

Sol-sağ şanlı doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda pulmoner arteriyel hipertansiyonla malnütrisyonun ilişkisi: Gözlemsel bir çalışma

The association between pulmonary arterial hypertension and malnutrition in children with congenital heart diseases with left-to-right shunt: an observational study

Hakan Altın, Zehra Karataş, Fatih Şap, Hayrullah Alp, Tamer Baysal, Sevim Karaaslan, Bülent Oran*

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve *Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Konya-Türkiye

ÖZET

Amaç: Asiyantotik sol-sağ şanlı doğuştan kalp hastalığı (DKH) olan çocuklarda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) derecesi ile malnütrisyon derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmak ve özellikle sınırda PAH'lı hastalarda malnütrisyon gelişme sıklığını değerlendirmek.

Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2001-Şubat 2011 tarihleri arasında kalp kateterizasyonu uygulanmış asiyantotik sol-sağ şanlı DKH olan 327 hastanın verileri kullanılarak yapıldı. Çalışmanın dizaynı retrospektif gözlemsel olarak uygulandı. Hastalar antropometrik, ekokardiyografik ve kateterizasyon bulguları eşliğinde değerlendirildi. Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ve malnütrisyon derecelerine göre gruplara ayrıldı. İstatistiksel analiz için Ki-kare, ANOVA ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal ve anormal dağılım gösteren veriler sırası ile Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Gomez sınıflamasına göre PAH'ı olanların %94.8'inde (163/172); PAH bulunmayanlarında %17.2'sinde (15/87) malnütrisyon saptandı ($p<0.001$). Sınırda PAH'ı olanların ise %23.5'inde (16/68) malnütrisyon tespit edildi. Ortalama pulmoner arter basıncı ile yaşa göre vücut ağırlığı (Gomez) ve kilo z skorları arasında negatif ilişki mevcuttu (her ikisi için $p<0.001$). Kilo ve boy z skorları da PAH olanlarda olmayanlara göre belirgin düşüktü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$). Gomez sınıflaması ve rölatif vücut ağırlığına göre PAH olmayan ve sınırda PAH olan gruplar arasında fark yoktu, ancak sınırda PAH grubunun kilo z skorları PAH olmayan gruba göre düşüktü ($p<0.001$).

Sonuç: Asiyantotik sol-sağ şanlı DKH'lı çocuklarda PAB arttıkça, beraberinde malnütrisyon derecesinin de ağırlaştığı görüldü. Sınırda PAH'ı olan hastaların olmayanlara göre malnütrisyonu daha fazla eğilimli olduğu izlendi, ancak bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği düşünüldü. (*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 150-9*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, malnütrisyon, doğuştan kalp hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between the degree of pulmonary arterial hypertension (PAH) and the level of malnutrition in children with acyanotic congenital heart diseases and left-to-right shunt, and especially to evaluate the development rates of malnutrition in patients with borderline PAH.

Methods: The study was performed with data of 327 patients with acyanotic congenital heart diseases and left-to-right shunt and underwent cardiac catheterization between January 2001-February 2011. The design of the study was retrospective and observational. All patients were evaluated with anthropometric measurements, echocardiography and cardiac catheterization. They were classified according to the mean pulmonary artery pressure and level of malnutrition. Chi-square, ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used for statistical analysis. Normally and abnormally distributed data were analyzed with Pearson and Spearman correlation tests respectively.

Results: Malnutrition was detected in 94.8% of patients with PAH and 17.2% of no PAH patients according to Gomez classification ($p<0.001$). In addition, malnutrition was detected in 23.5% (16/68) of borderline PAH group. A negative association was detected between mean pulmonary arterial pressure and body weight for age (Gomez) and z scores of weight ($p<0.001$ for all). Z scores of weight and height were significantly decreased in patients with PAH in contrast to no PAH group ($p<0.001$, $p<0.01$ respectively). There was no statistical difference between no PAH and borderline PAH groups according to Gomez classification and relative body weight formula, however z scores of weight in borderline PAH group were decreased compared with no PAH group ($p<0.001$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hakan Altın, Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, 42080, Meram, Konya- Türkiye Tel: +90 332 223 68 63 Faks: +90 332 223 61 81 E-posta: dr.hakanaltin@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 18.08.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 03.02.2012

© Telif Hakkı 2012 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2012 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2012.041

Conclusion: A positive association was detected between the degrees of PAH and level of malnutrition in children with a cyanotic congenital heart diseases with left-to-right shunt. Borderline PAH may be a predisposing factor for malnutrition and further studies are needed for this subject. (*Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12: 150-9*)

Key words: Child, malnutrition, congenital heart disease, pulmonary arterial hypertension

Giriş

Pulmoner hipertansiyon istirahat halindeki bir kişinin sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır (1). Son zamanlardaki değerlendirmelerde, normal ortalama PAB'in üst sınırının yaklaşık 20 mmHg olduğu, ortalama PAB'in 21-24 mmHg arasında olmasının ise klinik anlamının henüz bilinmediği ve bu konuda epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (2). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), akciğer hastalıklarına, kronik tromboembolik olaylara ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi başka prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenleri olmaksızın prekapiller pulmoner hipertansiyon ile ayırt edilen bir klinik durumdur (2). Çocukluk çağında PAH nadir olarak görülür ve çok çeşitli nedenlerle oluşabilir. Ancak idiyopatik vakalar ve sol-sağ şanlı kardiyak defektler çocukluk çağındaki hastaların neredeyse %90'ını oluşturmaktadır (3). Pulmoner yatağın anatomik durumu ve PAB'in derecesi klinik bulguların ortaya çıkmasında, hastalığın seyrinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesindeki başlıca faktördür (4).

Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu 'spesifik fonksiyonların, gereksinimlerin ve büyümenin sağlanması ile vücut için gerekli enerji ve besinlerin elde edilmesi arasında hücresel denge bozukluğu' olarak tanımlamıştır (5). Malnütrisyon en fazla bebekleri ve küçük çocukları etkilemektedir. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde araya sık enfeksiyonların girmesi ve ishal gibi çeşitli komplikasyonlar nedeniyle de mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (6). Malnütrisyonlu çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi antropometrik yöntemlerle yapılır (7). Bu amaçla Gomez ve Waterlow sınıflamaları bütün dünyada akut veya kronik malnütrisyonu belirlemede yıllardır kullanılmaktadır (8-10). Çocukluk çağında malnütrisyon sosyoekonomik sebeplerle yetersiz besin alımına bağlı olabileceği gibi renal, gastrointestinal, nörolojik, solunum, hematopoetik ve kardiyovasküler sistemlerin kronik hastalıkları gibi nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir (6, 7).

