiği yükün iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Doğumsal kalp hastalığı, malnütrisyon, ventrikül hipertrofisi, leptin, pulmoner hipertansiyon

ABSTRACT

Serum leptin levels of children with congenital heart defects with left to right shunt and relation with hemodynamic and growth parameters

Objective: To investigate the relation of serum leptin levels with nutritional status and with hemodynamic and echocardiographic parameters in patients with left-to-right shunt.

Patients and Methods: From January till December 2004, 40 patients with left-to-right shunt aged 3 months to 2 years old were included in the study (Male to female ratio 14/26). The mean age was 12.4 ± 7.9 months. Patients with genetic or chromosomal disease, dysmorphic features, acute infection, history of low birth weight or prematurity and those with any other disease were excluded. Cardiac diagnoses included 20 ventricular septal defect, 5 atrial septal defect, 6 patent ductus arteriosus and 9 patients with a combination of these defects.

The weight, height and head circumference of the patients were measured and body mass index was calculated. Patients were divided into two groups according to presence or absence of malnutrition. There were 31 patients in malnourished group and 9 patients in the other group. As the number of patients in the malnourished group were small we also studied them by dividing into two groups: Group I, patients less than 80% of their ideal weight for height and Group II, patients above 80% of their ideal weight for height. Echocardiographic parameters included left ventricular mass index and relative wall thickness. Pulmonary artery pressure and ratio of pulmonary to systemic flow were determined during cardiac catheterization. The serum leptin, glucose and insulin levels were measured after 8 hours of fasting.

Results: Seventy-five percent of our patients with left-to-right shunt had malnutrition. The serum leptin levels were lower in malnourished group than the other group (2.2 ± 1.1 and 3.0 ± 0.5 ng/ml, respectively, $p=0.000$). The mean pulmonary artery pressure was higher in malnourished group than the other group (32.3 ± 15.8 and 22.2 ± 12.0 mmHg, respectively, $p=0.031$). The left ventricular mass index was greater in patients with pulmonary hypertension. Serum leptin levels showed a negative correlation with pulmonary artery pressure, ratio of pulmonary to systemic flow and left ventricular mass index. Clinical findings of heart failure were found in 16 patients. Their weight for height were lower than

the patients without heart failure. The mean pulmonary artery pressure, the left ventricular mass index were higher and serum leptin levels were lower in patients with heart failure than others.

Conclusion: Malnutrition rate is high in this series of patients with left-to-right shunt as the age group included is 3 months to 2 years. We demonstrated that left ventricular mass index is higher and serum leptin levels are lower in patients with left-to-right shunt having pulmonary hypertension and congestive heart failure. We had no evidence that leptin plays role in the pathophysiology of malnutrition and ventricular hypertrophy in patients with congenital heart disease with left to right shunt but it is a good indicator of nutritional state and of the impact of hemodynamic factors on nutrition

Key words: Congenital heart disease, malnutrition, ventricular hypertrophy, leptin, pulmonary hypertension

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASD	Atriyal septal defekt
BH	Büyüme hormonu
CCK	Kolesistokinin
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
ELİSA	Enzyme linked immunosorbant assay
IL-6	İnterlökin-6
NPY	Nöropeptid Y
PA	Pulmoner arter
PEM	Protein enerji malnütrisyonu
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
IGF-1	İnsülin-like growth faktör-1
IGFBP-3	İnsülin-like growth faktör binding protein
LGA	Large for gestational age
IVSD	İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı
LVED	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVPWD	Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı
Ob	Obez
PDA	Patent duktus arteriosus
Qp	Pulmoner akım
Qs	Sistemik akım
RDK	Relatif duvar kalınlığı
SGA	Small for gestational age
SVKİ	Sol ventrikül kütle indeksi
VMH	Ventromedial hipotalamus
VKİ	Vücut kitle indeksi
VSD	Ventriküler septal defekt

TABLolar

Tablo	Sayfa no
Tablo 4.1. Malnütrisyon varlığına göre gruplanan hastaların demografik özellikleri	26
Tablo 4.2. Malnütrisyon durumuna göre laboratuvar değerleri	26
Tablo 4.3. Malnütrisyon durumuna göre kardiyak değerlendirme	27
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların ve Grup-1 ve Grup-2'nin demografik özellikleri ve kardiyolojik tanıları	28
Tablo 4.5. Grup-1 ve Grup-2'nin laboratuvar özellikleri	29
Tablo 4.6. Grup-1 ve Grup-2'nin kardiyolojik özellikleri	29
Tablo 4.7. Kalp yetmezliğine göre gruplanan hastaların verileri	30
Tablo 4.8. Pulmoner arter basıncına göre gruplanan hastaların verileri	31
Tablo 4.9. Serum leptin değerine göre sonuçlar	32
Tablo 4.10. Leptin ile kardiyak parametreler arasındaki korelasyonlar	33

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil4.1. Ortalama pulmoner arter basıncı ile sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki	34
Şekil 4.2. Serum leptin düzeyi ile pulmoner arter basıncı arasındaki ilişki	35
Şekil 4.3. Serum leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki	36
Şekil 4.4. Serum leptin düzeyi ile boya göre vücut ağırlığı (Z skoru) arasındaki ilişki	37
Şekil 4.5. Serum leptin düzeyi ile boya göre ağırlık arasındaki ilişki	38
Şekil 4.6. Serum leptin düzeyi ile sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki	39
Şekil 4.7. Serum leptin düzeyi ile akımlar oranı arasındaki ilişki	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bazı doğumsal kalp hastalıklarının büyüme geriliğine ve değişik derecelerde malnütrisyonu neden olduğu bilinmektedir. Bu çocuklarda malnütrisyonun çeşitli nedenleri vardır: kalori alımında azalma, enerji gereksiniminde artma, artmış metabolik hız, malabsorpsiyon ve besinlerin doku düzeyinde etkin kullanılmamaları bunlar arasında sayılabilir (1). Malnütrisyon, hastaların cerrahi sonuçlarında ve postoperatif izlemlerinde olumsuz etki gösterebilmekte, mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. Değişik kalp hastalıkları değişik düzeyde malnütrisyonu neden olmaktadır. Pulmoner hipertansiyon ve hipoksisi olan çocuklar en ağır etkilenen grubu oluştururlar (2).

Leptin yağ dokusu tarafından sentezlenen ve obezite (ob) geni tarafından kodlanan bir hormondur (3). Leptin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenler, tokluk faktörü olarak etki eder (4). Obezitede serum leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Kronik kalp yetmezliği olan erişkin hastalarda serum leptin düzeylerinde artış, insülin duyarlılığında azalma saptanmıştır (5).

Leptinin erişkinlerde vücut yağ içeriğini yansıttığı bilinmektedir, ancak çocuklarda malnütrisyon durumunda leptin regülasyonu tam tanımlanmamıştır. Protein-enerji malnütrisyonu olan çocuklarda leptin, IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve kilo alımı sonrası düzeylerin normale döndüğü görülmüştür (6). Artmış serum leptin düzeylerinin kronik kalp yetmezliğindeki bozulmuş enerji metabolizması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (2).

Leptinin kardiyak kaşeksili çocuklarda malnütrisyon patofizyolojisindeki rolüne ait geniş araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, doğumsal kalp hastalığı olan çocuklardaki malnütrisyonu leptinin rolünü incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LEPTİN

2.1.1 Leptinin Tanımı ve Yapısı

Leptin ob (obese) geni tarafından kodlanan, 4-5 kilobazlık, 167 aminoasitten oluşan, Yunanca zayıf anlamına gelen 'leptos' kelimesinden türetilmiş, protein yapısında bir hormondur (3). 1953 yılında Kenedy tarafından "lipostat" teorisi ile adipoz dokuda vücut ağırlığını kontrol eden bir hormonun üretildiği ve bu hormonun vücuttaki adipoz dokunun oranına bağlı olarak dolaşımda bulunduğu bildirilmiştir. 1958'de Hervey ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ventromedial hipotalamusun (VMH) yıkımının obeziteyle sonuçlandığını göstermiştir. Lezyonu olmayan hayvanlarda ise şiddetli açlık nedeniyle ölüm meydana gelmiştir. Daha sonra Hervey, dolaşımda bazı faktörlerin aşırı üretiminin buna neden olabileceği hipotezini ileri sürmüştür (7).

Leptinin tip 1 sitokin reseptörlerine net bir homoloji göstermesi (özellikle gp 130) 4 alfa helikal yapıya sahip olduğunun öne sürülmesine neden olmuştur (8). Yağ dokusunda üretilen bu hormon dolaşıma verilerek vücut ağırlığını regüle etmede rol oynar (9). Leptinin mRNA miktarı derialtı yağ dokusu hücrelerinde visseral yağ dokusuna göre iki kat fazladır ve yağ hücrelerinden salgılanması beta-3 adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (10). Leptin böbrekler aracılığı ile dolaşımdan alınarak idrarla atılır. Ayrıca periferel dokularda dejenerasyon yolu ile de temizlenir (11).

Ob geni ilk kez farelerde 6. kromozomda lokalize edilmiştir. İnsanda ise 7q31.3 kromozomunda yerleşmiştir (9). Farelerde ob gen mutasyonları (ob/ob) ve reseptör gen mutasyonları (db/db) obezite ile sonuçlanır. Obez insanlarda yağ dokusunda ob gen ekspresyonu fazla, serum leptin düzeyi yüksektir (9,12).

Leptin plazmada ve diğer dokularda radioimmünoassey yöntemiyle ölçülebilir ve normal sağlıklı kişilerde plazmada leptinin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeyindedir (5).

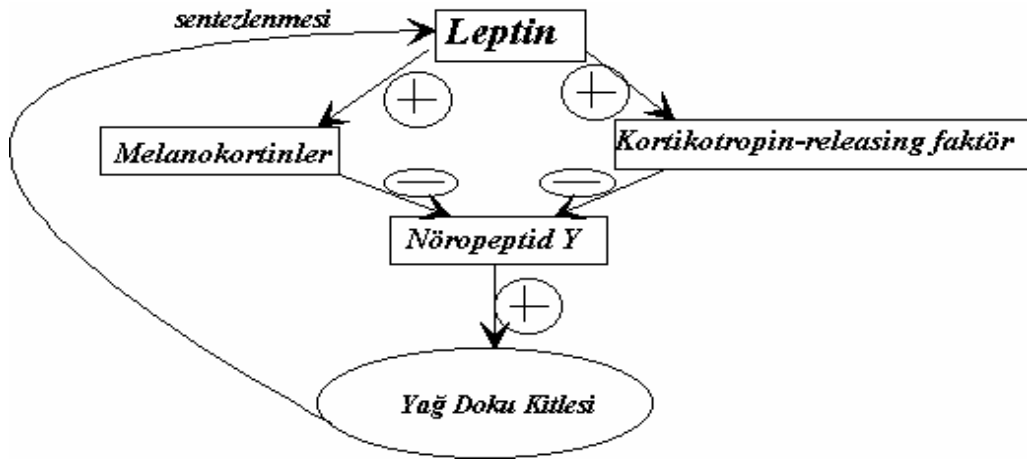
Yağı erittiği düşünölen bu hormonun 1994 yılında keşfi ile birlikte obezite tedavisinin bulunduğu düşünölmüştür. Ancak kısa süre içinde insanlarda leptin direncinin ortaya konulmasıyla birlikte bunun mümkün olmadığı anlaşılmıştır (13). İnsanda leptin direncinin ob gen mutasyonu, ob reseptör gen mutasyonu ve leptin etkisinde değişik düzeylerdeki yetmezlikten ileri geldiği gösterilmiştir (3).

2.1.2. Leptin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları

Leptin, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 6 (IL 6), lösemi inhibitör faktör, granülosit-koloni stimüle edici faktör, glikoprotein 130 (gp 130) ve diğer sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal homoloji gösterir. Bu nedenle sitokin benzeri madde olarak tanımlanır. Leptin etkisini özel reseptörler aracılığı ile gösterir. Leptin reseptörleri klas I sitokin reseptör ailesinden olup hipotalamus başta olmak üzere merkezi sinir sisteminde ve diğer dokularda bulunur. Bu reseptörlerin Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Re gibi 5 izoformu bulunmaktadır (12). Leptin reseptörleri ekstraselöler, transmembran ve intraselöler zincirden oluşur. Bunlardan ekstraselöler reseptör zinciri, soluble leptin reseptörü olarak bilinir ve bağlayıcı protein gibi görev yapar. Obez çocuklarda ob mRNA ve serum leptin düzeyleri yüksektir ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korelasyon gösterir. Leptin yüksekliği leptin direncine bağlıdır ve kilo kaybı ile normale döner.

Leptin organizmada besin alımının ve metabolik hızın ayarlanmasında önemli bir düzenleyicidir. Yağ dokusu hücrelerinden merkezi sinir sistemini enerji deposu hakkında bilgilendirmek üzere salınır. Yağ dokusu büyüklüğü oranında belirli bir plazma düzeyi oluşur ve vücut yağ kitlesi hakkında hipotalamusa bilgi verir. Leptin, adipoz dokudan, yağ miktarı ile orantılı biçimde salınıp (-) geri beslenme ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcamasını arttıran bir hormondur (5,12). Leptinin hipotalamusla ilişkisi arkuata nükleus (ARN) nöronlarında bulunan Ob-Rb reseptörleri aracılığıyla olur. Leptin eksikliğinde bu nöronlarda yapısal bozukluklar, nöronlarda küçölmeler ve DNA azalması saptanmıştır (9,12). Hipotalamusun 3. ventriköl yan duvarlarına komşu olan ARN nöronları leptin reseptörleri (Ob-Rb) bakımından zengin olup besin alımıyla ilgili ilk afferent periferik sinyalleri alan en önemli bölge olarak kabul edilir. Plazmadan beyin omurilik sıvısına geçen leptin (Ob-Ra aracılığı ile) ilk bu bölgedeki nöron reseptörleriyle etkileşir (8). Arkuata nükleusta gıda alımını hızlandırarak veya sınırlandırarak etki gösteren iki grup nöron bulunur. Hızlandıran nöronlar neuropeptit

Y (NPY) yaparlar ve beslenmeyi stimule ederler. Leptinin hipotalamustaki etkisi NPY' nin sentez ve salınımını inhibe ederek iştah azaltıcı tokluk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (9,13). Leptin, melanokortinler ve kortikotropin-releasing faktör NPY'yi süprese eder (14). Melanokortinler ve kortikotropin-releasing faktör, leptin tarafından uyarılır ve vücut yağ depolarının azalmasında etkili olur. Leptin, aynı zamanda, hipotalamusta TRH yapımını etkileyerek ön hipofizden TRH salınımını artırır ve böylece tiroid hormon salgılanması sağlayarak metabolik hız ve enerji harcanmasını da artırır (15).



