

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**İNTRAUTERİN BÜYÜME, KARDİYAK FONKSİYONLAR
VE MİYOSTATİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Serhat KILIÇ
J. Tbp. Ütđm.**

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2015**

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**İNTRAUTERİN BÜYÜME, KARDİYAK FONKSİYONLAR
VE MİYOSTATİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Serhat KILIÇ
J. Tbp. Ütđm.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
İçin Öngördüğü **UZMANLIK TEZİ**
olarak hazırlanmıŐtır

TEZ DANIŞMANI
Turan TUNÇ
Doç. Hv. Tbp. Alb.

**ANKARA
2015**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“İntrauterin Büyüme, Kardiyak Fonksiyonlar ve Miyostatin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Hv. Tbp. Alb. Turan TUNÇ

Üye : Prof. Hv. Tbp. Alb. Faysal GÖK

Üye : Prof. Tbp. Alb. Bülent ÜNAY

ONAY :

J. Tbp. Ütğm. Serhat KILIÇ’ın 19.07.2013 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER
Prof. Hv. Tbp. Tümgeneral
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırma Etik Kurulu' nun 26.06.2013 tarih ve 322 sayılı izni ile Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığında yapılmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Hv. Tbp. Alb. Faysal GÖK'e, uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan, tez hazırlama sürecinin her aşamasında bana yardımcı olup yol gösteren tez danışmanım Yenidoğan Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Hv. Tbp. Alb. Turan TUNÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Değerli zamanlarını ayırıp bilgileri ve tecrübeleriyle, sabırla, anlayışla yetiştirmemizi sağladıkları için kliniğimiz öğretim üyelerine, çalışmaktan zevk duyduğum uzman doktorlara, uzmanlık öğrencilerine ve klinik personeline, tez çalışmam süresince her konuda gösterdikleri yardımlar için Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Uğur KESKİN'E, Doç. Tbp. Alb. Cengizhan AÇIKEL'E, Doç. Tbp. Yb. Tuncer ÇAYCI'ya, Uzm. Tbp. Yzb. Adem POLAT'a, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Bnb. M. Kürşat FİDANCI'ya, Yrd. Doç. J. Tbp. Bnb. Mehmet SALDIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca hep yanımda olup bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem, değerli ablalarım, emin adımlarla ilerlediğim eğitim hayatımın temellerini atarak bana en büyük mirası bırakan canım babama teşekkür ederim.

Hayatıma girdiğinden beri beni hiç yalnız bırakmayan, zor günlerimde sabır, anlayış ve sükûnetle beni dinleyen, tez çalışmamın her aşamasına bilfiil katkı sağlayıp bana yardımcı olan, dünyanın en güzel ve en değerli varlığı oğlumuz Ahmet Batu'nun annesi biricik eşime, teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