Doğuştan kalp hastalığı bulunan bebekler enerji alımının azalması ve/veya enerji ihtiyacının artması gibi nedenlerle malnütrisyonla meyllidirler. Kardiyak malformasyonların farklı tipleri farklı derecelerde büyüme geriliğine neden olmaktadır. Siyanotik DKH (Fallot tetralojisi ve büyük arter transpozisyonu gibi) bulunan bebeklerde malnütrisyon oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Asiyantotik sol-sağ şanlı çocuklarda ise triküspit öncesi lezyonlarda [atriyal septal defekt (ASD)] malnütrisyon pek görülmezken, triküspit sonrası geniş defektlerde [ventriküler septal defekt (VSD)], atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent duktus arteriyozus (PDA)) malnütrisyon daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (11). Doğuştan kalp hastalığı bulunan hastalarda ilave ola-

rak kalp yetmezliği ve PAH bulunması halinde malnütrisyonun daha ağır görüldüğü önceki çalışmalarda bildirilmiştir (12).

Malnütrisyon, hastaya uygulanacak operasyonun zamanına ve sonucuna etki ederek mortalite ve morbidite artışına yol açabilir. Bu hastalar PAH ve malnütrisyon yönünden yakın takip edilmeli ve hasta için en uygun zamanda operasyona verilmelidirler. Ancak, bu grup hastalarda PAH derecesi ve malnütrisyon arasında ilişkiler yeterince aydınlatılmamıştır.

Çalışmamızın amacı; asiyantotik sol-sağ şanlı DKH olan çocuklarda PAH derecesi ile malnütrisyon derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmak ve sınırdaki PAH'lı hastaların büyüme ve gelişme durumlarını değerlendirmektir.

Yöntemler

Çalışmanın dizaynı

Bu çalışma retrospektif bir gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışmanın verileri Ocak 2001 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniğinde kalp kateterizasyonu uygulanan ve asiyantotik sol-sağ şanlı DKH tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek elde edildi. Hastaların kateterizasyon tarihindeki klinik, laboratuvar, eko-kardiyografik ve kateterizasyon bulguları değerlendirmeye alındı; daha sonraki takipleri değerlendirilmedi.

Çalışma popülasyonu

Kalp kateterizasyonu yapılmış yaşları 3 ay-17 yıl arasında olan asiyantotik DKH'lı 327 çocuk çalışmaya alındı. Mitral darlığı, orta-ağır derecede mitral yetmezliği, aort darlığı veya aort koarktasyonu gibi sol kalp hastalığı olanlar; önceden kalp operasyonu geçiren hastalar, siyanotik olanlar, ilave olarak başka sistemlerle ilgili kronik hastalığı olanlar, prematüre veya başka herhangi bir sebeple düşük doğum ağırlıklı olarak doğanlar, sendromik fenotipi olan veya sendrom olduğu bilinen hastalar çalışmaya alınmadı.

Bazal değişkenler

Hastalar kateterizasyon tarihindeki yaş, cinsiyet, anamnez ve fizik inceleme bulguları, ekokardiyografik ve kalp kateterizasyonu verileri ışığında değerlendirildi; tanılarına göre şu şekilde gruplara ayrıldı:

1. İzole VSD'ler hastaların yaşına göre iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülebilen en geniş VSD çapının (mm) vücut yüzey alanına (m²) oranına göre küçük, orta ve geniş olarak sınıflandırıldı (13). Anevriзмatik yapıdaki veya birden fazla sayıda VSD saptananlar çalışmaya alınmadı.
2. İzole ASD'ler primum, sekundum ve parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisiyle birlikte olan sinus venozus tipi

olarak üç grupta incelendi. Sekundum ASD'ler defekt çapına göre küçük (<3-5 mm), orta (6-12 mm) ve geniş (>12 mm) olarak üçe ayrıldı (14).

3. İzole PDA'lar 4 mm'den küçük ve 4 mm'den büyük olmak üzere ikiye ayrıldı.
4. Komplet AVSD ve inkomplet (parsiyel) AVSD. Orta ve ağır derecede sol AV kapak yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.
5. Pulmoner stenoz ile birlikte olan VSD vakaları, defektin çapına göre üç gruba ayrıldı.
6. Kardiyak defektlerden (VSD, ASD veya PDA) üçünün birinden veya herhangi ikisinin birlikte olduğu hastalar mikst grup olarak sınıflandırıldı.
7. Aortopulmoner pencere

Malnütrisyon yönünden değerlendirme

Hastaların kardiyak kateterizasyon yapıldığı andaki vücut ağırlıkları ve boyları değerlendirildi. Vücut ağırlıkları 0-5 yaş arası çocuklarda çıplak olarak dijital bir terazide, 5 yaşından büyüklerde ise iç çamaşır dışındaki giysiler çıkarılarak 0.1 kg duyarlılığındaki teraziyle; boy uzunlukları ise 24 aylıktan küçüklerde t cetveli ile yatar pozisyonda, büyüklerde ise standart bir ölçüm aracından yararlanılarak boy ölçer ile ayakta ölçüldü. Boy ve kiloları kendi yaşlarına uygun büyüme eğrileri kullanılarak malnütrisyon kriterleri açısından değerlendirildi. Z-skorunun hesaplanmasında "(ölçülen değer-yaş ve cins için medyan değer)/(yaş ve cins için standart sapma)" formülü kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKI) ağırlık/boy uzunluğu (kg/m²) formülü ile hesaplandı. Hastaların VKI'lerine göre 5. persantilin altında olanlar malnütrisyonlu, 5. persantilin üzerinde olanlar ise normal olarak değerlendirildi. Gomez sınıflandırılmasına göre hastalarda yaşına göre olması gereken kilonun %60'ından az olanlar ağır, %60-74 arasındakiler orta, %75-90 arasındakiler hafif malnütrisyonlu olarak tanımlanırken %90-110 arasındakiler ise normal olarak değerlendirildi. Hastaların boylarına göre kiloları (rölatif VA) şu şekilde sınıflandırıldı; çocuğun boyuna göre olması gereken 50. persantildeki ağırlığı %100 olarak kabul edildi ve bu ağırlığın %70'inin altındakiler ağır, %70-80'i arasındakiler orta, %80-90'ı arasındakiler hafif malnütrisyonlu, %90'nın üzerindeki ise normal olarak değerlendirildi. Waterlow sınıflamasına göre boyu olması gerekenin (yaşa göre %50 persantil) %95'inden fazla ve boya göre vücut ağırlığı da %90'nın üzerinde olanlar normal, boyu %95'den fazla ve boya göre vücut ağırlığı da %90'dan az olanlar akut malnütrisyonlu (wasting), boyu %95'den az ve boya göre vücut ağırlığı %90'dan fazla olanlar kronik malnütrisyonlu (stunding), boyu %95'den az ve boya göre vücut ağırlığı da %90'ın altında olanlar da akut-kronik malnütrisyonlu (wasting-stunding) olarak değerlendirildi (8-10). Hastaların kilo-boy eğrileri ve z skorları Neyzi ve ark.'nın (15) Türk çocukları 2006 yılı verilerine göre değerlendirildi.