Şekil-1. Leptinin Etki Mekanizması (16)

Tablo I: Leptin Reseptörleri

	EV	KULAR
<i>Ob-Ra</i>	Taşıyıcı?	Tüm dokular
<i>Ob-Rb</i>	Hücre içi sinyal	Hipotalamus, korteks, böbrek, adrenal
<i>Ob-Rc</i>	?	Testis, adipoz doku
<i>Ob-Rd</i>	?	Testis, adipoz doku
<i>Ob-Re</i>	Bağlanma proteini	Kan?
<i>Ob-Rf</i>	?	Karaciğer, dalak

2.1.3. Leptin Üretimi

Leptin esas olarak yağ hücrelerinden olmak üzere, plasenta ve mideden de salgılanır. İnsülin, yağ hücrelerinden salınan leptinin stimülatörüdür. Ancak stimülasyonun direk mi,

yağ hücre kitlesindeki artış ile mi olduğu bilinmemektedir (8). Plasental trofoblast hücreleri tarafından üretilen ve maternal dolaşıma verilen leptin, hamilelikte iştah ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Fakat, maternal leptin seviyeleri ile fetal büyüme arasında korelasyon görülmemiştir (15). Yakın zamanda mide fundus mukoza hücrelerinin de leptin kaynağı olduğu bulunmuştur. Yalnız bu kaynağın fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir. Beslenme ve kolesistokinin (CCK-8) uygulanması mide fundus epitelinin leptin içeriğinde hızlı bir düşüşe ve plazma leptin konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu sonuçlara göre gastrik leptinin, besin alımı ile aktive olan CCK aracılığı ile ortaya çıkan erken etkilerin oluşumuna katıldığı kanısına varılabilir (14).

2.1.4. Leptinin İşlevleri

Leptin vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen bir hormondur (4). Artan leptin düzeyi yağ oksidasyonuna yol açar ve adipoz doku kütlelerinde azalmaya neden olur, leptin yetersizliği ise yağ depolarında artış ile ilişkilidir (8). Tokluk faktörü olarak leptin gıda alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Bunun dışında leptinin seksüel gelişim, üreme, hematopoezis, immunité, gastrointestinal fonksiyon, sempatik aktivasyon ve iskelet sistemi üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Leptin seviyeleri periferik kanda diurnal ritim gösterir. Saat 8'de açlık seviyelerinde iken, gün ortasında %20 azalarak iştahı stimüle eder, gece saatlerinde ise %120 artış göstererek iştahı baskılar (17).

Serum leptin düzeylerini obezite, besin alımı, glukoz, insülin, kortizol, endotoksinler, sitokinler artırırken; ağırlık kaybı, açlık, insüline bağımlı diyabet, soğuğa maruz kalma, tiazoloidler azaltır. Leptinin toklukta arttığı, açlıkta azaldığı gösterilmiştir (19).

Leptin bir takım nöroendokrin mekanizmalarla etkilidir ve hipotalamik hipofizer aksı düzenler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptinin sadece gıda alımı ve enerji metabolizması üzerine değil, ayrıca pubertenin başlaması, büyüme gibi diğer hormonal düzenlemeler üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Leptin ile ilişkili en önemli hormon insülinidir. İnsülinin fare ve insan yağ hücrelerinde leptin üretimini in vitro olarak uyardığı gösterilmiştir. İnsanlarda akut hiperinsülineminin leptin düzeylerine etkisi gösterilemez

iken, uzun süreli hiperinsülinemide leptin düzeyleri artmıştır. Ağırlık kaybı, açlık ve aşırı beslenme sırasında insülin düzeylerindeki değişiklik leptin ile paralellik gösterir.

Leptinin intrauterin dönemdeki rolü çok iyi bilinmemekle birlikte yağ dokusunun oluşumu, hematopoez ve lenfopoez üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Yenidoğan kord ve serum leptini vücut kitle indeksi (VKİ) ile korele iken, İGF-1 ile ters orantılıdır (19,45).

Yenidoğan döneminde leptin düzeyleri kızlarda erkeklerden yüksek bulunur. Çocukluk ve erişkin döneminde de cinsiyet farklılığı göstererek kızlarda daha yüksektir. Bu, vücut yağ dağılımının cinsiyete göre farklı olmasına ve erkeklerde yüksek olan testosteronun leptin sentezini inhibe etmesine bağlanmıştır (25). Derialtı yağ dokusu visseral yağ dokusuna göre daha fazla mRNA içerir ve bu nedenle 2-3 kat daha fazla leptin sentezler. Visseral yağ/subkutan yağ oranı kızlarda erkeklere göre daha düşüktür (19).

Çocukluk döneminde leptinin en önemli etkilerinden biri puberte başlangıcı üzerinedir. Leptin hipotalamik GnRH salınımını uyararak pubertenin başlamasında etkili olur. Leptin salgılanmasının gece daha yüksek düzeylerde olması puberte başlangıcında gece olan GnRH salgılanmasından leptinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (25). Hipogonadizm vakalarında da leptin düşüklüğü gösterilmiştir. Orta derecede şişman çocuklarda puberte başlangıcının daha erken olması da muhtemelen leptin seviyesi ile ilgilidir (44).

Leptinin büyüme hormonu (BH) salınımına etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu lipoliz ve total enerji tüketiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Büyüme hormonu tedavisinin vücut ağırlığını azaltarak dolaylı bir şekilde leptin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Büyüme hormonu kullanımının leptin üzerine kısa dönemde uyarıcı, uzun dönemde ise baskılayıcı etkisi vardır (8). İnsanlarda açlıkta BH ve İGF-1 düzeyleri üzerine leptinin rolü olup olmadığı tartışmalıdır. Hayvan çalışmalarında leptinin hipotalamik somatostatin üzerine baskılayıcı etkiyle BH salınımını arttırdığı gösterilmiştir (31).

Aortik ve umbilikal endotel hücreleriyle yapılan bazı çalışmalarda leptinin ob-Rb reseptörü aracılığı ile anjiyogenetik etki gösterdiği görülmüştür (8).

Plazma leptini yüksek olan obezlerde sempatik aktivite artışı ve buna bağlı vazokonstriksiyon ve renin anjiyotensin sisteminin stimülasyonu ile hipertansiyon görülür (3). Bu etki daha çok sistolik kan basıncı üzerinedir.

Özet olarak leptinin;

- a- Beslenme davranışının düzenlenmesinde,
- b- Metabolizma hızının ayarlanmasında,
- c- Otonom sinir sistemi aktivitesinin düzenlenmesinde,
- d- Termoregülasyonun sağlanmasında,
- e- Sempatik aktivite artışında,
- f- Üreme ve hematopoezde,
- g- Anjiyogeneziste,
- h- Büyüme ve gelişmede rolü vardır.

2.1.5. Leptin - İnsülin İlişkisi

Leptinin besin kısıtlaması süresince enerjiyi koruma, aşırı besin alımı süresince obeziteyi önleme mekanizmasındaki rolü gösterildikten sonra insülin ile leptin arasında da bir ilişki olabileceği ortaya atılmıştır (36).

Leptin, insülin salgılanmasını baskılamak üzere pankreatik beta hücrelerindeki reseptörlere direk olarak etki eder (38). Beta hücrelerinde ATP sensitiv potasyum kanalını aktive eder ve bu hücrelerde hiperpolarizasyona neden olarak insülin salgılanması için gerekli depolarizasyonu önler (18). Fare pankreas adacıklarında leptin tarafından insülin salgısının baskılandığı ve insülin düzeyindeki azalmanın da leptin üretiminde stimülasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu ilişkiden yola çıkılarak adipoinsülin aksın varlığı düşünülmüştür (17).

İnsanlarda insülinin akut olarak, leptin sekresyonunu stimüle etmediği kesindir. Çünkü, yemek yenilmesi ile oluşan hiperinsülinemi veya ekzojen insülin verilmesi ile leptin düzeyleri değişmemektedir. Bununla beraber kronik insülin uygulananın, ob mRNA ekspresyonunda ve leptin sekresyonunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir (39).

“İnsülin uyarısıyla leptin” salınımı; insülinin adipozitler üzerine, lipoliz inhibisyonu ve glukoz transportu gibi klasik metabolik etkilerinden çok tropik etkisinden dolayıdır. Yapılan çalışmalar; insülinin ob mRNA’ sının önemli bir regülatörü olduğunu düşündürmesine rağmen, insülinin lipid metabolizmasını primer olarak mı yoksa sekonder olarak mı etkilediği bilinmemektedir. İnsülin yağ hücrelerinde trigliserit depolamakta ve bu şekilde leptin sekresyonunu uyarabilmektedir (37). Yine yapılan diğer bir çalışmada; enerji kısıtlamasına leptin cevabının ve insülin ile leptin arasındaki ilişkinin, diyetteki yağ asidi kompozisyonuna bağımlı olduğu rapor edilmiştir (28). Leptin, NPY salgılanmasını ve etkisini baskılayarak besin alımını azaltır ve buna sekonder olarak insülin seviyesi düşer. Düşük insülin seviyesi leptin seviyesini azaltır. Bu durum klasik negatif geri beslenmenin bir örneğidir (40).

Obezite ve uzun süreli plazma leptin seviyesi artışı durumunda pankreatik beta hücrelerinin duyarlılığını kaybettiği ve adipoinsülin aksın disregülasyona uğradığı, bunun kronik hiperinsülinemi ile sonuçlandığı görülür (36). Leptin yokluğunda obezite ve tip-II diabetes mellitus geliştiği bilinmektedir. Leptinin insüline direnç gelişiminde rolü vardır (19).

2.2. DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

2.2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Gestasyonun erken dönemlerinde (gebeliğin 18-50. günleri arasında) olan herhangi bir zararlı etken kardiyovasküler sistemin gelişiminde patolojiye yol açabilir. Doğumsal kalp hastalıkları (DKH) canlı doğumlarda % 0.5-0.8 oranında ortaya çıkar (20).

Doğumsal kalp hastalıklarının etyolojisi henüz tam bilinmemekle birlikte % 90’ının oluşumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu, multifaktöriyel olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Vakaların % 3-5’i ailevi veya kalıtsal sendromların (Noonan, Holt-Oram, Ellis van Creveld, Marfan Sendromu, tüberoskleroz) bir parçası olarak, %5’i kromozom anomalileri (trizomi 21,18,13, Turner Sendromu) ile birlikte ortaya çıkar. Vakaların %2-3’ünde ise konjenital rubella gibi infeksiyonlar, bazı hormonlar ve

antikonvulzif ilaçlar, iyonize radyasyon gibi teratojenler ile annede diyabet, annenin alkol, sigara kullanımı gibi konjenital kalp anomalisine yol açabileceği varsayılan çevresel etkenler sorumludur (20,21).

2.2.2. Doğumsal Kalp Hastalıklarının Sınıflaması

Doğumsal kalp hastalıkları genel olarak siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki başlıkta incelenir (20,22) :

1. Asiyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları:

- a. **Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalıkları:** Sol-sağ şant miktarı kalp kateterizasyonu sırasında pulmoner kan akımının (Qp) sistemik kan akımına (Qs) oranıyla hesaplanır. Atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ve patent duktus arteriosus (PDA) bu grupta yer alır.
- b. **Obstrüktif tip lezyonlar:** Bu lezyonların şiddetini göstermede, darlığın ağırlığına bağlı olan basınç gradienti önemlidir. Pulmoner stenoz, aort stenozu ve aort koarktasyonu ile daha az sıklıkta görülen triküspit stenoz, mitral stenoz obstrüktif tip lezyonlardandır.

2. Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları:

- a. **Pulmoner kan akımı düşük olanlar:** Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspit atrezisi, çift çıkımlı sağ ventrikül ve total pulmoner venöz dönüş anomali (obstrüksiyonla birlikte) bu gruptadır.
- b. **Pulmoner kan akımı yüksek olanlar:** Büyük arter transpozisyonu, tek ventrikül, trunkus arteriosus, total pulmoner venöz dönüş anomali (obstrüksiyonsuz tip) bu grupta yer alır.

Çalışmamızdaki hastalar sol-sağ şanlı kalp hastalığı olanlardan oluştuğu için sadece bu grup ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.2.3. Sol-Sağ Şanlı Doğumsal Kalp Hastalıkları:

1-Ventriküler Septal Defekt (VSD)

Tüm DKH'nın %25-30'unu oluşturan ve en sık görülen tipidir. VSD'ler perimembranöz defektler ve müküler defektler olmak üzere ikiye ayrılır. Perimembranöz defektler

perimembranöz inlet, perimembranöz trabeküler (basit tip), perimembranöz outlet olmak üzere üç tiptir. Bazı perimembranöz inlet defektlerde atrial ve ventriküler septum aynı eksen üzerinde değildir. Bunlara malalignment VSD denir. Müsküler defektler ise inlet, trabeküler ve outlet olmak üzere üç grupta toplanır (20,22).

VSD'de klinik bulgular defektin büyüklüğüne, pulmoner kan akımına ve pulmoner arter basıncına bağlıdır. Geniş defektlerde pulmoner kan akımının artmasıyla birlikte pulmoner hipertansiyon, dispne, beslenme sorunları, tekrarlayan akciğer sorunları, büyüme geriliği ve kalp yetmezliği erken dönemde ortaya çıkar (20,22).

Hemodinamik olarak küçük defektlerde pulmoner basınç ve akciğer damar yatağı normaldir. Pulmoner debi / sistemik debi (Q_p / Q_s) oranı 2' den küçüktür ve sol-sağ şant azdır. Geniş defektlerde pulmoner akım ve pulmoner basınç belirgin artmış, ancak pulmoner damar direnci normal ya da hafif arttığından sol-sağ şant fazla miktardadır. Eisenmenger sendromu oluştuğunda ise pulmoner damar direnci ve pulmoner arter basıncı çok artmış, akım sağ-sol veya iki yönlü olmuştur (22).

Ameliyat her yaşta yapılabilir ancak koşullar uygunsa iki yaşından sonraya ertelenmelidir. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyon varlığında, aort yetmezliği geliştiğinde ve Q_p / Q_s 2 veya daha yüksek değerde olduğunda iki yaşın altında da cerrahi endikasyon vardır (23).

2-Atrial Septal Defekt (ASD)

Doğumsal kalp hastalıkları arasında % 3-5 sıklık oranıyla üçüncü sırada yer alır. Ostium primum, ostium sekundum ve sinüs venosus olmak üzere üç tipi vardır. Ostium sekundum ASD tüm ASD'lerin %50-70'ini oluşturur.

Çocukluk döneminde genellikle asemptomatik olan hastalar çoğunlukla üfürüm nedeniyle tanı alırlar. Ancak ileri yaşlarda sol-sağ şanta, sağ ventrikül volüm yükünde ve pulmoner kan akımında artışa neden olarak konjestif kalp yetmezliğine ve pulmoner hipertansiyona yol açar (20,22).

Üç aydan önce tanı alan ve 3 mm altındaki ASD'lerin 1.5 yaşında spontan kapanma olasılığının %100 olduğu, çapı 8 mm'nin üzerindeki ASD'lerin ise nadiren kapandığı

saptanmıştır. Olguların pek çoğunda spontan kapanma olabileceğinden cerrahi 3-4 yaşına kadar geciktirilebilir (23).

3-Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Tüm doğumsal kalp anomalileri içinde sıklığı % 5-10'dur. Duktus arteriosus ana pulmoner arterin bifurkasyona yakın distal kısmını, subklaviyen arterin hemen distalinde inen aortaya bağlar.