J. Tbp. Ütğm. Serhat KILIÇ

ÖZET

İNTRAUTERİN BÜYÜME, KARDİYAK FONKSİYONLAR VE MİYOSTATİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Miyostatin, intrauterin dönemden başlayarak tüm hayat boyunca aktivitesi devam eden, özellikle kas dokusunun oluşumunu ve kitlesini düzenleyen büyüme faktörüdür. İntrauterin büyüme sapmalarının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, kord kanı miyostatin düzeyleri ile intrauterin büyüme sapmaları, postnatal kardiyak fonksiyonlar ve kalp duvar kalınlıkları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Gebeliği süresince herhangi bir hastalığı bulunmayan, tekil gebelerden zamanında doğan 90 bebek çalışmaya alındı. Bunlardan 8 tanesi çeşitli sebeplerle çalışma dışı bırakıldı. Lubchenco intrauterin büyüme eğrisinde; doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10-90 persentil değerleri arasındaki bebekler AGA (Appropriate for Gestationel Age, n=30), 10 persentil değerinin altındaki bebekler SGA (Small for Gestationel Age, n=25) ve 90 persentil değerinin üstündeki bebekler ise LGA (Large for Gestationel Age, n=27) grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm bebeklerden kord kan örneği alınıp plazma miyostatin düzeyi çalışıldı ve postnatal 7-10. günlerde fonksiyonel ekokardiyografi yapılarak kardiyak fonksiyonları ve anatomik ölçümleri değerlendirildi. AGA grubunda miyostatin düzeyleri diğer iki grup ile kıyaslandığında yüksek saptandı ($p<0.001$). Ancak SGA ve LGA grupları arasında miyostatin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=1.00$). Sol ventrikül (LV) fonksiyonlarını gösteren, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. AGA grubunda miyostatin düzeylerinin artması ile EF ve KF değerlerinin azaldığı saptandı ($p<0.05$). Kardiyak kas kitlesinin göstergesi olarak, sol ventrikül kitlesi (SVK) ve kitle indeksi (SVKİ) değerlendirildi. SVK değeri SGA grubunda diğer iki gruba göre daha düşük saptandı ($p<0.001$). SVKİ değeri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak, bu çalışmada miyostatin düzeylerinin intrauterin büyümenin normal gelişiminde etkili bir büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir. Miyostatinin intrauterin büyüme sapmaları, kardiyak fonksiyonlar ve kardiyak anatomi ile olan ilişkisini net bir şekilde ortaya koyabilmek adına daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyostatin, intrauterin büyüme geriliği, ekokardiyografi, SGA, LGA

Yazar Adı: J. Tbp. Ütğm. Serhat KILIÇ

Danışman: Doç. Hv. Tbp. Alb. Turan TUNÇ

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN INTRAUTERINE GROWTH, CARDIAC FUNCTIONS AND MYOSTATIN LEVELS

Myostatin, is a growth factor that regulates the formation of muscle tissue and mass, also has ongoing activity throughout life starting from the intrauterine period. The etiopathogenesis of intrauterin growth deviations has not been elucidated yet. The aim of this study was to investigate the association between cord blood myostatin levels, intrauterine growth deviations and cardiac functions. Ninety babies born from singleton and healthy pregnancies in full-term, were enrolled to the study. Eight of them were excluded from the study because of various reasons. Three groups were formed according to Lubchenco intrauterin growth chart; the babies with birth weight for gestational age between 10th and 90th percentile were defined as AGA (Appropriate for gestational age, n=30), babies less than 10th percentile were defined as SGA (Small for gestational age, n=25) and babies more than 90th percentile were defined as LGA (Large for gestational age, n=27). Plasma levels of myostatin were measured in cord blood of all babies and functional echocardiography was performed to assess cardiac function and anatomical measurements at postnatally 7-10 days. The myostatin levels of AGA group were significantly higher than the other two groups ($p<0.001$). However there was no significant difference for levels of myostatin between SGA and LGA groups ($p=1.00$). There was no significant difference for ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) which are the indicator of left ventricular (LV) function, between all groups. It was determined that the EF and KF values decreased with the increase of miyostatin levels in AGA group ($p<0.05$). As an indicator of cardiac muscle mass, left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were assessed. The LVM values of SGA group were significantly lower than the other two groups ($p<0.001$). There was no significant difference for LVMI between all groups ($p>0.05$). In conclusion, this study demonstrates that miyostatin is a potent growth factor of normal intrauterine development. Further research is needed to demonstrate the relationship between myostatin, intrauterine growth deviations, cardiac functions and anatomy.