Hemodinamik değerlendirme

Kateterizasyon sırasında hastalara sedasyon amacıyla midazolam ve/veya kloralhidrat verildi. Basınç ölçümleri etkile-

nebileceğinden dolayı ketamin verilen hastalar çalışmaya alınmadı. Yaşına uygun çapta (fluid-filled) NIH kateteri kullanılarak oda havasında basınç ve oksijen ölçümleri yapıldı. Pulmoner-sistemik akım ve dirençler hesaplandı. Ortalama PAB 21-24 mmHg olanlar sınırdaki, 25-40 mmHg olanlar hafif, 41-55 mmHg olanlar orta ve 55 mmHg'nin üzerinde olanlar ağır PAH olarak gruplandırıldı (16). Ortalama PAB <21 mmHg olan hastalar da PAH olmayan grup olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS 16 (Chicago, IL, USA) paket program kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için veriler medyan, minimum ve maksimum olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare, sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey HSD metodundan yararlanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılmayan veriler için Spearman korelasyon testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmelerde p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik özellikler

Çalışma grubunu yaşları 3 ay ile 17 yaş arasında değişen (medyan 30 ay), 173'ü kız, 154'ü erkek olan toplam 327 hasta oluşturmaktadır. Hastaların 172'sinde (%52.9) PAH tespit edilirken, 87'sinde (%26.6) ise bulunmamaktaydı. Hastalarımızın 68'i (%20.8) ise sınırdaki PAH'lı grupta idi. Kilo z skoru <-2 olan 116 hastanın 114'ünde, boy z skoru <-2 olan 6 hastanın ise hepsinde PAH vardı. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik verileri, ortalama PAB, Rp/m², Qp/Qs ve Rp/Rs oranları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). Yaşı en küçük olan hastalar orta dereceli PAH grubundaydı (Tablo 2). Pulmoner arteriyel hipertansiyon olan grubun kilo ve boy z skorları olmayan gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla p<0.001, p<0.01). Pulmoner arter basıncı arttıkça Qp/Qs oranı azalırken Rp/Rs oranı ve Rp/m² artmaktaydı. Hastaların PAH derecelerine göre demografik özellikleri Tablo 2'de sunuldu. Hastaneye yatışı gerektirecek düzeyde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklıkları ortalama olarak yılda; ağır PAH grubunda 2.3, orta grupta 2, hafifte 1.2, sınırdaki grupta 0.8 ve PAH olmayan grupta da 0.5 olarak saptandı.

Pulmoner hipertansiyon ve malnütrisyonun değerlendirilmesi

Gomez sınıflamasına göre PAH bulunan 172 hastanın 163'ünde (%94.8) malnütrisyon saptanırken, PAH bulunmayan 87 hastanın 15'inde (%17.2) malnütrisyon bulunmaktaydı (p<0.001). Sınırdaki PAH'lı olan 68 hastanın ise 16'sında (%23.5) malnütrisyon tespit edildi. Gomez sınıflamasına göre 194 hastada (%59.3),

Tablo 1. Tüm hastaların pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığına göre karşılaştırılması

Değişkenler		Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon			*Ki-kare/F/p	**p
		Yok (n=87)	Sınırdaki (n=68)	Var (n=172)		
Cinsiyet	K (n=173)	47	38	88	$\chi^2=1.79$ p>0.05	p1>0.05
	E (n=174)	40	30	84		p2>0.05 p3>0.05
Yaş, ay		79.01±49.13	54.52±46.51	33.14±43.24	F=29.74 p<0.001	p1<0.01 p2<0.001 p3<0.001
Vücut ağırlığı, kg		22.73±12.26	16.83±11.43	9.91±7.81	F=50.34 p<0.001	
Boy, cm		114.94±25.97	101.12±26.42	81.93±25.67	F=49.51 p<0.001	
Vücut kitle indeksi kg/m ²		15.81±1.90	15.73±1.95	12.98±1.73	F=96.30 p<0.001	p1>0.05 p2<0.001 p3<0.001
Vücut kitle indeksi <5. persantil, n (%)		12 (13.8)	9 (13.2)	139 (80.8)	$\chi^2=147.62$ p<0.001	p1>0.05 p2<0.001 p3<0.001
Kilo z skoru		-0.20 (-2.02-1.35)	-0.63 (-2.02-0.76)	-2.36 (-4.40- 0.45)	$\chi^2=204.71$ p<0.001	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Boy z skoru		-0.20 (-0.79-1.12)	-0.35 (-0.99-0.88)	-0.78 (-2.76-1.38)	$\chi^2=96.53$ p<0.001	p1>0.05 p2<0.001 p3<0.001
Pulmoner arter basıncı, mmHg	Sistolik	23.13±6.13	36.76±3.52	61.43±1.86	F=236.10 p<0.001	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
	Diastolik	9.29±2.80	13.17±1.86	29.97±1.09	F=226.13 p<0.001	
	Ortalama	15.00±3.12	22.38±1.19	41.44±1.39	F=217.38 p<0.001	
Qp/Qs oranı		1.99±0.83	2.47±0.10	2.23±0.10	F=4.75 p<0.01	p1<0.01 p2>0.05
Rp/Rs oranı		0.08±0.04	0.13±0.03	0.33±0.02	F=71.88 p<0.001	p3>0.05 p1>0.05 p2<0.001
Rp/m ²		0.93±0.35	1.37±0.35	4.47±2.91	F=101.19	p3<0.001
Kalp yetmezliği, n (%) (n=180)		17 (19.5)	16 (23.5)	147 (85.4)	p<0.001 $\chi^2=135.93$ p<0.001	p1>0.05 p2<0.001 p3<0.001

Veriler ortalama ±standart sapma, median (min-mak) ve sayı (yüzde) olarak sunulmuştur

*Ki-kare testi, ANOVA testi, Kruskal-Wallis testi

**Tukey HSD-posthoc ve posttest: p1- PAH olmayan grup ile sınırdaki PAH olan grup, p2-PAH olan grup ile sınırdaki PAH grubu. p3-PAH olan ve olmayan grup