Duktus arteriosus açıklığı, aortadan pulmoner artere doğru soldan sağa şanta neden olur. Buna bağlı olarak sol atrium ve sol ventrikülde büyüme, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği gelişir. Geniş bir PDA; büyüme geriliğine, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına, bakteriyel endoarterite ve kalp yetmezliğine neden olur. Bu semptomların varlığı cerrahi tedavi endikasyonudur. Bu durumlar dışında 1-2 yaş arası elektif olarak duktus kapatılmalıdır (23).

2.3. MALNÜTRİSYON

2.3.1. Malnütrisyonun Tanımı

Malnütrisyon bir veya daha fazla besinin vücut dengesini bozacak şekilde yetersiz veya fazla alınması durumunda ortaya çıkan kliniko-patolojik bir tablodur (20). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre protein-enerji malnütrisyonu (PEM) herbirinin eksiklik dereceleri değişebilmekle birlikte gerek proteinden, gerekse kaloriden fakir bir beslenme biçimi sonucu oluşan, en fazla sütçocukları ile küçük çocuklarda görülen, sık olarak enfeksiyonların da eşlik ettiği bir patolojik semptomlar grubudur (20)

2.3.2. Malnütrisyonun Sınıflandırılması

Gomez Sınıflaması: Çocuğun vücut ağırlığı, aynı yaşta sağlıklı ve büyümesi normal olan bir çocuğun vücut ağırlığı ile karşılaştırılır (20).

Yaşa göre ağırlık (%) = $[\text{Çocuğun ağırlığı} / \text{Aynı yaşta sağlıklı çocuğun ağırlığı}] \times 100$

Buna göre;

- %90-110 : Beslenme durumu normal.
%75-89 : 1. derece (hafif) malnütrisyon.
%60-74 : 2. derece (orta) malnütrisyon.
%<60 : 3. derece (ağır) malnütrisyon.

Wellcome Sınıflaması: Yaşıa göre beklenen ağırlık (yaşına uyan 50. persentildeki ağırlık) esas alınmıştır. Ödemin bulunup bulunmamasına göre malnütrisyonun tipi belirlenir. Eğer ağırlık beklenenin %60-80'i ve ödem varsa kwashiorkor, ödem yoksa beslenme yetersizliği olarak tanımlanır. Ağırlık beklenenin %60'ından az ve ödem varsa marasmik-kwashiorkor, ödem yoksa marasmus tanımına uyar (26).

Waterlaw Sınıflaması: Yaşıa göre boy ve boya göre ağırlık kriterleri kullanılan bu sınıflama ile malnütrisyonun süresi belirlenir.

Çocuğun tartısı, aynı boydaki sağlıklı, büyümesi normal olan bir çocuğun ağırlığı ile karşılaştırılarak boya göre ağırlık hesaplanır. Boya göre vücut ağırlığı idealin % 90'ının üzerinde olanlar normal, % 80-90'ı arasında olanlar hafif malnütre, % 70-80'i arasında olanlar orta derecede malnütre, %70'in altında olanlar ağır malnütre olarak değerlendirilir. Yaşıa göre boyu standardın % 95'inin altında olanlarda kronik malnütrisyonundan bahsedilir.

Boya göre ağırlık kriteri standardın % 90'ının altında olanlarda ise akut malnütrisyon bulunduğu söylenir.

Her iki değerin kesim noktasının altında bulunanlarda hem kronik malnütrisyonun varlığından, hem de buna yakın bir dönemde akut malnütrisyonun eklendiğinden bahsedilir (26).

2.3.3.Malnütrisyonunda Tanı Yöntemleri

Malnütrisyonu belirlemede izlenecek yöntem, alınan diyetin monitörizasyonu, enerji ihtiyacının belirlenmesi, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi şeklinde olmalıdır (33,47).

1. Diyet Monitörizasyonu: Diyet öykülerinden hastanın günlük aldığı kalori, protein ve diğer nütrisyonel elementlerin ortalama değerleri hesaplanır. Bu değerler yaşıa göre alınması gereken ortalama standart değerlerle karşılaştırılır (48).

2. **Enerji Kaybının Hesaplanması:** Kullanılan yöntemler oldukça pahalı ve zordur (48).

3. **Antropometrik Ölçümler:**

- Vücut ağırlığı: Yaşa ve cinsiyete göre normal değerlere bakılır. Yaşa göre ağırlık hem o andaki hem de geçmiş dönemdeki beslenme durumunu gösterir (48).
- Boy uzunluğu: Yaşa ve cinsiyete uygun ortalama boy uzunluğu ile karşılaştırılır (48).
- Deri kıvrım kalınlığı ölçümü: Deri altı yağ dokusunu değerlendirmede kullanılır. 'Skinfold caliper' adlı bir aletle ölçülür. Standardın %90'ının altında olması malnütrisyonu, %110'unun üstünde olması fazla kiloyu gösterir (49).
- Kol çevresi ölçümü: Kas kitlesi hakkında bilgi verir. Yorum için yaşlara göre düzenlenmiş standart tablolar kullanılır (49).

4. **Biyokimyasal Değerlendirme:**

a. **Serum proteinlerinin ölçümü:**

- Albumin: Proteinle ilgili beslenme durumunu yansıtır. Yarılanma ömrü uzun (18-20 saat) ve vücut depoları fazla olduğundan erken dönemdeki malnütrisyon hakkında bilgi vermez (47,49)
- Prealbumin: Yarılanma ömrü 2 gündür. Akut malnütrisyonda önemlidir ancak kalori ve proteine çok hızlı cevap verir ve iyileşmeyi yansıtmaz (47).
- Transferrin: Yarılanma ömrü 8-9 gündür. Demirin major taşıyıcı proteindir. Demir eksikliğinde sentezi artar (47, 49)

Serum proteinlerinin enfeksiyon, inflamasyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi etmenlerden etkilenmeleri nedeniyle malnütrisyonu tam olarak yansıtacak ideal protein bulunamamıştır (47).

b. **Eser elementler ve vitamin düzeyleri:**

Büyüme ile ilişkisi en iyi tanımlanan eser element çinko (Zn)'dur. Çinkonun protein sentezinde ve kas gelişiminde önemli yeri olduğu, büyüme faktörleriyle yakın ilişkide olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (50).

Malnütrisyonda tüm eser element ve vitamin düzeylerinde azalma olmakla birlikte, birçok faktörden etkilenmeleri nedeniyle rutinde kullanılmazlar (50).

2.4. DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINDA MALNÜTRİSYON

Beslenme bozukluğu olan hastalarda, enerji kısıtlanmış diyetlerde, anoreksia nervosada ve kardiyak kaşekside kalp büyüklüğünde azalma ve miyokardiyal atrofi saptanmıştır. Açlıkta miyokardiyal kitlenin azalması yanında, kardiyak debi de azalır (24).

Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda büyüme-gelişme geriliği oranının yüksek oluşu uzun yıllardır bilinmektedir. Çocuk ne kadar küçükse etkilenme o kadar fazla olur.

Son yıllarda DKH'nın tanı ve tedavisinde sağlanan gelişmeler ile hastaların yaşam sürelerinde belirgin uzama sağlanmıştır. Mortalite ve morbiditeye etkisi nedeni ile malnütrisyonun tanı ve tedavisi daha da önem kazanmıştır. Bu hastalarda vücut direncinde azalma nedeniyle infeksiyonlara karşı duyarlılık artmakta ve tedavinin başarısını etkilemektedir.

Konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyonu, sol-sağ şantı ve siyanotik kalp hastalığı olan olgular belirgin büyüme geriliği gösterirler. Asiyantotik doğumsal kalp hastalığı olan olgularda daha çok ağırlıkta; siyanotik doğumsal kalp hastalığı olanlarda ise boyda veya hem boy hem ağırlıkta gerilik saptanmıştır (2).

2.4.1. Doğumsal Kalp Hastalıklarında Malnütrisyon Neden Olan Faktörler

1- Prenatal faktörler: Malnütrisyon neden olan prenatal faktörler; düşük doğum ağırlığı, viral infeksiyonlar, hemodinamik defekt ve kromozom anomalilerini içerir. DKH olan yenidoğanlarda intrauterin büyüme geriliği, ekstrakardiyak anomaliler ve prematürite riski yüksektir (2,26). Bununla beraber beslenme ve büyüme ile ilgili sorunlar hayatın erken evresinde belirlemeye başlar.

2- Hipermetabolizma: DKH bulunan çocuklarda metabolizma hızının artmış olması büyüme geriliğinin diğer bir nedenidir. Metabolik hızın artması, artmış oksijen tüketimine, azalmış vücut yağ deposuna, sık enfeksiyon ataklarının varlığına, bazal vücut ısısının artışına bağlıdır. DKH' lı çocuklarda normal büyümeyi yakalamak için normal çocuklara göre %50 daha fazla kalori vermek gerekir (27).

3- Kardiyak anomalinin tipi: Kardiyak anomalinin tipine göre büyüme geriliği farklı şekillerde ortaya çıkar. Siyanotik lezyonlarda (Fallot tetralojisi, büyük arter

transpozisyonu) genellikle boy ve ağırlık birlikte azalmıştır. Geniş sol-sağ şanlı lezyonlarda ise (PDA, VSD, ASD) erken dönemde ağırlık boya göre daha fazla etkilenmiştir. Sol-sağ şanlı çocuklarda kilo alımı siyanotik olanlara oranla daha azdır (26). Bunun pulmoner hipertansiyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür (26). Ayrıca sol-sağ şanta bağlı kalp yetmezliği gelişmesi durumunda oluşacak hemodinamik değişiklikler de beslenme durumunu etkiler. Aort koarktasyonu, pulmoner stenoz gibi obstrüktif lezyonlarda boy ağırlıktan daha çok etkilense de, bu çocukların lineer büyümeleri daha az geri kalır (26,28).

DKH'nın ağırlığı ile büyüme geriliğinin derecesi arasında direk bir ilişki gösterilememiştir. Bunun daha çok hemodinamik etkilenmeye bağlı olduğu belirtilmiştir. Başarılı cerrahi sonrası boy ve kiloda artışın gösterilmesi de bu bilgiyi desteklemiştir (29). Ayrıca büyüme geriliği ve anormal hemodinami arasındaki ilişkinin yetersiz kalori alımına bağlı olduğu üzerinde durulmuş, ancak bu kesinlik kazanmamıştır (51).

Geniş sol-sağ şanlı (geniş VSD), kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu olan olgular genellikle ciddi büyüme geriliği gösterirler.

4- **Nütrisyonel faktörler:** DKH'lı çocuklarda yetersiz besin alımı, artmış enerji tüketimi ve intestinal malabsorbsiyon büyüme geriliği gelişiminde rol oynar.

Sıklıkla dispneye ve takipneye bağlı olarak besin alımı azalmıştır. Özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda artan sıvı ve sodyum yükü yetmezliği artırarak yetersiz beslenmeye ve metabolik tüketimde artışa neden olur. Hepatomegali veya asit varlığında basıya bağlı mide boşalmasında gecikme ve intestinal motilitede bozulma görülmektedir (29).

Büyüme geriliği olan DKH'lı çocuklarda bazal metabolizma hızı yüksek bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda enerji tüketiminin %5-10'u bazal metabolizmaya bağlı iken, DKH'lı olanlarda bu oran %25-30'a çıkmaktadır (29).

Ayrıca siyanotik DKH olan çocuklar kronik hipoksiye bağlı iştahsızdır (29,30).

5- **Metabolik faktörler:** Malabsorbsiyon, DKH'lı çocuklarda malnütrisyonun önemli nedenlerinden biridir. Ancak, büyüme geriliği ve malabsorbsiyon arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. İntestinal mukoza anormallikleri, pankreatik yetersizlik veya anormal safra asidi sekresyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (20,30).

DKH'lı çocuklarda artmış enerji gereksinimi nedeniyle kullanılan yüksek enerji içerikli mamalar ve asit veya hepatomegaliye bağlı bası, mide boşalmasını geciktirerek reflü oluşmasına neden olur. Reflü de tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarak büyüme geriliğine neden olur.

Konjenital kalp hastalıklarına sıklıkla diğer sistem anomalileri eşlik eder. Bu hastalarda görülebilen kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, renal ve gastrointestinal sistem bozuklukları malnütrisyon için etyolojik faktör olarak sayılabilir. Özellikle duodenal atrezi veya stenoz, sol-sağ şanlı (VSD, PDA, Atriyoventriküler kanal defekti) vakalarla, omfalosel ise VSD, Fallot tetralojisi ve çift çıkımlı sağ ventrikül ile birliktelik gösterir (30).

DKH'lı çocuklarda kullanılan ilaçlar da büyümeyi etkiler. Digoksinin iştah kesici etkisiyle, diüretiklerin ise potasyum ve çinko eksikliğine neden olarak büyüme üzerine etkili olduğu düşünülmüştür (26,30).

Özet olarak DKH'da görülen büyüme geriliğinin etyolojisinde birçok faktör öne sürülse de ister yetersiz alım, ister yetersiz kullanım ve artmış ihtiyaç olsun sonuçta hepsinde öne sürülen temel etkenin beslenme yetersizliği olduğu görülmektedir.

2.5. KARDİYAK KAŞEKSI

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda malnütrisyon eğilimle birlikte miyokardiyal atrofi görülebilir. Bu fenomen Pittman ve Cohen terminolojisi ile "kardiyak kaşeksi" olarak tanımlanır (5).

Ağır kalp hastalığı, artmış ihtiyacı karşılamak için kardiyak kitlede artışa neden olur. Sağ kalp yetmezliğine bağlı artmış venöz basınç, hepatik ve gastrointestinal sistem konjesyonuna neden olarak anoreksi ve malabsorbsiyon geliştirir. Splanknik konjesyon, dispepsi, malabsorbsiyon ve protein kaybettirici enteropatiye yol açar. Artmış renal venöz basınç ise, renal protein kaybına neden olmaktadır (29) .

Kardiyak kaşeksi, kilo kaybı, nörohumoral aktivasyon ve yüksek tümör nekroz faktör (TNF) seviyeleri ile karakterizedir (69). Fas seviyeleri kardiyak kaşekside yüksektir ve TNF seviyeleri ile korelasyon gösterir. Fas, TNF reseptör ligandı veya anti-Fas antikoru ile çapraz reaksiyon yaparak indükler (69).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bölümü'ne Ocak 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran, yaşları 3 ay-2 yaş arasında olan, sol-sağ şanlı ve kalp kateterizasyonu planlanan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 14'ü erkek, 26'sı kızdı. Yaşları ortalama 12.4 ± 7.9 ay idi. Hastaların tanıları tablo-1 de görülmektedir.