Qp - pulmoner kan akımı, Qs - sistemik kan akımı, Rp - pulmoner direnç, Rs - sistemik direnç

rölatif vücut ağırlığına göre 167 hastada (%51.1) malnütrisyon tespit edildi. Tüm hastaların PAH ve malnütrisyon derecelerine göre dağılımları Tablo 3 ve Şekil 1'de sunuldu. Malnütrisyon yönünden PAH olmayan grup ile sınırdaki PAH'ı olan gruplar karşılaştırıldığında; Gomez (%17, %24) ve rölatif vücut ağırlığına (%13, %20) göre istatistiksel olarak fark olmadığı (Tablo 3), ancak sınırdaki PAH grubunun PAH olmayan gruba göre kilo skorlarının düşük olduğu saptandı ($p<0.001$, Tablo 1, Şekil 1). Waterlow sınıflamasına göre malnütrisyon saptanan 195 hastanın 169'unda (%86.6) akut malnütrisyon varken, yalnızca 10 hastada (%5.1) kronik malnütrisyon ve 16 hastada (%8.3) akut-kronik malnütrisyon bulunmaktaydı. Kalp yetmezliği tedavisi alan 180 hastanın 163'ünde (%90) PAH, 172'sinde de (%95.5) Gomez sınıflamasına göre malnütrisyon bulunmaktaydı. Tüm hastaların ortalama PAB, Rp/m² ve Rp/Rs oranları ile boya göre vücut ağırlığı, yaşa göre vücut ağırlığı, kilo ve boy z skorları arasında negatif ilişki saptandı (hepsi için $p<0.001$). Ancak Qp/Qs ile antropometrik ölçümler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Ortalama PAB ile yaşa göre vücut ağırlığı ve kilo z skorları arasındaki negatif ilişki Şekil 2'de görülmektedir.

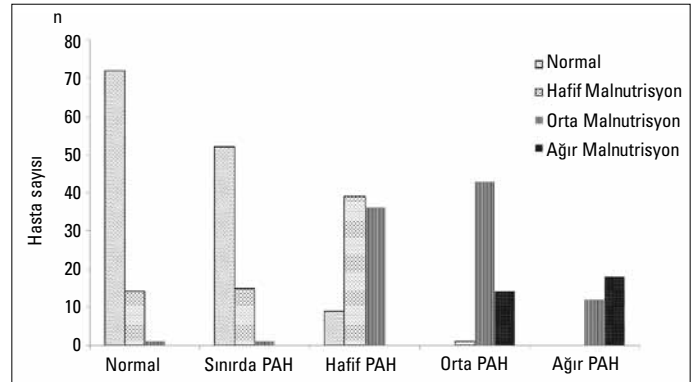
Doğuştan kalp hastalığı

Hastaların kalp defektlerine göre dağılımı Tablo 4'de sunuldu. Çoğunlukla küçük VSD'li, orta genişlikteki ASD'li ve küçük PDA'lı hastaların PAH olmayan grupta olduğu görülürken, sınırdaki PAH grubundaki hastalarda ise orta ve büyük genişlikteki ASD'li, küçük ve büyük PDA'lı ve orta-geniş VSD ile pulmoner stenoz birlikteliği bulunan hastaların yoğunlukta olduğu izlenmekteydi. Bunlara karşın AVSD ve orta-geniş VSD'li hastaların, orta ve ağır PAH grubunda olduğu görülmekteydi. Hastalarımızın 7'si (%2.1) Eisenmenger sendromu kabul edildi ve spesifik PAH tedavisi başlandı. Eisenmenger sendromlu hastaların tümünde geniş VSD mevcuttu ve geç yaşta (11±4 yaş) tanı almışlardı. Kilo ve boy z skorları -2.41 ve -1.71 idi.

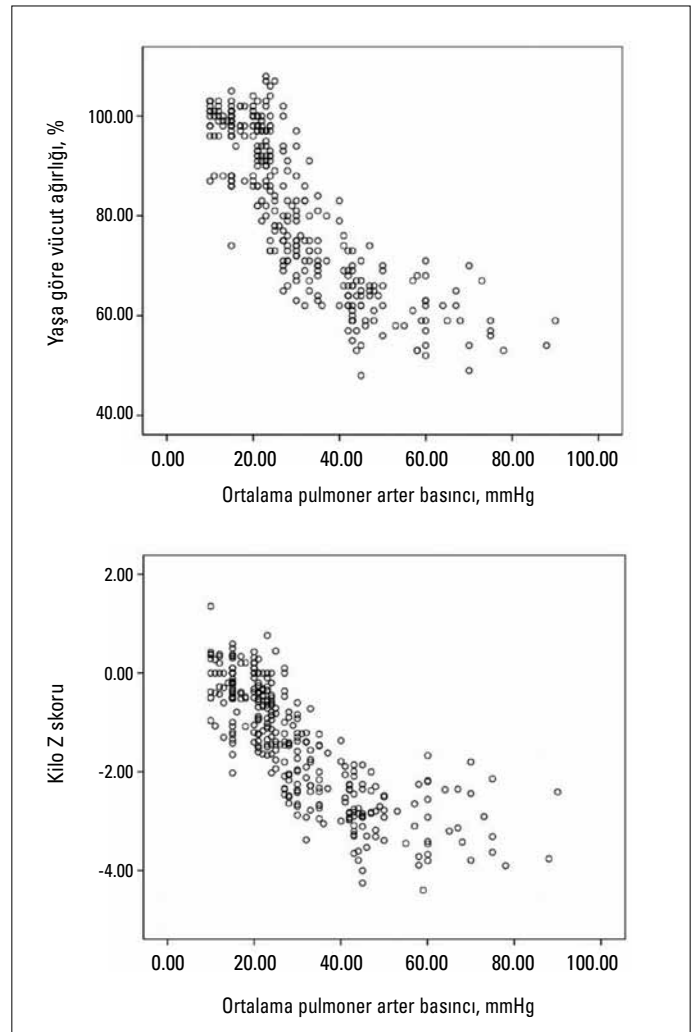
Tartışma

Çalışmamızın sonuçları; sol-sağ şanlı DKH'lı çocuklarda PAH'nın, malnütrisyon ve büyüme geriliği ile yakın ilişkili olduğunu; asiyenotik sol-sağ şanlı DKH'lı çocuklarda PAB arttıkça malnütrisyon derecesinin ağırlaştığını ve sınırdaki PAH'ı olan hastaların olmayanlara göre malnütrisyonuna daha fazla eğilimli olduğunu göstermiştir.