Kalıtsal veya kromozomal hastalığı ve dismorfik özelliği bulunan, akut enfeksiyonu olan, düşük doğum ağırlığında doğan veya prematüre doğum öyküsü bulunan, konjenital kalp hastalığı dışında herhangi bir kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 1 Hastaların Tanıları

Tanı	n	%
Ventriküler septal defekt	20	50
Atrial septal defekt	5	12.5
Patent duktus arteriosus	6	15
Diğer*	9	22.5

*Diğer: ASD, VSD veya PDA'nın çeşitli şekillerde birlikte bulunduğu durumlar.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Hastaların başvuru sırasındaki ağırlığı, boyu ve baş çevreleri tek bir hekim tarafından ölçüldü, doğum ağırlıkları kaydedildi. Vücut ağırlığı ölçümü, 12 ayın altındaki çocuklarda bebek tartısı, daha büyüklerde baskül kullanılarak gerçekleştirildi. Boy ölçümü çocuklar yatar durumda iken baş-ayak tahtası ile yapıldı. Baş çevreleri ise esnek olmayan bir mezür yardımıyla, oksipital kemiğin en çıkıntılı noktası (protuberansiya oksipitalis eksterne),

kulaklar ve kaşların üzerinden geçecek şekilde ölçüldü. Ağırlık, boy, baş çevresi persentilleri Hamill ve ark'nın persentil çizelgelerine göre belirlendi (33).

Hastaların yaşa göre ağırlık ve relatif ağırlık (boya göre ağırlık) değerleri eş kronolojik yaş 50. persentil değerlerine göre hesaplandı (34). Ayrıca yaşa ve cinse göre normal dağılım formülünden ağırlık ve boy standart deviasyon skorları (sds) belirlendi (73). Aşağıdaki formül kullanılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı.

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Ağırlık(kg)} / \text{Boy}^2(\text{m}^2)$$

3.3. Malnütrisyonun Değerlendirilmesi

Hastaların malnütrisyon derecesi, hazırlanmış standart cetveller yardımı ile boya göre ağırlık oranı (Waterlaw sınıflaması) kullanılarak değerlendirildi. Buna göre hastalar malnütrisyonu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ve malnütrisyonu olanlar da hafif, orta, ciddi olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Boya göre vücut ağırlığı idealin % 90'ının üzerinde olanlar normal, %80-90 arasında olanlar hafif, %70-80 arasında olanlar orta, % 70' in altında olanlar ciddi malnütre olarak değerlendirildi (20).

Boya göre vücut ağırlığı standardın %80'inin altında olanlar grup-1, %80 ve üzerinde olanlar grup-2 olarak tanımlandı.

3.4. Ekokardiyografik İncelemeler

Hastalara ilk muayeneleri sırasında 2-boyutlu, M-Mode, renkli Doppler ve CW Doppler ile ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik incelemelerde Acuson Sequoia C-256 ekokardiyografi cihazı kullanıldı.

M-mode ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüde sol ventrikül diastol sonu çapı, arka duvar ve septum diastolik kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül kütlesi (SVK), sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) ve relatif duvar kalınlığı (RDK) bu ekokardiyografi bulgularına göre hesaplandı.

Sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül kütle indeksi aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı (74,75):

$$SVK = 0,8 [1,04 (\dot{I}VSd + LVED + LVPWd)^3 - LVED^3] + 0,6 \text{ (gr)}$$

$$SVK\dot{I} = SVK / \text{boy}^{2,7} \text{ (gr/m}^{2,7}\text{)}$$

Sol ventrikül kütlesi yaşa göre ve boya göre değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin yaştan ve boydan en az etkilenmesi için SVK'nın boyun 2.7 üssü'ne göre düzeltilmiş halinin kullanılması tercih edilmektedir (75,76).

Sol ventrikül hipertrofisini değerlendirmede sol ventrikül kütlesi ve relatif duvar kalınlığı kullanılmaktadır.

Relatif duvar kalınlığı da daha önce yayınlanmış yöntemlerle hesaplandı (76):

$$RDK = \dot{I}VSd + LVPWd / LVED$$

($\dot{I}VSd$: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı. LVED: Sol ventrikül diyastol sonu çapı. LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı.)

Relatif duvar kalınlığı 0.41'in üzerinde ise artmış kabul edilmektedir (84).

3.5. Kardiyak Kateterizasyon Bulguları

Hastalara 8 saatlik açlık sonrası, aynı ekip tarafından kalp kateterizasyonu yapıldı. Kateterizasyon sırasında anestezi amaçlı ketamin-HCl ve midazolam kullanıldı.

Aortadan alınan kan örneklerindeki oksijen saturasyonu, oksimetrik çalışmada hesaplanan Qp/Qs oranları ve pulmoner arter basınçları kaydedildi.

3.6. Çalışmaya Dahil Edilen Laboratuvar Parametreleri

Biyokimyasal parametreler için 8 saat açlığı takiben periferik kan örnekleri alındı. Kan sayımı Coulter STKS hücre analizatörü ile ölçüldü. İnsülin ELİSA (enzyme-linked immunosorbant assay) yöntemi kullanılarak, glukoz ise Roche-Moduler otoanalizatörde biyokimyasal yöntemlerle çalışıldı.

Serum leptin düzeylerinin çalışılması için kan örneklerinin serumları ayrılarak -70°C de saklandı.

3.7. Serum Leptin Düzeyinin Ölçümü

Serum leptin düzeyleri immunoenzimatik yöntemle (ELİSA) kantitatif olarak BioSource (BioSource Europe S.A. rue de l'Industrie 8 B-1400 Nivelles Belgium) aletinde çalışıldı. Leptine spesifik monoklonal antikor ile kaplı plat'e hasta serumları pipetlendikten sonra biyotinlenmiş ikinci bir monoklonal antikor eklendi. Birinci inkübasyon esnasında leptin antijenleri plate içindeki immobilize antikora ve solusyondaki biyotinlenmiş antikora bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan antikorlar temizlendikten sonra Streptavidin-Peroksidaz enzimi eklendi. İkinci inkübasyon ve bağlanmayan enzimin temizlenmesinden sonra kromojen solusyonu eklenerek renkli bileşik oluşturuldu. Örnekler 450 nanometrede Reader 530 aletinde okutuldu. Her serum örneğinin iki kez kontrolü yapılarak ortalamaları alındı.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmede "SPSS 11.5 for Windows" ticari yazılım programı kullanıldı. Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Değişkenler arasında korelasyon olup olmadığı ve korelasyonun derecesi Spearman nonparametrik bağıntı analizi kullanılarak yapıldı. Sınıflanmış veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma kullanıldı. P değerinin 0,05'ten daha küçük olması istatistiksel önemlilik sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Kardiyolojik Tanıları

Çalışmaya sol-sağ şanlı toplam 40 hasta alındı. 20'si VSD (%50.0), 5'i ASD (%12.5), 6'sı PDA (%15) tanıları almıştı. 9'u (%22.5) bu bozuklukların çeşitli şekillerde bir arada bulunduğu hastalardı. Hastaların 14'ü erkek (%35.0), 26'sı kız (%65.0) ve genel yaş ortalaması 12.4 ± 7.9 ay (3-24 ay) idi. Hastaların 16'sında (%40) başvuru sırasında kalp yetmezliği bulguları vardı.

4.2. Hastaların Malnütrisyon Varlığına Göre Sınıflaması

Malnütrisyon derecelerine göre sınıflama yapıldığında, malnütrisyonu olmayan (boya göre vücut ağırlığı idealin % 90'ından fazla) 9 (%22.5), hafif malnütrisyonu olan (boya göre vücut ağırlığı idealin % 80-90'ı) 7 (%17.5), orta derece malnütrisyonlu (boya göre vücut ağırlığı idealin % 70-80'i) 15 (%37.5) ve ağır malnütrisyonu olan (boya göre vücut ağırlığı idealin %70'inin altında) 9 (%22.5) hasta bulunduğu görüldü. Bu sınıflamaya göre çalışmaya alınan hastaların 31'i (%77.5) malnütrisyonlu iken, 9'unda (%22.5) malnütrisyon bulunmuyordu. Malnütrisyonu olan grubun yaş ortalaması 10.6 ± 7.5 ay iken, malnütrisyonu olmayan grubun yaş ortalaması 18.6 ± 6.1 ay idi. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Hastaların doğum ağırlıkları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1' de görülmektedir.

4.2.1. Malnütrisyon Durumuna Göre Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değerler

Malnütrisyonu olan grupta serum leptin düzeyi 2.2 ± 1.1 ng/ml, malnütrisyonu olmayan grupta 3.0 ± 0.5 ng/ml bulundu. Malnütrisyonu olan hastalarda serum leptin düzeyi düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$).

İnsülin düzeyi malnütrisyonu olan grupta anlamlı derecede düşük bulunurken, glukoz/insülin oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında hemoglobin değeri açısından fark görülmedi ($p>0.05$).

Malnütrisyon durumuna göre laboratuvar değerleri tablo 4.2.' de görülmektedir.

4.2.2. Malnütrisyon Durumuna Göre Kardiyak Değerlendirme

Malnütrisyonu olan grupta kalp yetmezliğinin daha fazla oranda bulunduğu görüldü ($p<0.05$). Pulmoner arter basıncı da malnütrisyonlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Gruplar arasında akımlar oranı, sol ventrikül kütle indeksi, relatif duvar kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak SVKİ ve RDK'nın her iki grupta normal sınırların üzerinde olduğu görüldü (84).

Hastaların kardiyak özellikleri tablo 4.3'te görülmektedir.

4.3.Hastaların İdeal Ağırlıklarının Yüzdesine Göre Gruplandırılması

Malnütrisyonu olmayan hasta sayısının az olması nedeniyle boya göre vücut ağırlığı Waterlaw sınıflamasına göre standardın %80'in altında olan hastalar Grup-1, % 80'i ve üzerinde olanlar Grup-2 olarak tanımlandı ve istatistiksel karşılaştırmalar tekrarlandı. Buna göre Grup-1'de 24, Grup-2'de 16 hasta bulunuyordu ve yaş ortalamaları sırasıyla 10.6 ± 7.1 ve 15.1 ± 8.5 ay idi. İki grup arasında yaş dağılımı, cins, doğum ağırlığı yönünden anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Kalp hastalığının tipi açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve tanıları Tablo 4.4'de görülmektedir.

4.3.1. Grup-1 ve Grup-2' nin Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değerleri

Her iki grubun laboratuvar sonuçlarına bakıldığında, hemoglobin, glukoz ve glukoz / insülin oranları arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), serum leptin ve insülin düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Hastaların laboratuvar özellikleri tablo 4.5'de görülmektedir.

4.3.2. Grup-1 ve Grup-2'nin Kardiyak Değerlendirmesi

Hastalarda kalp yetmezliği yönünden gruplar arasında fark görölmüyordu ($p>0.05$). Ekokardiyografi bulgularına göre hesaplanan sol ventrikül kütle indeksleri ve relatif duvar kalınlıkları her iki grupta normale göre yüksek ve aralarındaki fark da anlamlı değildi ($p>0.05$). Kateterizasyon ile saptanan pulmoner arter basınçları, oksijen saturasyonları ve akımlar oranı (Q_p/Q_s) da farklı bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların kardiyak bulguları tablo 4.6'da görölmektedir.

4.4. Kalp Yetmezliği Varlığının Değerlendirilmesi

Hastalar kalp yetmezliği varlığına göre değerlendirildiğinde 16'sında (%40.0) başvuru sırasında kalp yetmezliği saptanırken, 24'ünde (%60.0) yetmezlik bulgularının olmadığı göröldü. Kalp yetmezliği olanların yaşı ortalaması 10.3 ± 7.4 ay iken, kalp yetmezliği olmayanların yaşı ortalaması 13.7 ± 8.1 ay idi. Yaşı dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Kalp yetmezliği olan çocuklarda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, boya göre vücut ağırlığı diğer çocuklara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Kardiyak değerlendirme yapıldığında, ortalama pulmoner arter basıncının kalp yetmezliği olan hastalarda 39.8 ± 17.2 mmHg, yetmezliği olmayanlarda 23.5 ± 10.2 mmHg olduğu göröldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.05$). Kalp yetmezliği olanlarda sol ventrikül kütle indeksi değeri anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). İki grup arasında aortik oksijen saturasyonu, relatif duvar kalınlığı, pulmoner akım-sistemik akım oranı değerleri arasında ise anlamlı fark görölmedi ($p>0.05$).

Biyokimyasal parametrelere bakıldığında, serum leptin düzeyi kalp yetmezliği olan grupta ortalama 2.1 ± 1.4 ng/ml, yetmezliği olmayan grupta 2.6 ± 0.8 ng/ml bulundu. Leptin düzeyleri arasındaki bu fark anlamlıydı ($p< 0.05$). Serum glukoz, insülin, glukoz/insülin oranı ve hemoglobin düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği varlığına göre bulgular tablo 4.7'de görölmektedir.

4.5. Pulmoner Arter Basıncına Göre Veriler

Pulmoner arter basınçlarına göre sınıflama yapılırken hastalar ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg dan düşük olanlar ve 25 mmHg ve üzerinde olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Buna göre ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg dan düşük olanların sayısı 19 (%47.5), 25 mmHg ve üzerinde olanların sayısı ise 21 (%52.5) bulundu. İki grup arasında vücut ağırlığı ve boy ölçümleri farklı bulunurken ($p<0.05$), yaş, doğum ağırlığı, baş çevresi, vücut kütle indeksleri ve boya göre vücut ağırlığı değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kardiyak değerlendirme yapıldığında pulmoner hipertansiyonlu grupta SVKİ diğer gruba göre daha yüksekti ve sol ventrikül kütle indeksi ile pulmoner arter basıncı arasında pozitif korelasyon görüldü ($r=0.477$, $p=0.002$) (Şekil 4.1). Akımlar oranı (Q_p/Q_s) pulmoner arter basıncı yüksek olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$), aortik oksijen saturasyonu ve relatif duvar kalınlığı (RDK) açısından fark ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0.05$).

Biyokimyasal parametrelerden serum leptin düzeyi pulmoner arter basıncı yüksek olan grupta daha düşüktü ($p<0.05$) ve serum leptin düzeyi ile pulmoner arter basıncı arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.578$, $p=0.000$) (Şekil 4.2). Pulmoner arter basıncına göre insülin ve glukoz/insülin oranları ise farklı bulunmadı.

Pulmoner arter basınçlarına göre değerlendirme tablo 4.8’de görülmektedir.

4.5. Serum Leptin Değerine Göre Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastalar serum leptin düzeyleri 2 ng/ml’ nin altında olanlar ve 2 ng/ml ve üzerinde olanlar olarak gruplandırıldı. Buna göre serum leptin düzeyi 2 ng/ml’ nin altında olan 13 (%32.5) (5 erkek, 8 kız), 2 ng/ml ve üzerinde olan 27 (%67.5) (9 erkek, 18 kız) hasta olduğu görüldü. Serum leptin düzeyi düşük olan grupta yaş ortalaması 8.6 ± 6.0 ay iken, diğer grupta 14.5 ± 7.9 ay idi. Yaşlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.05$). Doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Boya göre ağırlık leptin düzeyi yüksek olan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Serum leptin düzeyi düşük olan grupta 13 hastanın 8’inde, diğer grupta 27 hastanın 8’inde kalp yetmezliği vardı. Kalp yetmezliği bulunması açısından gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Ortalama pulmoner arter basıncı,

SVKİ ve Qp/Qs oranı serum leptin düzeyi düşük olan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Biyokimyasal parametrelere bakıldığında, serum leptin düzeyi ile insülin, glukoz, glukoz/insülin oranı ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Serum leptin değerlerine göre sonuçlar tablo 4.10 da görülmektedir.

4.6. Leptin ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Çalışmaya alınan hastaların serum leptin değerleri ile bazı parametreler karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

Serum leptin düzeyi ile;

- VKİ ve boya göre vücut ağırlığı pozitif korelasyon vardır (Sırasıyla, $r=0.366$, $p=0.020$; $r=0.404$, $p=0.010$) (Şekil 4.3, şekil 4.4, şekil 4.5).
- İnsülin ve glukoz/insülin oranı arasında ilişki saptanmamıştır.
- Hemoglobin arasında korelasyon görülmemektedir.
- Sol ventrikül kütle indeksi arasında negatif korelasyon varken ($r=-0.328$, $p=0.039$) (Şekil 4.6), relatif duvar kalınlığı ile aralarında ilişki görülmemiştir.
- Ortalama pulmoner arter basıncı ile negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.578$, $p=0.000$).
- Akımlar oranı arasında negatif korelasyon vardır ($r=-0.347$, $p=0.014$).(Şekil 4.7)

Serum leptin değeri ile kardiyak parametreler arasındaki korelasyonlar tablo 4.11'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Malnütrisyon Varlığına Göre Gruplanan Hastaların Demografik Özellikleri

	Toplam (n=40)	Malnütrisyonu olan hastalar (n=31)	Malnütrisyonu olmayan hastalar (n= 9)	p
Yaş (ay)	12.1 ± 7.8 (3-24)	10.6 ± 7.5	18.6 ± 6.1	0.08
Doğum ağırlığı (gr)	3187 ± 476	3161.1 ± 509	3277.8 ± 349	0.524
Boy (cm)	72 ± 12	69.6 ± 10.6	81.8 ± 10.9	0.08
Baş çevresi (cm)	43.2 ± 3.7	42.3 ± 3.6	46.6 ± 1.6	0.001
Yaşa göre ağırlık (Z skoru)	-1.6 ± 1.2	-1.9 ± 0.9	-0.5 ± 1.2	0.007
Boya göre ağırlık (Z skoru)		-1.9 ± 0.9	-0.4 ± 1.6	0.000

Tablo 4.2. Malnütrisyon Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

	Malnütrisyonu olan hastalar (n=31)	Malnütrisyonu olmayan hastalar (n= 9)	p
Leptin (ng/ml)	2.2 ± 1.1	3.0 ± 0.5	0.000
İnsülin (µU/ml)	2.9 ± 2.8	5.8 ± 4.1	0.018
Glukoz (mg/dl)	77.1 ± 14.5	98.3 ± 34.5	0.147

Glukoz/İnsülin	40.1 ± 38.0	23.1 ± 13.4	0.037
Hemoglobin (gr/dl)	9.3 ± 1.6	9.9 ± 1.2	0.121

Tablo 4.3. Malnütrisyon Durumuna Göre Kardiyak Değerlendirme

	Malnütrisyonu olan hastalar (n=31)	Malnütrisyonu olmayan hastalar (n= 9)	p
Kalp yetmezliği			
Var	16	0	0.028*
yok	17	7	
Kalp hastalığının tipi:			
VSD	11	8	
ASD	2	3	
PDA	4	2	
Diğer	7	1	
Ortalama PA basıncı (mmHg)	32.3 ± 15.8	22.2 ± 12.0	0.031
Qp / Qs	3.2 ± 2.0	2.2 ± 0.7	0.406
SVK (gr)	40.9 ± 21.5	46.3 ± 21.0	0.388
SVK/ h ^{2.7} (gr/m ^{2.7})	113.1 ± 57.6	84.1 ± 41.9	0.167
RDK	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.463

*ki-kare

PA: Pulmoner arter.

Qp / Qs: Pulmoner akımın sistemik akıma oranı

SVK: Sol ventrikül kütlesi.

SVK/ h^{2.7} : Sol ventrikül kütle indeksi.

RDK: Relatif duvar kalınlığı.

Tablo 4.4. Çalışmaya Alınan Hastaların ve Grup1 ve Grup 2'nin Demografik Özellikleri ve Kardiyolojik Tanıları

	Grup-1 (n=24) (Boya göre ağırlık < %80)	Grup-2 (n=16) (Boya göre ağırlık >%80)	Toplam (n=40)
Yaş (ay)	10.4 ± 6.9	15.1 ± 8.5	12.1 ± 7.8 (3-24)
Cinsiyet (K/E)	17 / 7	9 / 7	26 / 14
Doğum Ağırlığı (gr)	3225 ± 575	3156 ± 213	3187 ± 476
Vücut Ağırlığı (kg)	6.4 ± 2.2	8.8 ± 2.6	7.3 ± 2.7 (2.6-14)
Boy (cm)	70 ± 11	75 ± 12	72 ± 12 (53-98)
Baş Çevresi (cm)	42.9 ± 3.6	44.3 ± 3.8	43.2 ± 3.7 (35-49)
Yaşa göre ağırlık (Z skoru)	-2.1 ± 0.8	-0.9 ± 1.2	-1.6 ± 1.2
Boya göre ağırlık (Z skoru)	-2.2 ± 0.8	-0.5 ± 1.7	-0.4 ± 1.8
VKI (kg/m ²)	12.7 ± 1.5	15.4 ± 2.5	13.8 ± 2.3
Kalp Hastalığının Tipi			
VSD	11	8	19
ASD	2	3	5
PDA	4	2	6
Diğer	7	3	10
Kalp Yetmezliği			
Var	13	3	16
Yok	11	13	24

K/E: Kız / erkek oranı.
 VKI: Vücut kitle indeksi.
 VSD: Ventriküler septal defekt.
 ASD: Atrial septal defekt.
 PDA: Patent duktus arteriosus.

Tablo 4.5. Grup1 ve Grup 2'nin Laboratuvar Özellikleri

	Grup-1 (n=24)	Grup-2 (n=16)	Toplam (n=40)	p
Hemoglobin (gr/dl)	9.5 ± 1.7	9.3 ± 1.3	9.4 ± 1.5	0.902
İnsülin (µU/ml)	3.1 ± 3.2	4.3 ± 3.4	3.6 ± 3.3	0.018
Glukoz (mg/dl)	76.0 ± 15.3	90.7 ± 27.7	81.8 ± 22.0	0.107
Leptin (ng/ml)	2.3 ± 1.2	2.6 ± 0.9	2.4 ± 1.1	0.041
Glukoz/İnsülin	42.5 ± 43.0	26.9 ± 10.9	36.2 ± 34.6	0.134

Tablo 4.6. Grup1 ve Grup 2'nin Kardiyolojik Özellikleri

	Grup-1 (n=24)	Grup-2 (n=16)	Toplam (n=40)	p
Ortalama PA basıncı (mmHg)	31.8 ± 14.5	27.4 ± 17.0	30.0 ± 15.5	0.183
Qp / Qs	3.3 ± 2.1	2.4 ± 1.2	3.0 ± 1.9	0.222
SVK (gr)	41.4 ± 19.1	43.1 ± 24.7	42.1 ± 21.3	0.881
SVK/ h ^{2.7} (gr/m ^{2.7})	111.7 ± 56.0	99.0 ± 55.3	106 ± 55.4	0.521
RDK	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.404
O ₂ saturasyonu (%)	95.0 ± 3.7	94.2 ± 2.9	94.7 ± 3.4	0.202
Kalp yetmezliği olanların sayısı (n)	13	3	16	0.892*

*ki-kare

PA: Pulmoner arter.

Qp / Qs: Pulmoner akımın sistemik akıma oranı

SVK: Sol ventrikül kütlesi.
SVK/ h^{2.7} : Sol ventrikül kütle indeksi.
RDK: Relatif duvar kalınlığı.

Tablo 4.7. Kalp Yetmezliğine Göre Gruplanan Hastaların Verileri

	Kalp yetmezliği var (n=16)	Kalp yetmezliği yok (n=24)	p
Demografik değerlendirme			
Yaş (ay)	10.3 ± 7.4	13.7 ± 8.1	0.233
Boya göre vücut ağırlığı (%)	72.7 ± 7.0	82.6 ± 12.0	0.005
Doğum ağırlığı (gr)	3025 ± 480	3295 ± 450	0.090
Vücut ağırlığı (kg)	6.1 ± 2.1	8.4 ± 2.7	0.010
Boy (cm)	68.0 ± 11.2	75.3 ± 11.7	0.062
Yaşa göre ağırlık (Z skoru)	-2.3 ± 0.7	-1.1 ± 1.1	0.000
Boya göre ağırlık (Z skoru)	-2.0 ± 1.1	-1.2 ± 1.3	0.141
Vücut kitle indeksi	12.9 ± 2.4	14.4 ± 2.2	0.023
Kardiyak değerlendirme			
Aortik O ₂ saturasyonu (%)	94.6 ± 4.0	94.7 ± 2.9	0.827
SVK/ h ^{2.7} (gr/m ^{2.7})	133.3 ± 58.3	94.4 ± 45.5	0.006
SVK (gr)	40.3 ± 18.0	42.8 ± 22.8	0.827
RDK	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.299
Qp/Qs	3.1 ± 1.7	2.9 ± 2.0	0.503
Ortalama PA basıncı (mmHg)	39.8 ± 17.2	23.5 ± 10.3	0.000
Biyokimyasal değerlendirme			
Leptin (ng/ml)	2.1 ±	2.6 ± 0.8	0.006
İnsülin (µU/ml)	1.4	3.8 ± 3.5	0.834

Glukoz (mg/dl)	3.3 ±	82.8 ±	0.557
Glukoz/insülin	3.2	26.5	0.503
Hemoglobin (gr/dl)	80.4 ±	38.2 ±	0,333
	13.0	43.7	
	33.3 ±	9.5 ± 1.4	
	12.8		
	9.2 ±		
	1.7		

Qp / Qs: Pulmoner akımın sistemik akıma oranı

SVK: Sol ventrikül kütlesi.

SVK/ h^{2.7} : Sol ventrikül kütle indeksi.

RDK: Relatif duvar kalınlığı.

Tablo 4.8. Pulmoner Arter Basıncına Göre Gruplanan Hastaların Verileri

	PA basıncı < 25 mmHg (n=19)	PA basıncı > 25 mmHg (n=21)	p
Demografik değerlendirme			
Yaş (ay)	14.8 ± 7.9	10.2 ± 7.5	0.088
Boya göre vücut ağırlığı (%)	80.4 ± 11.0	77.0 ± 11.7	0.247
Doğum ağırlığı (gr)	3315 ± 500	3071 ± 432	0.099
Vücut ağırlığı (kg)	8.7 ± 2.7	6.4 ± 2.3	0.014
Boy (cm)	77.5 ± 11.4	67.7 ± 10.7	0.012
Yaşa göre ağırlık (Z skoru)	-1.1 ± 1.2	-2.0 ± 0.9	0.009
Boya göre ağırlık (Z skoru)	-1.4 ± 1.3	-1.6 ± 1.3	0.520
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	14.1 ± 1.9	13.6 ± 2.7	0.215
Kardiyak değerlendirme			
Aortik O ₂ saturasyonu (%)	95.1 ± 2.6	94.3 ± 4.0	0.630
SVK/ h ^{2.7} (gr/m ^{2.7})	84.9 ± 45.9	126.3 ± 56.8	0.019
RDK	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.810
SVK (gr)	40.3 ± 22.4	43.8 ± 20.6	0.436
Qp/Qs	2.0 ± 0.9	3.8 ± 2.1	0.002

Biyokimyasal değerlendirme			
Leptin (ng/ml)	2.7 ± 0.8	2.1 ± 1.3	0.011
İnsülin (µU/ml)	3.7 ± 3.4	3.5 ± 3.3	1.000
Glukoz (mg/dl)	78.5 ± 22.8	84.9 ± 21.4	0.145
Glukoz/insülin	39.1 ± 48.7	33.7 ± 13.8	0.390

Qp / Qs: Pulmoner akımın sistemik akıma oranı

SVK: Sol ventrikül kütlesi.

SVK/ h^{2.7} : Sol ventrikül kütle indeksi.RDK: Relatif duvar kalınlığı.

Tablo 4.9 Serum Leptin Değerlerine Göre Sonuçlar

	Leptin<2 ng/ml (n=13)	Leptin≥2 ng/ml (n=27)	p
Demografik değerlendirme			
Yaş (ay)	8,0 ± 6.0	14.5 ± 7.9	0.021
Cins (E/K)	5 / 8	9/18	0.753*
Boya göre vücut ağırlığı (%)	73.9 ± 7.6	80.9 ± 12.3	0.002*
Doğum ağırlığı (gr)	3361 ± 565	3103 ± 412	0.135
Yaşa göre ağırlık (Z skoru)	-2.2±0.8	-1.3±1.2	0.015
Boya göre ağırlık (Z skoru)	-1.6±1.1	-1.5±1.4	0.932
VKI (kg/ m ²)	13.6 ± 2.2	13.9 ± 1.8	0.690
Kardiyak değerlendirme			
Ortalama PA basıncı (mmHg)	39.3 ± 16.2	25.5 ± 13.2	0.002
Qp / Qs	3.9 ± 2.4	2.5 ± 1.3	0.042
SVK/ h ^{2.7} (gr/m ^{2.7})	141.2 ± 60.3	89.9 ± 45.1	0.015
RDK	0.4 ± 0.0	0.5 ± 0.1	0.424
Kalp yetmezliği	8	8	0.024*
Var	5	19	
Yok			

Biyokimyasal değerlendirme	2.2 ± 1.0	4.3 ± 3.8	0.168
İnsülin (µU/ml)	75.2 ± 13.8	85.0 ± 24.7	0.228
Glukoz (mg/dl)	49.6 ± 55.9	55.9 ± 14.9	0.254
Glukoz/insülin	9.2 ± 1.8	9.5 ± 1.4	0.217
Hemoglobin (gr/dl)			

* ki-kare

Qp / Qs: Pulmoner akımın sistemik akıma oranı

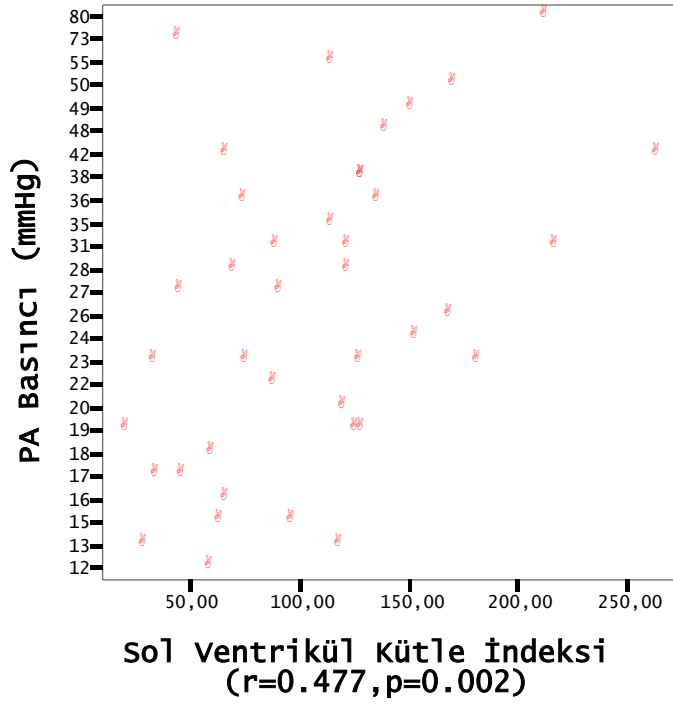
SVK: Sol ventrikül kütlesi.