Sol-sağ şanlı DKH'lı çocuklarda PAH, malnütrisyon ve büyüme geriliği ile yakın ilişkilidir (12, 17). Malnütrisyon özellikle bebek ve çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (6). Yetersiz kilo alımı ve PAH, DKH'lı çocuklarda erken cerrahi endikasyonları arasında yer almaktadır. Ancak, malnütrisyonu olan çocuklarda cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitenin arttığı da unutulmamalıdır. Ayrıca ameliyat olsun veya olmasın herhangi bir sebepten ölen DKH'lı çocukların çoğunda malnütrisyon olduğu da bilinmektedir (18, 19). Mehrizi ve ark. (20) DKH olan 890 çocuğun %55'inin kilosunun 16. persantilden, %52'sinin boyunun 16. persantilden aşağıda olduğunu ve %27'sinin ise kilo ve boyunun 3. persantilin altında olduğunu göstermişlerdir. Bu çocuklar



Şekil 1. Ortalama pulmoner arter basıncına göre sınıflandırılmış hastaların Gomez sınıflamasına göre malnütrisyon dağılımları



Şekil 2. Ortalama pulmoner arter basıncı ile yaşa göre vücut ağırlığı ve kilo z skoru arasındaki ilişki

normal vücut ağırlığı ile doğarlar ancak defektin çapı ve yerine bağlı olarak erken süt çocukluğundan itibaren kilo almaları yavaşlar ve sonuçta malnütrisyon gelişir (20, 21). Kalp yetmezliği; malnütrisyon ve miyokardiyal atrofiye neden olmakta, miyokardiyal atrofi de kalp yetmezliğini artırmakta ve böylece kısır bir döngü oluşmaktadır (22).

Tablo 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon derecesine göre hastaların karşılaştırılması

Değişkenler		Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Derecesi (n=172)			*Ki-kare/F/p	**p
		Hafif (n=84, %48.3)	Orta (n=58, %33.72)	Ağır (n=30, %17.44)		
Cinsiyet	K (n=88)	42	28	18	$\chi^2=0.55$ p>0.05	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
	E (n=84)	42	30	12		
Yaş, ay		36.72±4.20	18.51±2.98	51.40±5.82	F=6.69 p<0.01	p1>0.05 p2<0.01 p3>0.05
Vücut ağırlığı, kg		11.49±8.5	6.78±4.7	11.03±8.95	F=7.11 p<0.01	p1<0.05 p2>0.05 p3>0.05
Boy, cm		86.41±26.18	71.62±18.63	89.30±30.24	F=7.76 p<0.01	p1<0.01 p2<0.01 p3>0.05
Vücut kitle indeksi, kg/m ²		13.87±1.37	12.25±1.35	11.87±1.43	F=29.99 p<0.001	p1<0.001 p2>0.05 p3<0.001
Kilo z skoru		-1.75 (-3.38-0.45)	-2.82 (-4.25-1.67)	-3.17 (-4.40-1.80)	$\chi^2=71.68$ p<0.001	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.05
Boy z skoru		-0.61 (-2.76-1.38)	-0.82 (-2.70-0.50)	-1.26 (-2.56-0.15)	$\chi^2=29.83$ p<0.001	p1<0.01 p2<0.001 p3<0.01
Pulmoner arter basıncı, mmHg	Sistolik	46.01±5.55	67.18±5.04	93.46±9.30	F=682.21 p<0.001	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
	Diastolik	21.97±4.08	32.10±4.37	48.26±9.07	F=272.57 p<0.001	
	Ortalama	30.36±3.79	44.82±3.85	65.90±9.03	F=553.62 p<0.001	
Qp/Qs oranı		2.651±0.11.33	2.079±0.586	1.366±0.590	F=23.89 p<0.001	p1<0.01 p2<0.001 p3<0.001
Rp/Rs oranı		0.18±0.06	0.35±0.09	0.72±0.02	F=186.47 p<0.001	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Sistolik pulmoner arter/sistolik aort basınç oranı, %		48.84±12.09	84.68±10.00	101.17±8.71	F=313.13 p<0.001	
Rp/m ²		2.35±0.72	5.16±1.32	9.08±3.04	F=213.17 p<0.001	
Kalp yetmezliği, n (%) (n=147)		60 (71.4)	57 (98)	30 (100)	$\chi^2=25.93$ p<0.001	p1<0.001 p2>0.05 p3<0.01

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-mak) ve sayı yüzde olarak sunulmuştur

*Ki-kare testi, ANOVA () testi, Kruskal-Wallis testi

**Tukey HSD-posthoc ve posttest: p1: Hafif ile orta, p2: Orta ile ağır, p3: Hafif ile ağır derecede pulmoner arteriyel hipertansiyon grubu

Qp - pulmoner kan akımı, Qs - sistemik kan akımı, Rp - pulmoner direnç, Rs - sistemik direnç

Tablo 3. Tüm hastaların pulmoner arteriyel hipertansiyon ve malnütrisyon derecelerine göre dağılımları

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Derecesi		Yok (n=87)	Sınırdan (n=68)	Hafif (n=84)	Orta (n=58)	Ağır (n=30)
Gomez sınıflaması	Normal (n=133)	72	52	9	-	-
	Hafif (n=69)	14	15	39	1	-
	Orta (n=93)	1	1	36	43	12
	Ağır (n=32)	-	-	-	14	18
Rölatif vücut ağırlığı	Normal (n=160)	76	54	30	-	-
	Hafif (n=49)	11	14	17	5	2
	Orta (n=82)	-	-	34	34	14
	Ağır (n=36)	-	-	3	19	14
Waterlow sınıflaması	Normal (n=132)	72	51	9	-	-
	Akut (n=169)	12	15	69	54	19
	Kronik (n=10)	2	1	5	-	2
	Akut+Kronik (n=16)	1	1	1	4	9

Veriler sayı olarak sunulmuştur

Tablo 4. Tüm hastaların pulmoner arteriyel hipertansiyon derecesine ve doğuştan kalp hastalığına göre dağılımı

Değişkenler		Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon				
		Yok (n=87)	Sınırdan (n=68)	Hafif (n=84)	Orta (n=58)	Ağır (n=30)
VSD (n=150)	Küçük (n=51)	30	18	3	-	-
	Orta (n=26)	-	-	24	2	-
	Büyük (n=73)	-	-	9	41	23
Sekundum ASD (n=49)	Küçük (n=0)	-	-	-	-	-
	Orta (n=36)	19	14	6	-	-
	Büyük (n=10)	5	4	1	-	-
Sinus venozus ASD	(n=14)	7	1	6	-	-
PDA (n=37)	≤4 mm (n=24)	13	9	2	-	-
	>4 mm (n=13)	-	2	9	1	1
PS+Orta VSD	(n=22)	5	9	8	-	-
PS+Büyük VSD	(n=18)	2	5	11	-	-
AVSD	(n=9)	-	-	3	4	2
Mikst	(n=11)	-	-	6	3	1
Aorta-pulmoner pencere	(n=2)	-	-	-	1	1

Veriler sayı olarak sunulmuştur
ASD - atriyal septal defekt, AVSD - atriyoventriküler septal defekt, PDA - patent duktus arteriyozus, PS - pulmoner stenoz, VSD - ventriküler septal defekt

Doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda malnütrisyon ve büyüme geriliği birçok nedenle gelişebilmektedir, ancak en önemli etken yetersiz besin alımıdır (19, 23, 24). Malnütrisyonu neden olan muhtemel mekanizmanın kalori ihtiyacının fazla olmasına rağmen, yetersiz kalori alımına, artmış metabolik hız veya her ikisinin birlikteliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (24). Kronik hipoksi, iştahsızlık ve hücresel düzeyde nutrientlerin etki-

siz olmasına neden olmaktadır (25). Periferik hipoksi besinlerin yeteri kadar yıkılmamasına, ayrıca splanik alandaki konjesyon da malabsorpsiyona neden olmaktadır. Bu da anoksi ile kalp yetersizliğine bağlı intestinal mukoza ödeminin bağırsak duvarını etkilemesi ile açıklanabilir (24). Artmış kardiyak ve solunumsal iş yükü ile gastrointestinal konjesyon, enerji alım azlığı ve iştahsızlık ile kombine olduğunda malnütrisyon daha da ağırlaşmaktadır.

Sempatik sinir sistemi, hematopoetik ve solunum sistemi aktivitesinin artışına bağlı bazal metabolizma hızının yüksekliği de malnütrisyonla yol açan etkenlerden biridir (25). Bu çocuklarda gelişen enfeksiyonlar da bazal ısı ve metabolik stresi artırarak bazal metabolizma hızının artmasına katkıda bulunmaktadır (26). Malnütrisyonun diğer nedenleri ise eşlik eden genetik faktörler ve artmış enerji gereksinimidir (24). Ayrıca malnütrisyonlu hastalarda endojen substrat limitleri de sınırlıdır. Makronütrient ve mikronütrientlerdeki eksiklikler solunum kaslarının fonksiyonlarını, immün sistemi ve enfeksiyonların iyileşmesini kötü yönde etkiler (24, 27, 28). Menon ve ark. (19) çalışmalarında konjestif kalp yetmezliği ve PAH'lı olgularının normal çocuklara göre dinlenme oksijen tüketiminin çok yüksek olduğunu, daha fazla bazal metabolizma enerjisi kullandıklarını ve sonuçta yağ depolanması için daha az enerji kaldığını göstermişlerdir. Dinleyici ve ark. (29) DKH olan çocuklarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin düşük, büyüme hormonu seviyelerinin yüksek olduğunu saptamışlar ve IGF bağlayıcı protein 3 seviyelerinin malnütrisyonu belirlemede önemli bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada da serum IGF-1 düzeylerinin malnütrisyonu olan siyanotik DKH'da malnütrisyonu olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (30). Bu sonuçlar DKH olan çocuklarda büyüme hormonu-IGF aksının bozulduğunu göstermektedir. Açlık hormonu olarak bilinen ghrelin, malnütrisyon ve büyüme geriliğindeki enerji metabolizmasındaki eksikliği dengelemek üzere artar. Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda serum ghrelin düzeylerinin yüksek olduğu ve ghrelin düzeyleri ile VKİ arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (31, 32).

Sık geçirilen enfeksiyonlar DKH'lı çocuklardaki büyüme geriliği ve malnütrisyon gelişiminin en önemli nedenlerinden birisidir (6, 28). Çil ve ark. (17) özellikle dekonjestif tedavi alan sol-sağ şantlı DKH'lı hastalarda hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolları enfeksiyonlarının anlamlı ölçüde yüksek olduğunu, bu hastalarda oluşan malnütrisyonun en önemli nedeninin yetersiz beslenme ve sık geçirilen alt solunum yolları enfeksiyonları oldukları bildirilmiştir. Hansen ve ark. (27) ise beslenme problemleri ve malabsorbsiyona yol açan nedenleri bağırsaklarda venöz konjesyon, periferik anoksi sonucu besinlerden yetersiz yararlanım, asidoz, genetik faktörler ve sık geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonları gibi etkenler olarak sıralamışlardır. Bizim çalışmamızda da defektin çapı ve PAH derecesi arttıkça hastaneye yatışı gerektirecek düzeyde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklığı artmaktaydı.

Siyanotik DKH'da kilo ve boy birlikte etkilenirken, asiyanotik DKH'da ise kilo boya göre daha fazla etkilenir (12, 33). Yapılan bir çalışmada pulmoner arteriyel hipertansiyonu olsun veya olmasın siyanotik DKH'lı olanlarda kemik yaşının belirgin olarak geri olduğu ve asiyanotik DKH olanlarda pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığında büyüme geriliğinin belirgin geri olduğu gösterilmiştir (34). Oksidatif durumun siyanotik DKH'da yüksek asiyanotik DKH'da normal olduğu gösterilmiştir (35). Ayrıca siyanotik DKH'da serum IGF-1 düzeyleri ile oksijen satürasyonu arasında pozitif ilişkinin gösterilmesi ile kronik hipoksinin serum IGF-1 düzeylerini

azalttığı öne sürülmüştür (30). Bu bulgular siyanotik hastalardaki büyüme geriliğinde; kronik hipoksinin pulmoner arteriyel hipertansiyondan daha etkili olduğunu göstermektedir. Cameron ve ark. (33) yaptıkları çalışmalarında malnütrisyonun konjestif kalp yetmezliği ve siyanozu olan hastalarda belirgin olduğunu bildirmektedir. Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda TNF-alfa ve IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Serum ghrelin düzeylerinin asiyanotik DKH olanlarda siyanotik DKH olanlardan daha yüksek olması ve serum ghrelin düzeyleri ile TNF-alfa düzeyleri arasındaki pozitif ilişkinin saptanması; malnütrisyonun konjestif kalp yetmezliği ve kronik hipoksi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (31). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ağırlığı <5 persantil olanların; en fazla siyanotik lezyonu olan ve/veya kalp yetmezliği tedavisi alan hastalar olduklarını bildirilmişlerdir (17). Linde ve ark. (36) siyanotik hastalarda boy ve kilonun asiyanotiklere göre fazla etkilendiğini, bu çalışmanın aksine Salzer ve ark. (37) asiyanotik hastaların kilo alımının siyanotiklere göre daha azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm hastaların kilolarının boylarına göre daha fazla etkilendiğini tespit ettik. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların kilo z skoru <-2 olanlar %66.2 iken boy z skorları <-2 olanlar sadece %3.4 idi. Ayrıca hastalarımızın büyük çoğunluğunun akut malnütrisyonlu (wasting) olması da asiyanotik sol-sağ şantlı DKH'lı hastalarda kilonun boya göre daha çok etkilendiğini destekler nitelikteydi.