SVK/ h^{2.7} : Sol ventrikül kütle indeksi.

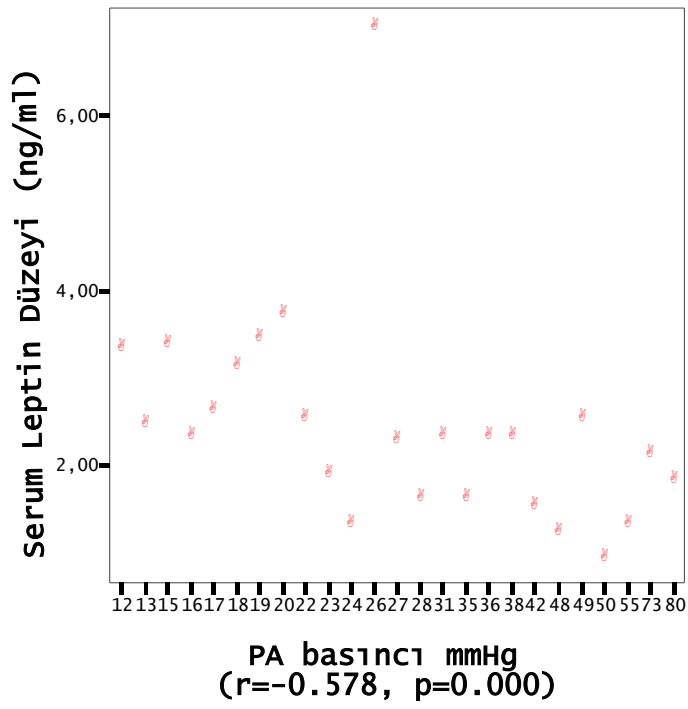
RDK: Relatif duvar kalınlığı.

Tablo 4.10. Leptin İle Kardiyak Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

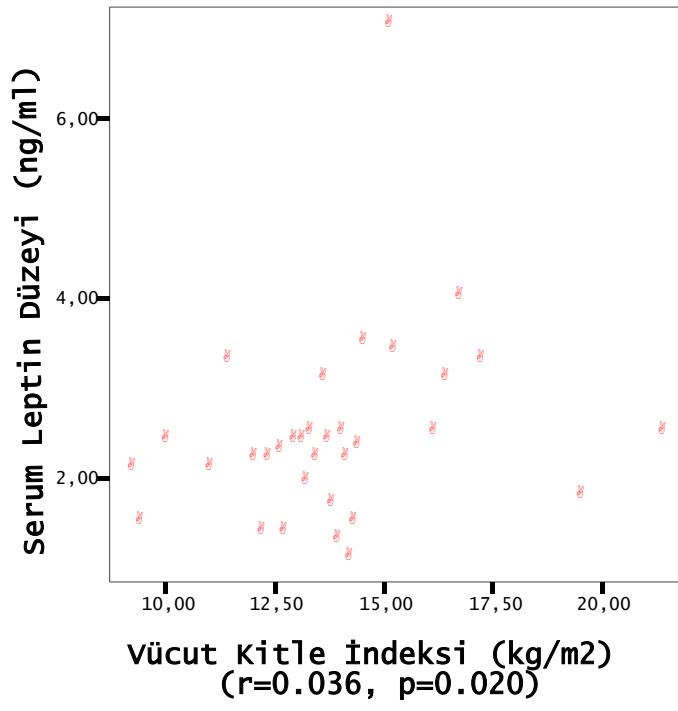
SVKİ (gr/m ^{2.7})	RDK	Qp/Qs	Ortalama PA basıncı
r = - 0.328	r = 0.066	r = - 0.387	r = - 0.578
p = 0.039	p = 0.686	p = 0.014	p = 0.000



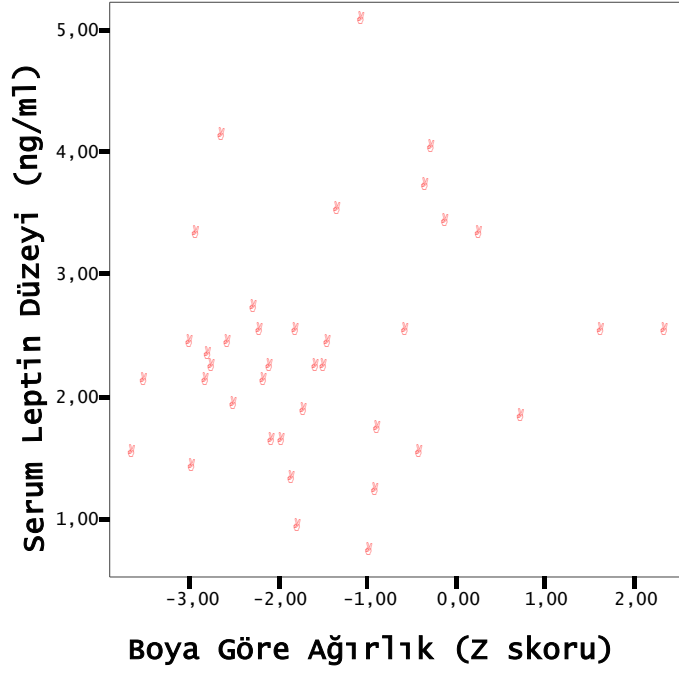
Şekil 4.1: Ortalama pulmoner arter basıncı ile sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki



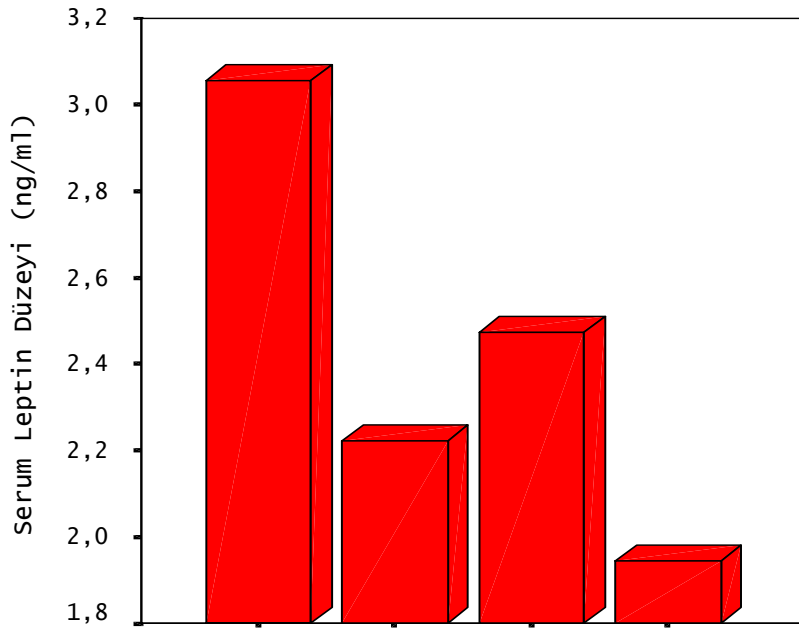
Şekil 4.2: Serum leptin düzeyi ile ortalama pulmoner arter basıncı arasındaki ilişki



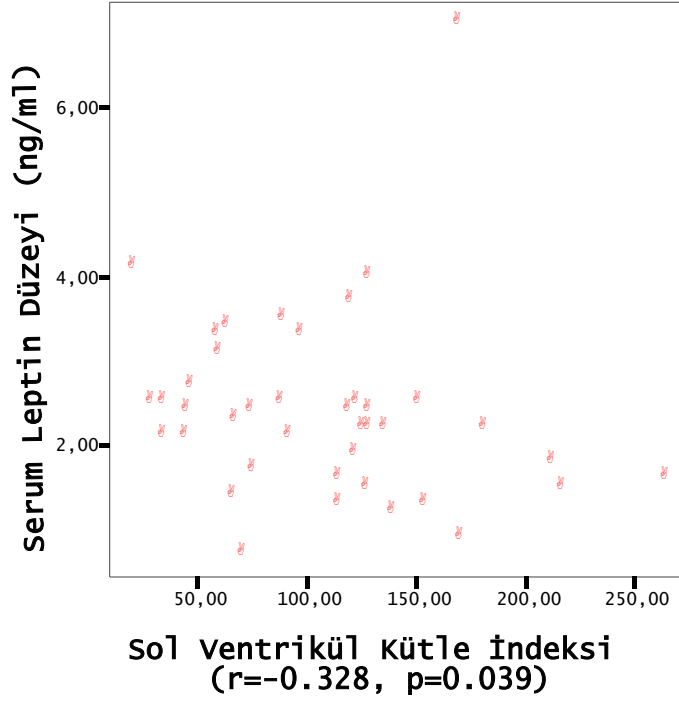
Şekil 4.3: Serum leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon



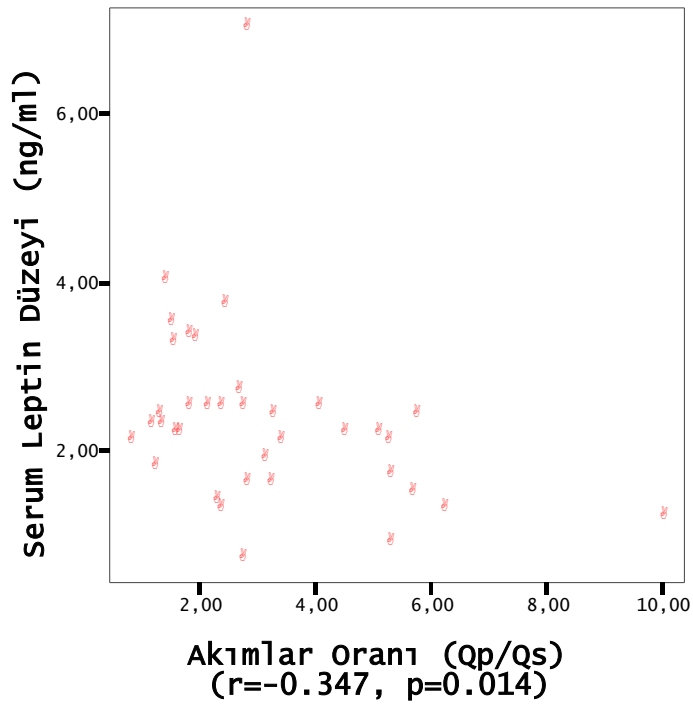
Şekil 4.4: Serum leptin düzeyi ile boya göre vücut ağırlığı arasındaki ilişki



Şekil4.5: Serum leptin düzeyi ile boya göre ağırlık arasındaki ilişki



Şekil 4.6: Serum leptin düzeyi ile sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki



Şekil 4.7: Serum leptin düzeyi ile akımlar oranı arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalığı, çocuklarda malnütrisyonun nedenleri arasındadır ve mortalite ve morbidite oranına etkili olması açısından önemlidir (24). Doğumsal kalp hastalığının intrauterin enfeksiyonlara, kromozom anomalilerine, kalıtsal ya da kalıtsal olmayan sendromlara eşlik ettiği durumlarda prenatal faktörler büyüme geriliğinde etkindir (23). Periferik kan akımının azalması, pulmoner hipertansiyon, metabolizma hızının artması, arteriyel oksijen saturasyonunun azalmasına bağlı doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve sık yineleyen solunum yolu enfeksiyonları gibi postnatal faktörlerin de büyüme geriliği gelişimindeki rolü büyüktür (2).

Kardiyak anomalinin tipine göre büyüme geriliği farklı şekillerde ortaya çıkar (26). Genellikle siyanotik kalp hastalıklarında boy ve vücut ağırlığı birlikte etkilenirken, sol-sağ şanlı çocuklarda ağırlık boya göre daha fazla etkilenmiştir (26). Sol-sağ şanta bağlı gelişen kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyon bu çocuklardaki malnütrisyonun nedeni olarak gösterilmiştir (26,28). Kalp yetmezliğine bağlı artan sıvı ve sodyum yükü kardiyak hemodinamik dengenin bozulmasına neden olur ve kalp yetmezliği dekompanseasyon fazına girer (2). Bu olay metabolik hızda artışa, sıklıkla dispne ve takipneye bağlı olarak yetersiz besin alımına yol açarak malnütrisyon gelişmesine etki eder (29).

Kliniğimizde Azak ve ark. (51) tarafından yürütülen çalışmada DKH olan çocuklarda büyüme geriliği araştırılmıştır. Bu çalışmaya yaş ortalaması 8.7 ± 4.8 ay olan 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 6'sı siyanotik-pulmoner hipertansiyonlu, 20'si siyanotik-pulmoner

hipertansiyonu olmayan, 25'i asiyanotik-pulmoner hipertansiyonlu, 9'u asiyanotik-pulmoner hiperansiyonu olmayan gruba alınmıştır. Çalışmanın sonucunda siyanotik grup ile sol-sağ şanlı grupta büyüme geriliğinin yüksek oranda olduğu ve siyanotik olgularda boy ve vücut ağırlığı birlikte etkilenirken, sol-sağ şanlı olgularda öncelikle vücut ağırlığının etkilendiği görülmüştür. Siyanotik-pulmoner hipertansiyonu olmayan ve obstrüktif tip lezyonu olan hastalarda büyüme geriliği daha az oranda gelişmiştir.

Yine kliniğimizde Varan ve ark. (2) tarafından yürütülen benzer bir çalışmada DKH olan çocuklarda büyüme geriliği ve malnütrisyon araştırılmıştır. Buna göre malnütrisyon oranı en yüksek olan grubun siyanotik-pulmoner hipertansiyonlu grup olduğu, asiyanotik-pulmoner hipertansiyonu olmayan grupta ise malnütrisyonun en düşük oranda geliştiği görülmüştür.

Çalışmamız bu çalışmaların devamı olarak, sol-sağ şanlı DKH olan çocuklarda beslenme durumunu ve hemodinamik, ekokardiyografik parametreler ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planlanmıştır. Literatürde DKH olan çocuklarda leptin ve beslenme ilişkisini inceleyen bir çalışma belirlenmiştir (13).

Son yıllarda obezite prevalansının hızla artması, "antiobezite hormonu" olarak bilinen leptin proteininin yoğun olarak araştırılmasına yol açmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda, leptinin hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak iştahın azalmasına ve kalori tüketiminin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (25).

Literatüre bakıldığında leptin ile ilgili çalışmaların büyük kısmının obezite ile ilgili olduğu ve genellikle erişkin yaş grubunu ya da sağlıklı çocukları kapsadığı görülmüştür. Çalışmamızdaki amaç kalp hastalığı olan çocuklardaki leptin düzeyini ve malnütrisyonla ilişkisini incelemektir.