Sol-sağ şantlı DKH'da triküspit öncesi lezyonlar, triküspit sonrası lezyonlara göre daha az sıklıkta ve geç yaşlarda PAH'a neden olurlar (33, 36, 38). Çalışmamızda da gerek PAH olmayan, gerekse sınırdaki olan grupta en çok ASD ve küçük VSD'li hastalar bulunurken AVSD ve orta- geniş VSD'lilerin ise orta ve ağır PAH grubunda yoğunlukta olduğu görülmekteydi. Defektin lokalizasyonu olduğu kadar boyutu da önemlidir. Büyük defektlerde, küçük defektlere göre daha fazla ve erken PAH gelişme riski vardır. Yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada küçük VSD'lerde %3 oranında PAH geliştiği, büyük defektlerde bu oranın %50'ye ulaştığı bildirilmiştir (39). Bizim hastalarımızda da defekt çapı arttıkça PAH ve malnütrisyon derecesinin arttığı görülmekteydi. Sol-sağ şantlı DKH'da pulmoner stenoz PAH'tan koruyucu bir faktör olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da pulmoner stenozu olan VSD'lilerde PAH ve malnütrisyon ya hiç yoktu ya da hafif derecede bulunmaktaydı.

Kalp yetersizliği olan hastalarda fazla miktarda enerji harcanmasına rağmen kalori alımı yetersiz kalmaktadır; pulmoner konjesyona bağlı dispne ve takipne, yorgunluk, iştahsızlık ve hipoksi, besin alımını zorlaştırır ve oksijen tüketimini artırır (22, 24). Kullanılan diüretik tedavi ve sıvı kısıtlaması da sodyum, potasyum, magnezyum gibi elementlerin kaybı ve sonucunda da halsizliğe neden olmaktadır (24). Sondeheimer ve ark. (40) DKH'da gastrointestinal sistem maturasyon ve fonksiyonlarının geri kaldığını bildirmişlerdir. Kalp yetmezliği neticesinde oluşan hepatomegali, oluşturduğu bası nedeniyle mide hacmini ve besin alımını azaltmaktadır. Ayrıca gastrointestinal sistemde ödem gelişmesi sonucunda motilite bozukluğu ve malabsorbsiyon meydana gelmektedir (24, 40). Çalışmamızda da kalp yetmezliği tedavisi

alan hastaların %90'ında PAH, %95.5'inde de malnütrisyon tespit etmemiz kalp yetmezliğinin malnütrisyon gelişmesinde ne kadar önemli bir etken olduğunu gösterir niteliktedir.

Daha önceki çalışmalarda PAH ile büyüme geriliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12, 17, 37, 41). Yüksek pulmoner dirence karşı çalışarak hipertrofiye olan sağ ventrikülün oksijen gereksiniminin artması ve oluşan kronik hücrel hipoksiye bağlı daha fazla enerji tüketimi sonucunda PAH'lı hastalarda malnütrisyon daha da ağırlaşmaktadır (19). Büyüme geriliğinin en fazla AVSD ve geniş VSD'li hastalarda görülmesi; bu hastalarda yüksek orandaki sol-sağ şant miktarının PAH'a ve konjestif kalp yetmezliğine neden olması ile açıklanabilmektedir. Varan ve ark. (12) DKH'lı çocuklarda beslenme ve büyüme üzerine etkili olan en önemli faktörün kronik hipoksi ve PAH olduğunu, en belirgin malnütrisyonun (%56'sında orta-ağır derecede) siyanotik PAH'lı hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastalarımızda da ortalama PAB ile malnütrisyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttu. Rp/m² ve Rp/Rs oranı ile kilo ve boy z skorları arasında negatif ilişki bulmamız sol-sağ şantın zaman içerisinde pulmoner yataktaki remodeling'i etkilediğini, kalbin iş yükünün artması ve oksijen değişiminin bozulması sonucunda da malnütrisyonu ağırlaştırdığını düşündürmektedir.

Daha önceki çalışmalardan ASD'li hastalarda PAH'ın erişkin yaşlara doğru geliştiği bilinmektedir (42). İzole sekundum ASD'li çocuklarda PAH'ın %2.2-13 arasında olduğu bildirilmektedir (43, 44). Rhee ve ark.'nın (45) yaptıkları çalışmalarında ASD'li hastalarda cerrahi düzeltme sonrası büyümenin anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. Goetschmann ve ark. (43) yaptıkları bir çalışmada PAH'ı olan sekundum ASD'li hastaların kilo alımlarının olmayanlara göre daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda izole sekundum ASD'li hastaların %36'sında sınırdaki, %14'ünde ise hafif PAH vardı. Gomez sınıflamasına göre 10'unda (%20.4) hafif ve birinde (%2) orta düzeyde malnütrisyon bulunmaktaydı.

Malnütrisyonu bulunan DKH'lı çocukların cerrahi düzeltmeden sonra normal büyüme düzeyini yakaladıkları bilinmektedir (20, 45, 46). Nydegger ve ark. (47) postoperatif bir hafta içinde enerji tüketiminin belirgin olarak azaldığını ve 6 ay sonra da bebeklerin boy ve kilolarının normal yaşlıları ile benzer duruma geldiklerini göstermişlerdir. Bu nedenle triküspit sonrası bölgede geniş defekti olan hastalara erken yaşta tanı konularak, yakın takip edilmeli; kalp yetersizliği, PAH ve malnütrisyon ilerlemeden defektleri kapatılmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle anne ve babanın antropometrik özellikleri, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyleri gibi faktörler yeterli olarak değerlendirilemedi.