Serum leptin düzeyi, sağlıklı erişkinler üzerinde, ülkemizde yapılan bir çalışmada erkeklerde 4.6 ng/ml, kadınlarda 11.9 ng/ml bulunmuştur (52). Dagogo ve ark (53) yine sağlıklı erişkinlerde serum leptin düzeyinin erkeklerde 9.5 ng/ml, kadınlarda 19.8 ng/ml olduğunu göstermişlerdir. Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, doğumdan kısa süre sonra serum leptin düzeyleri alınmış ve ortalama 3.89 ng/ml bulunmuştur (54). Kirel ve ark. (55) yaşları ortalama 12.5 yıl (6 ay-19.5 yıl) olan sağlıklı çocuklarda leptin düzeyini erkeklerde 2.02 ng/ml, kızlarda 3.16 ng/ml bulmuşlardır. Büyükgebiz ve ark. (56) 1-10 yaş

arasındaki çocuklarda serum leptin düzeyini araştırmış ve sağlıklı çocuklarda 4.9 ng/ml, malnütrisyonu olanlarda 2.9 ng/ml olduğunu göstermişlerdir. Sol-sağ şantlı kalp hastalarından oluşan çalışma grubumuzda serum leptin düzeyi ortalama 2.4 ± 1.1 ng/ml'dir (Malnütrisyonu olanlarda 2.2 ± 1.1 iken, malnütrisyonu olmayanlarda 3.0 ± 0.5). Hastalarımızın 3 ay-2 yaş gibi küçük bir yaş grubunu içermesi diğer serilerle olan farklılığı kısmen açıklayabilir.

Serum leptin düzeyini etkileyen en önemli parametreler; vücut yağ miktarı, vücut kitle indeksi ve cinsiyettir (14). Leptin sentezi ayrıca çeşitli hormonlar ve farmakolojik ajanlar tarafından düzenlenir. İnsülin ve deksametazon leptin sentezini stimüle eder, β -adrenerjik agonistler ve testosteron ise inhibe eder (5,19).

Leptin ve VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu çok sayıda çalışma tarafından gösterilmiştir (14,51,54). Considin ve ark. (54), 500 sağlıklı erişkinde VKİ ile leptin arasındaki ilişkiyi incelemiş ve aralarında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Shubring ve ark. (57) gestasyonel yaşı 38-42 hafta, maternal yaşı 21-42 yıl arasında olan 51 sağlıklı yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada; doğum ağırlıkları 2480-4400g olan yenidoğanlarda leptin değerlerini, venöz kord kanında ortalama 3.47 ng/ml (0.16-6.80 ng/ml) ve doğumdan kısa süre sonra alınan kapiller kanda ortalama 3.89 ng/ml (0.26-7.03 ng/ml) bulmuşlar ve yenidoğanların doğum ağırlıkları ile umblikal ven leptin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak leptinin daha sonraki yaşamda olduğu gibi gestasyon ve neonatal yaşamın erken döneminde de adipoz doku ekspansiyonunu işaret ettiğini belirtmişlerdir. Phillips ve ark. da (56) yaş ortalamaları 66 (61-73 yaş) olan 193 kadın ve 309 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada plazma leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon ($r= 0.65$, $p<0.0001$ her iki cins için) bulmuşlardır. Lahlou ve ark. (53), 164 sağlıklı ocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, serum leptin konsantrasyonları ile VKİ'leri arasında pozitif korelasyon ($r=0.63$, $p<0,0001$) olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda malnütrisyonu olan grupta serum leptin düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve VKİ ile leptin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.366$ ve $p=0.020$).

Cinsiyet de leptin düzeyi üzerine etkilidir. İki cins arasında vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, total yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlığı ve yaşa göre benzer gruplar

oluşturulduğunda, kadınlarda erkeklere göre leptin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Leptinin plazma seviyesi ortalama olarak erkeklerde (n=51) 4.6 ng/ml, kadınlarda (n=46) 11.9 ng/ml olarak saptanmıştır (55).

Considin ve ark. (54) yaptıkları çalışmada, kadınlarda plazma leptin konsantrasyonlarını erkeklerden yüksek bulmuş ve leptindeki bu cinsiyet farkının yağ dağılımındaki farklılığa bağlı olabileceğini savunmuşlardır.

Lahlou ve ark. (53), yaşları ortalama 11 ± 0.4 olan 42 normal (22 erkek ve 20 kız) ve yaşları ortalama 11.5 ± 0.3 olan 112 obez çocukla (50 erkek ve 62 kız) yaptıkları çalışmada; serum leptin konsantrasyonlarının kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Ellis ve ark. (56) yaşları 3-18 olan 183 sağlıklı çocukta leptin seviyelerini araştırmış ve benzer VKİ'e sahip erkeklerde 3.4 ± 3.4 ng/ml, kızlarda ise 7.8 ± 5.8 ng/ml olarak bulmuşlardır. Benzer bir çalışma da, yaş ortalamaları 12.5 ± 0.3 yıl (6 ay-19 yaş) olan 189 sağlıklı çocuk üzerinde (94 kız, 95 erkek) yapılmış ve serum leptini kızlarda 3.1 ± 0.4 ng/ml, erkeklerde 2.0 ± 0.3 ng/ml düzeyinde bulunmuştur (61).

Hassink ve ark. (57) yaş ortalamaları 11.3 olan 77 çocuk (44 kız, 33 erkek) ile yaptıkları çalışmada yine kızlarda leptin seviyelerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu bulmuş ve bu farkı pubertal hormonlarla leptin arasındaki etkileşime bağlamışlardır.

Çalışmamızda serum leptin düzeyi erkeklerde 2.2 ± 0.8 ng/ml, kızlarda 2.5 ± 1.2 ng/ml bulunmuştur ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Leptin konsantrasyonuna cinsiyetin etkisini vurgulayabilmek için çalışma grubunda yaş aralıklarının puberte öncesi ve sonrası olarak belirlenmesi gerekmektedir. Ancak bu çalışmada yaş grubu 3 ay- 2 yaş olduğu için pubertal hormonların leptin üzerine etkisi gösterilememiştir.

Araştırmamızda kalp yetmezliği gelişen sol-sağ şantlı hastalarda boya göre vücut ağırlığı, kalp yetmezliği olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Fakat iki grubun da boya göre vücut ağırlığı değerlerinin normalin altında olduğu görüldü. Kalp yetmezliği

olmayan hastalarda da ortalama pulmoner arter basıncının yüksek olması bu hastalardaki malnütrisyonun nedenini açıklamada yararlı olabilir.

Çalışmamızda kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalarda serum leptin düzeyleri, Türk çocukları ile yapılan diğer çalışmalara göre normalin altında ve kalp yetmezliği olan hastalarda daha düşüktü. Literatürde kalp yetmezliğinin hiperleptinemik bir durum olduğunu destekleyen birkaç çalışma vardır (60,62,63). Bu çalışmalardaki hasta grupları, hipertansiyonu olan ve insülin direnci bulunan erişkinlerden oluşmaktadır. İnsülinin ob geni sentezini uyarması ve leptin salınımına neden olması, insülin ile leptin arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir (60). İnsülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi, bu çalışmalardaki hastaların serum leptin konsantrasyonlarındaki yüksekliği açıklayabilir. Çalışmamızda kalp yetmezliğinde serum leptin düzeyini yüksek bulmayışımızın nedeni, bu çalışmalardan farklı olarak, hastalarımızın yaş grubunun küçük olması, hipertansif hastalardan oluşmaması ve insülin direncinin bulunmaması olarak yorumlanabilir. Doehner ve ark. (62) kalp yetmezliği olan hastaları kaşektik varlığına göre ayırarak benzer bir çalışma yapmışlardır. Buna göre, kaşektik olmayan kalp yetmezlikli hastaların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kaşektik hastaların serum leptin düzeyleri ise, kaşektik olmayanlara göre düşükken, sağlıklı kontrol grubu ile aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada, vücut yağ kitlesine göre düzeltildiğinde, kaşektik hastalarda kaşektik olmayanlar gibi serum leptin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Murdoch ve ark. (64) da buna benzer bir çalışma yapmış ve kalp yetmezliği olan kaşektik hastalarda serum leptin düzeyini kaşektik olmayan kalp yetmezlikli hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada kaşektik kalp yetmezlikli hastalarda diğer gruplara göre noradrenalin düzeyleri daha yüksek bulunmuş, bunun β_1 -adrenerjik reseptör aktivasyonuna neden olarak leptin düzeyini azalttığı sonucuna varılmıştır. Hastalarımızdaki leptin düzeyinden vücut yağ oranındaki azalma sorumlu olabilir.

Leptinin kardiyovasküler hastalığın patogenezinde rol oynadığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Dilate kardiyomiopati, hipertansif erkeklerde yapılan bir çalışmada leptinin, diastolik kompliyansa azalma ve uzamış relaksasyona neden olarak kalp kası fonksiyonunu etkilediği belirtilmiştir (65).

Hastalarımızda sol ventrikül kütle indeksi ve relatif duvar kalınlığı normal sınırların üzerinde bulunmuştur. Bu, sol-sağ şanlı hastalarda bilinen ventrikül hipertrofisi ile uyumludur. Ancak sol ventrikül kütle indeksi ve relatif duvar kalınlığı daha önce bu grup hastalarda incelenmemiştir.

Leptinin kalp kası üzerine etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Snicter ve ark (65) hipertansif erkeklerdeki açlık plazma leptin konsantrasyonunun yüksek olduğunu ve sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyinden bağımsız olarak miyokardiyal duvar kalınlaşması ile ilişkisini saptamışlardır. Hipertansif ve insülin direnci olan obez erkekler üzerinde yapılan bu çalışmada, artmış leptin düzeyinin, VKİ ve kan basıncı değerine bağlı olmadan miyokardiyal duvar kalınlığına neden olduğu tespit edilmiştir. Paolisso ve ark. (63) benzer bir çalışmada, hipertansif erkeklerdeki açlık serum leptin düzeyinin kan basıncı düzeyinden bağımsız olarak miyokardiyal duvar kalınlığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada insülin düzeyinin ve diyastolik kan basıncının da miyokard duvar kalınlığını etkilediği sonucuna varılmıştır.

Tajmir ve ark. (67) leptinin hücre büyümesini düzenleyici etkisinden yola çıkarak, kardiyomiyositlerin proliferasyonuna etkisini incelemişlerdir. Leptinin kardiyomiyositlerde DNA sentezini ve proliferasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Bu etki, ekstrasellüler signal-regulated kinaz-1, 2 (ERK 1/2) ve fosfatidil-inozitol-3 kinaz (PI-3 kinaz) aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, leptinin miyokardiyal büyümeyi sağladığını ve miyokard yetmezliğini düzeltmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer çalışmaların çoğunun aksine çalışmamızda serum leptin düzeyi ile SVKİ arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Barouch ve ark. (68) obez fareler üzerinde yaptıkları araştırmada, bir grupta kalori kısıtlayarak, diğer grupta leptin infüzyonu ile kilo kaybı oluşturmuşlar ve leptin infüzyonu verilen farelerde miyokard hipertrofisinin gerilediğini, kalori kısıtlamasıyla kilo kaybı sağlananlarda değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu sonuç, çalışmamızdaki, leptin düzeyi düşüklüğü-ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişki ile benzerlik göstermektedir. Pulmoner arter basıncı ve pulmoner/sistemik akım oranı yüksek olan hastalarda malnütrisyon ve leptin düzeyinde düşüklük saptanmıştır. Özellikle PA basıncı yüksek hastalarda SVKİ daha yüksektir. Sol ventrikül hipertrofisine neden olan basınç ve hacim yükünün malnütrisyonla da neden olduğu görülmektedir. Buna

göre leptin düşüklüğü azalmış vücut yağ kitlesinin bir sonucudur. Obez ve hipertansif hastalarda leptin yüksekliğine neden olan insülin direnci hastalarımızda yoktur. Ayrıca çalışmamızda açlık insülin düzeyi ile SVKİ arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu sonuç Malmqvist ve ark.'nın (78) çalışmasıyla uyumludur. Bu araştırmacılar, sol ventrikül kitlesini belirleyici en önemli faktörün kan basıncı olduğunu göstermişlerdir. İnsülin ile miyokard duvar kalınlığı arasında ilişki saptanan çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada vücut ağırlığı ile birlikte insülinin etkisi ele alınmış ve ilişki saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda ise serum insülin düzeyi vücut ağırlıkları değerlendirilmeden ölçülmüştür. Ayrıca Malmqvist ve ark. (78) renin-anjiyotensin aktivasyon sisteminin iki belirleyicisi olan aldosteron ve reninin SVK ve RDK üzerine etkisini çalışmalarında göstermişlerdir.

Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda malnütrisyon üzerine yapılan çoğu çalışmada, pulmoner hipertansiyon ile büyüme geriliğinin derecesi arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (25,80). Pulmoner hipertansiyon, sol-sağ şanlı hastaların, şant oranı yüksek, kalp yetmezliği bulunan ve tedavi gereksinimi olanlarında daha yüksek oranda görülür (80). Salzer ve ark.'nın çalışmasında pulmoner hipertansiyonu olan VSD'lerde malnütrisyon oranının daha fazla olduğu görülmüştür (81). Çalışmamızda sol-sağ şanlı hastaların kalp yetmezliği bulunan grubunda pulmoner arter ortalama basıncı beklendiği gibi yüksek bulunmuştur. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak, pulmoner arter basıncı ile boya göre vücut ağırlığı arasında korelasyon görülmemiştir. Bunun nedeni pulmoner arter basıncı yüksek olmayan ancak akımlar oranı yüksek olan malnütrisyonlu hastalarımızın bulunmasıdır. Çalışmamızda pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda SVKİ yüksek, serum leptin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu sonuç leptinin SVKİ ile ilişkisini gösteren önceki bulgularımızla uyumludur. Hallioğlu ve ark. (13) siyanotik ve asiyanotik DKH olan 48 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, siyanotik grupta malnütrisyonun daha fazla olduğunu fakat serum leptin değerleri arasında anlamlı farkın olmadığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada hastalar pulmoner hipertansiyon etkisi açısından değerlendirilmemiş olup, gruplar heterojendir. Doğumsal kalp hastalıkları ve leptin ilişkisini inceleyen başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Leptinin obezite ve tip-2 diyabet üzerine olan etkisi görüldükten sonra insülin ve leptin arasındaki ilişki ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. İnsanlarda akut insülin kullanılmasının, leptin sekresyonunu stimüle etmediği kesindir (51). Bununla beraber kronik insülin uygulamasının, ob mRNA ekspresyonunda ve leptin sekresyonunda önemli

rol oynadığı ve serum leptin düzeyleri ile insülin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu gösterilmiştir (52).