Sonuç

Asiyantik sol-sağ şantlı DKH olan çocuklarda, PAH gelişiminde defektin hemodinamisinin önemli rol oynadığı ve pulmoner arter basıncı ile malnütrisyon derecesinin anlamlı pozitif

ilişki içinde olduğu görülmüştür. Ayrıca sınırdaki PAH'ı olan hastaların olmayanlara göre malnütrisyonu daha fazla eğilimli olduğu ve bu konuda geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği düşünülmüştür. Özellikle geniş defekti olan hastaların, erken cerrahi düzeltme açısından, kilo alımları ve PAH yönünden yakından izlenmeleri gerektiği değerlendirilmiştir.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537. [CrossRef]
3. Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008; 64: 200-4. [CrossRef]
4. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 515-22. [CrossRef]
5. De Onis M, Monterio C, Akre J, Clugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 703-12.
6. Grover Z, Ee LC. Protein Energy Malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1055-68. [CrossRef]
7. De Onis M, Blössner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 518-26. [CrossRef]
8. Gomez F, Ramos Galvan R, Frenk S, Cravioto Munoz J, Chávez R, Vazquez J. Mortality in second-and third-degree malnutrition. *J Trop Pediatr* 1956; 2: 77-83.
9. Waterlow JC. Evolution of Kwashiorkor and marasmus. *Lancet* 1974; 2:712. [CrossRef]
10. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 566-9. [CrossRef]
11. Bayer LM, Robinson SJ. Growth history of children with congenital heart disease. Size according to sex, age decade, surgical status, and diagnostic category. *Am J Dis Child* 1969; 117: 564-72.
12. 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. [CrossRef]
13. Sağlam GS, Sarıoğlu A, Batmaz G, Sütçü CS, Ertuğrul A. Ventriküler septal defektlerin ekokardiyografi ile ölçülen defekt çapına göre sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Cardiology* 1995; 4: 219-25.
14. McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *Heart* 2002; 87: 256-9. [CrossRef]

15. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
16. Yurdakul S, Aytekin S. Diagnostic algorithms in pulmonary hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10; Suppl 1: 14-26. [\[CrossRef\]](#)
17. Çil E, Zincirci M, Bostan ÖM. Konjenital kalp hastalıklarında malnütrisyon prevalansı ve bunu etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2000; 13: 426-33.
18. Bistran BR, Blackburn GL, Serimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 1148-55.
19. Menon G, Poskitt EM. Why does congenital heart disease cause failure to thrive? *Arch Dis Child* 1985; 60: 1134-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Mehri A, Drash A. Growth disturbance in congenital heart disease. *J Pediatr* 1962; 61: 418-29. [\[CrossRef\]](#)
21. Huse DM, Feldt RH, Nelson RA, Novak LP. Infants with congenital heart disease: Food intake, body weight, and energy metabolism. *Am J Dis Child* 1975; 129: 65-9.
22. Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *CMAJ* 1986; 135: 753-8.
23. Unger R, DeKleermaeker M, Gidding SS, Christoffel KK. Calories count. Improved weight gain with dietary intervention in congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1078-84.
24. Nydegger A, Bines JE. Energy metabolism in infants with congenital heart disease. *Nutrition* 2006; 22: 697-704. [\[CrossRef\]](#)
25. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271: 453-60. [\[CrossRef\]](#)
26. McIntyre J, Hull D. Metabolic rate in febrile infants. *Arch Dis Child* 1996; 74: 206-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Hansen SR, Dorup I. Energy and nutrient intakes in congenital heart disease. *Acta Paediatr* 1993; 82: 166-72. [\[CrossRef\]](#)
28. Gingell RL, Pieroni DR, Hornung MG. Growth problems associated with congenital heart disease in infancy. In: Leberthal E, editor. *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York; Raven Press: 1981. p. 853-60.
29. Dinleyici EC, Kılıç Z, Büyükkaragöz B, Uçar B, Alataş Ö, Aydoğdu SD, Doğruel N. Serum IGF-1, IGFBP-3 and growth hormone levels in children with congenital heart disease: relationship with nutritional status, cyanosis and left ventricular functions. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 279-83.
30. Dündar B, Akçoral A, Saylam G, Ünal N, Meşe T, Hüdaoğlu S, et al. Chronic hypoxemia leads to reduced serum IGF-I levels in cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 431-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Afify MF, Mohamed GB, El-Maboud MA, Abdel-Latif EA. Serum levels of ghrelin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infants and children with congenital heart disease. *J Trop Pediatr* 2009; 55: 388-92. [\[CrossRef\]](#)
32. Kandil ME, Elwan A, Hussein Y, Kandeel W, Rasheed M. Ghrelin levels in children with congenital heart disease. *J Trop Pediatr* 2009; 55: 307-12. [\[CrossRef\]](#)
33. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1098-102. [\[CrossRef\]](#)
34. Samadi M, Rashid RJ, Ghaffari S, Shoaran M. Study on bone age in pediatric patients with congenital heart disease and its relation with cyanosis and pulmonary artery pressure. *Pak J Biol Sci* 2009; 12: 702-6. [\[CrossRef\]](#)
35. Ercan S, Çakmak A, Kösecik M, Erel Ö. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 486-90.
36. Linde LM, Dunn OJ, Schireson R, Rasof B. Growth in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1967; 70: 413-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Salzer HR, Haschke F, Wimmer M, Heil M, Schilling R. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 17-23. [\[CrossRef\]](#)
38. Olguntürk R. Pediatrik pulmoner hipertansiyon ve doğuştan kalp hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10 Suppl 1: 50-6.
39. Gaile N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.
40. Sondheimer JM, Hamilton JR. Intestinal function in infants with severe congenital heart disease. *J Pediatr* 1978; 92: 572-8. [\[CrossRef\]](#)
41. Leite 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 Cardiol* 1995; 65: 403-7.
42. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation* 2006; 114: 1645-53. [\[CrossRef\]](#)
43. Goetschmann S, Dibernardo S, Steinmann H, Pavlovic M, Sekarski N, Pfammater JP. Frequency of severe pulmonary hypertension complicating "Isolated" atrial septal defect in infancy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 340-2. [\[CrossRef\]](#)
44. Cherian G, Uthaman CB, Durairaj M, Sukumar IP, Krishnaswami S, Jairaj PS, et al. Pulmonary hypertension in isolated secundum atrial septal defect: high frequency in young patients. *Am Heart J* 1983; 105: 952-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Rhee EK, Evangelista JK, Nigrin DJ, Erickson LC. Impact of anatomic closure on somatic growth among small, asymptomatic children with secundum atrial septal defect. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1472-5. [\[CrossRef\]](#)
46. Vaidyanathan B, Roth SJ, Gauvreau K, Shivaprakasha K, Rao SG, Kumar RK. Somatic growth after ventricular septal defect repair in malnourished infants. *J Pediatr* 2006; 149: 205-9. [\[CrossRef\]](#)
47. Nydegger A, Walsh A, Penny DJ, Henning R, Bines JE. Changes in resting energy expenditure in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 392-7. [\[CrossRef\]](#)