Boden ve ark. (59) kan glukoz düzeyi sabit tutulduğunda, plazma leptin düzeylerinde bir değişiklik olmadığını gösterdiler. Aynı çalışmada insülin düzeylerinin de sabit kaldığını gözlediler. Çalışmalarının sonucunda açlık ve tokluk durumlarında leptin düzeylerindeki değişikliklerin insülin ve kan şekerindeki değişiklikler ile açıklanabileceğini savunmuşlardır. Considine ve ark. (54) serum leptin düzeyleri ile insülin değerleri arasında anlamlı bir pozitif ilişkinin bulunduğunu ve açlık gibi stres durumlarında salınımı artan norepinefrinin cAMP'ye bağımlı protein kinazları uyararak insülinin yağ dokusu üzerindeki leptin salınımını uyarıcı etkisini engelleyebileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmalardan başka, literatürde leptin ile açlık insülin değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu, leptin ile açlık glukoz değerleri arasında ise bir korelasyon bulunmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (52,57,60,61).

Cinaz ve ark. (45) çalışmalarında gebelik haftasına göre küçük (SGA), normal (AGA) ve büyük (LGA) doğan yenidoğanlarda beslenme öncesi ve sonrası serum leptin ve insülin düzeyini incelemişlerdir. Tüm gruplarda beslenme öncesi serum leptin düzeyinin beslenme sonrasına göre düşük olduğu görülmüştür. İnsülin ve leptin arasında AGA ve LGA olanlarda pozitif korelasyon bulunurken, SGA yenidoğanların serum insülin ve leptin düzeyleri arasında korelasyon görülmemiştir.

Shubring ve ark. (78) 51 sağlıklı yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada; insülin, büyüme hormonu, glukoz ve bilirubin değerlerinin leptin düzeylerine önemli etkisinin olmadığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar gibi serum leptin düzeyi ile glukoz arasında korelasyon görülmedi. Diğer çalışmalardan farklı olarak, serum leptin ve insülin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum çalışma grubumuzun çoğunlukla malnütre çocuklardan oluşmasına ve tüm grubun ortalama VKİ'nin düşük olmasına (13.8 ± 2.3 kg/m²) bağlanabilir.

Leptinin intrauterin dönemdeki rolü çok iyi bilinmemekle birlikte yağ dokusu oluşumuna, lenfopoez ve hematopoez üzerine etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (11,19). Kemik iliğindeki yağ hücreleri leptin üreterek hematopoezi uyarır (7). Leptin

eksikliği olan (ob/ob) farelere leptin verildiğinde eritrosit sayıları değişmezken, lökosit ve lenfosit sayılarında artış, monosit sayılarında azalma görülmüştür (79). Leptin eritropoetini arttırarak kemik iliğinde eritroid seri hücrelerinde artışa neden olur fakat periferdeki eritrosit sayısı değişmez (35). Yenidoğanlarla yapılan çalışmada hemoglobin, lökosit ve trombosit konsantrasyonlarına leptinin fizyolojik bir etkisinin olmadığı görülmüştür (80). Çalışmamızda serum leptin düzeyi ile hemoglobin arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastalarımızın ortalama hemoglobin düzeyleri 9.4 ± 1.5 gr/dl bulunmuştur ve malnütrisyonu olan ve olmayanlar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Serum leptin düzeylerine göre yaptığımız değerlendirmede leptin düzeyi düşük olan grupta boya göre vücut ağırlığının diğer gruba göre daha az, ortalama pulmoner arter basıncının ve pulmoner akım/sistemik akım oranının daha yüksek olduğunu gördük. Bu sonuç daha önceki sonuçlarımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak, leptinin malnütrisyon ve ventrikül hipertrofisi patofizyolojisinde rol oynadığına dair kanıt elde edilememiş ancak beslenmenin ve hemodinamik sorunların beslenmeye getirdiği yükün iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Sol-sağ şantlı doğumsal kalp hastalığı olan çocuklar üzerinde yaptığımız çalışmada, malnütrisyon % 77.5 oranında bulundu. Bu hastaların % 17.5'i hafif, %37.5'i orta derece, %22.5'i ağır malnütrisyonlu idi.
2. Malnütrisyonu olan hastalarda serum leptin düzeyi, insülin düzeyi ve glukoz/insülin oranı anlamlı derecede düşük bulundu.
3. Kalp yetmezliği olan hastalarda malnütrisyonun daha fazla olduğu ve bu hastalarda serum leptin düzeyinin düşük olduğu görüldü. Kalp yetmezliğinde ortalama pulmoner arter basıncının yüksek oluşunun bu sonuçları açıkladığı düşünüldü.
4. Serum leptin düzeyinin vücut kitle indeksi ve boya göre vücut ağırlığı ile doğru orantılı olarak arttığı görüldü.
5. Sol ventrikül kütle indeksi, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner akım/sistemik akım oranı arttıkça serum leptin düzeyinin azaldığı görüldü.
6. Leptin düzeyi ile relatif duvar kalınlığı arasında ilişki bulunmadı.
7. Ortalama pulmoner arter basıncı arttıkça sol ventrikül kütle indeksinin doğru orantılı olarak arttığı görüldü. Relatif duvar kalınlığı ile ortalama pulmoner arter basıncı arasında ilişki görülmedi.

8. Ortalama pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda serum leptin düzeyi düşük bulundu. Pulmoner hipertansiyonun ventrikül hipertrofisine, ayrıca malnütrisyonla yol açarak düşük leptin düzeylerine neden olduğu düşünüldü.
9. Serum leptin düzeyi ile hemoglobin, insülin ve glukoz/insülin değerleri arasında ilişki bulunmadı.
10. Serum leptin düzeyinin prepubertal dönemdeki çocuklarda kız/erkek farkı göstermediği görüldü. Çalışmamızda leptin değeri erkeklerde 2.2 ± 0.8 ng/ml, kızlarda 2.5 ± 1.2 ng/ml bulundu.
11. Leptinin malnütrisyon ve ventrikül hipertrofisi patofizyolojisinde rol oynadığına dair kanıt elde edilememiş ancak beslenmenin ve hemodinamik sorunların beslenmeye getirdiği yükün iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Gilger M, Jensen, Kessler B et al. Nutrition, growth and the gastrointestinal system: Basic knowledge for the pediatric cardiologist. In: Garson A, Bricker JT, Mc Namara PG (eds). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Lea and Febiger, Philadelphia 1990: 2354-2370.
2. 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.
3. Lahlou N, Landais P, Boissieu D, et al. Circulating Leptin in Normal Children and During the Dynamic Phase of Juvenile Obesity. *Diabetes* 1997;46: 989-993.
4. Giacobino J P. Role of the β_3 -adrenoceptor in the control of leptin expression. *Horm Metab Res* 1996; 28: 633-37.
5. Frase IM, Mc Russel D, Whittoker S. Skeletal and diafragmatic muscle function in malnourished chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:269.
6. Ong KKL, Ahmed ML, Dunger DB. The Role of Leptin in Human Growth and Puberty. *Acta Pediatr* 1999; 443:95-98.
7. Hestnes A, Stovner LJ, Husqy Q, Fougner KJ and Sjaastad O. Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome. *J Mental Deficiency research* 1991; 35: 179-193.
8. Elimam A, Norgren S, Marcus C. Effects of growth hormone treatment on the leptin system and body composition in obese prepubertal Boys. *Acta Pediatr* 2001; 90:520-525.
9. Friedman JF, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395: 763-770.
10. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001;50: 443-459.

11. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BRC, Kurnik PB, O'Connor J, Sinha M and Caro JF. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-1985.
12. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351: 737-742.
13. Hallioglu O, Alehan D, Kandemir N. Plasma leptin levels in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease and correlations with growth parameters. *Int Cardiology* 2003;92: 93-97
14. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al: Plasma leptin in healthy children and adolescent: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-2910.
15. Major R, Andrade A, Rios M, et al. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849-2855.
16. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL: Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30(part2): 619-623.
17. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Flier EM, Flier J. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250 –256.
18. Harvey J. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J Physiol* 1997; 504: 527-535.
19. Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, et al. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity and energy expenditure. *Metabolism* 1998; 47:309-312.
20. William C. Hird. Undernutrition. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Eds: RE Behrman, RM Kliegman, WE Nelson, 17 Edition, WB Saunders Company, Philadelphia 2003; pp. 100-172.
21. Bensen DW. Changing profile of congenital heart disease. *Pediatrics* 1989; 83: 790-791.
22. Park MIC. Specific heart defects. *Pediatric cardiology for practitioners*. Ed: L. Craxen, 4 Edition, A. Timer Mirror Company, Philadelphia 2002; pp. 174-240.
23. Bilgiç A, Lenk MK. Konjenital kalp hastalıklarında cerrahi tedavi endikasyonları ve zamanlaması. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996; 17: 586-602.
24. Webb JG, Kless MC, Chan-Yance. Malnutrition and the heart. *CMAJ* 1986; 135: 753-758.

25. Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, et al. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2336-2341.
26. Özme Ş. Kalp hastalıklı çocuklarda beslenmeyi etkileyen faktörler ve beslenmenin düzenlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996; 2: 410-418.
27. Dobell R, Mitchell IM, Davies PSW, Day JMA et al. Energy expenditure in children with congenital heart disease before and after cardiac surgery. *J Thorac and Cardiovasc Surgery* 1994; 102: 374-380.
28. Hoffman JIE. Congenital heart disease. Incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 25-29.
29. Cameron JW, Rosental A, Olsan AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:1089-1102.
30. Hansen SR, Dorup I. Energy and nutrient intakes in congenital heart disease. *Acta Pediatr* 1993; 82: 166-172.
31. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 2003; 145(2): 839-847.
32. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in animals. *Nature* 1998; 392: 763-771.
33. Hamill PW, Drizd TA, Johnson CL, et al. Physical growth: National center for health statistic percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 614.
34. Acheson KJ, Campbell IT, Edholm OG. The measurement of food and energy expenditure evaluation of some techniques. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1155-1164.
35. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukocyt Biology* 2000; 68:437-446.
36. Seufert J. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin End Metab* 1999; 84: 670-675
37. Salzer HR, Hoschke F, Wimmer M, et al. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. *Ped Cardiology* 1989; 10: 17-73.
38. Krempler F, Hell E, Winkler C, Breban D, Patsch W. Plasma leptin levels. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 1998; 18 : 1686-1690.
39. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Caro JF. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in human studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.

40. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski J.W, Zhang P.L and Considine R.V. Perspectives in Diabetes. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1461.
41. Wang J. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 384-388.
42. Hauseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, et al. The Biology of Leptin: A Review. *J Anim Sci* 1998; 76: 1405-1420.
43. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: Relationship with clinical, antropometric and metabolic factors. *International J Obesity* 1999; 23: 1066-1073.
44. Blum WF. Leptin: The voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48:2-8.
45. Cinaz P, Şen E, Bideci A et al. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Acta Pediatr* 1999; 88: 753-756.
46. Giacobino J P. Role of the β_3 -adrenoceptor in the control of leptin expression. *Horm Metab Res* 1996; 28: 633-37.
47. Colon RF. Clinical and laboratory assesment of the malnourished child; in suskind RM and Levinter-Suskind L (edds). *Textbook of Pediatric Nutrition* 2nd edition, Raven Press, New York. 1993;pp.191-205.
48. Queen PM, Boatright SL, Mcnamara MM. Nutritional assessment of pediatric patients. *Nutr Support Serv* 1983;3:23-29.
49. Özalp İ, Coşkun T, Tunçbilek E. Büyümenin izlenmesi. *Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler*,Yeniçağ Basın Yayın San., Ankara. 1991;76-78.
50. Dorup I, Flyubjerg A, Everts ME, Clausen T. Role of insülin like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by Mg and Zn deficiency. *Br J Nutr* 1991;66:505-521.
51. Azak E. Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda düzeltici kalp ameliyatlarından sonra büyümenin izlenmesi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2004.
52. Hanevold C, Waller J, Daniels S, et al. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: A collaborative study of the international pediatric hypertension association. *Pediatrics* 2004; 113:328-333.
53. Dagogo SJ, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45:695-698.
54. Considin RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.

55. Kirel B, Doğruel N, Akgün N, ve ark. Serum leptin levels during childhood and adolescence: Relationship with age, sex, adiposity and puberty. *Turkish J Pediatrics* 1999; 41: 447-455.
56. Büyükgebiz B, Öztürk Y, Yılmaz S, ve ark. Serum leptin concentrations in children with mild-to-moderate protein-energy malnutrition. *Pediatrics Int* 2003; 45: 550-554
57. Aenite HP, de Camargo Carvalho AC, Fisberg M. Nutritional status of children with congenital heart disease and left to right shunt: the importance of the presence of pulmonary hypertension. *Arq Bras Cadiol* 1995; 65:403-407.
58. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55:613-618.
59. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polanski M. Effect of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997; 100:1107-1113.
60. Leyva F, Godsland IF, Ghatel M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, Bloom S, Stevenson JC. Hiperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 1998;18:928-933.
61. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, Izumi I, Hirano T, Matsui A. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol* 1998; 49(3):385-389.
62. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, et al. Leptin, insülin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur j Endocrinology* 2001;145:727-735
63. Leyva F, Anker SD, Egerer K, et al. Hyperleptinemia in chronic heart failure. Relationships with insülin. *Eu Heart J* 1998;19:1547-1551
64. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, et al. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart* 1999; 82:352-356.
65. Snicter S, Pratley RE, Nicolson M, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res* 1997;5:338-340.
66. Paolisso G, Tagliamonta MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J hypertension* 2001; 14:114-120.
67. Tajmir P, Ceddia RB, Coe IR, et al. Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase-and phosphatidylinositol 3- kinase-dependent signaling pathways. *Endocrinology* 2004; 145:1550-1555.

68. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108:754-759.
69. Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients relationship with tumor necrosis factor- α system. *Cardiology* 2000; 76:117-122.
70. Cederholm T, Wretling B, Hellstrom K, et al. Enhanced generation of interleukins 1-beta and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:876-882.
71. Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM. Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents. *AJDC* 1991; 145:259-263.
72. Simone G, Daniels SR, Devereux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assesment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251-1260.
73. WHO Working Group. Use and interpretation of antropometric indicators of nutritional status.
74. Lahlou N, Landais P, Boissieu DD and Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake and sexual dimorphism. *Diabetes* 1997; 46: 989-993.
75. Ergün A. Leptin (ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19:130-136.
76. Daniels SR, Loggie MH, Khoury P, et al. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescent with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:1907-1911.
77. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed RA, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor-alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97:2367-2372.
78. Schubring C, Sieblers T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF and Triep K. Leptin serum concentrations in healty neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 199-204.
79. Phillips DIW, Fall CHD, Cooper C, Norman RJ, Robinson JS and Owens PC. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life. *Int J of Obesity*. 1999;23:1025-1029.
80. Malmqvist K, Öhman KP, Lind I, et al. Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insülin and leptin. *J Int Med* 2002; 252: 430-439.

81. Salzer HR, Hoschke F, Wimmer M, et al. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 17-73.
82. Hassink SG, Sheslow DV, Lancey E, Opentanova I, Considin RV and Carmen JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203.
83. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin levels is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999; 34: 1047-1052.
84. Ellis KJ and Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: Effects of gender,
85. ethnicity and sexual development. *Pediatric Research* 1997; 42(4): 484-488.