Key words: Myostatin, intrauterin growth retardation, echocardiography, SGA, LGA

Author : Serhat KILIÇ, MD

Counselor: Turan TUNÇ, Associate Professor of Neonatology

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iiii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İntrauterin Büyüme	3
2.1.1 İntrauterin Büyümenin Değerlendirilmesi	6
2.2. SGA Bebek	10
2.3. LGA Bebek	17
2.4. Kalp Anatomisi	21
2.5. Kardiyovasküler Sistem Embriyolojisi	23
2.6. Ventrikül yapı ve fonksiyonu	23
2.7. Ekokardiyografi	24
2.7.1. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması	25
2.7.1.1. M-mode Ekokardiyografi	25
2.7.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi	25
2.7.1.3. Doppler Ekokardiyografi	26
2.7.2. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	27
2.7.3. Sol Ventrikül Kitlesi ve Kitle İndeksi	28
2.8. Miyostatin	29
2.8.1. TGF- β ailesinin üyesi olarak miyostatin	29
2.8.2. Miyostatin Büyüme Faktörünün Oluşumu	29
2.8.3. Miyostatinin Fonksiyonları	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grupları	33

3.2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler	34
3.3. Ekokardiyografi	36
3.4. İstatiksel Yöntemler	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53



SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Appropriate for Gestationel Age
SGA	: Small for Gestationel Age
LGA	: Large for Gestationel Age
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü- β
GDF-8	: Büyüme Farklılaşma Faktörü-8
IGF	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
hPL	: Human Plasental Lactogen
İUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
SD	: Standart Sapma
Pİ	: Ponderal İndeksi
LBW	: Düşük Doğum Ağırlıklı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TORCH	: Toksoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes Simpleks
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
RA	: Sağ Atriyum
LA	: Sol Atriyum
RV	: Sağ Ventrikül
LV	: Sol Ventrikül
M-mode	: Motion Mode
EKG	: Elektrokardiyogram
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
KF	: Kısalma Fraksiyonu
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
BMP	: Kemik Morfojenik Proteinleri
ER	: Endoplazmik Retikulum

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HEPES	: 4-(2-Hydroxyethyl)-1-Piperazineethanesulfonic Acid
LVEDD	: Sol Ventrikül End Diyastolik Çapı
LVESD	: Sol Ventrikül End Sistolik Çapı
IVSd	: İnterventriküler Septum Diyastolik Çapı
IVSs	: İnterventriküler Septum Sistolik Çapı
LVPWD	: Sol Ventrikül Arka Duvar Diyastolik Çapı
LVPWs	: Sol Ventrikül Arka Duvar Sistolik Çapı
Ao	: Aort Kökü Diyastolik Çapı
ET	: E Dalgasının Süresi
AT	: A Dalgasının Süresi
DT	: Deselerasyon Zamanı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
C/S	: Sezaryen
NVY	: Normal Vajinal Doğum
PDA	: Patent Duktus Arteriyosus
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo-1.	Fetal büyümede rol alan hormonlar	6
Tablo-2.1	Yeni Ballard Skorlaması – fiziksel Özellikler	8
Tablo-2.2	Yeni Ballard skorlaması – nöromuskuler matürasyon	9
Tablo-2.3	Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi	9
Tablo-2.4	SGA risk faktörleri	13
Tablo-2.5	SGA yenidoğanların sorunları	16
Tablo-4.1	Cinsiyet ve doğum şeklinin AGA, SGA, LGA gruplarındaki dağılımları ve karşılaştırılması	39
Tablo-4.2	AGA, SGA ve LGA gruplarında antropometrik özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri	40
Tablo-4.3	Grupların miyostatin düzeyleri açısından karşılaştırılması	41
Tablo-4.4	Grupların sol ventrikül değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve analiz değerleri	42
Tablo-4.5	Grupların LV fonksiyonunu gösteren parametrelere ait tanımlayıcı istatistikleri ve analiz değerleri	43
Tablo-4.6	Grupların SVK parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve analiz değerleri	43
Tablo-4.7	Cinsiyet ve doğum şekli gruplarındaki miyostatin düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo-4.8	AGA grubu korelasyon analizleri	45
Tablo-4.9	SGA grubu korelasyon analizleri	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal fetal büyüme; genetik olarak önceden belirlenmiş büyüme potansiyeli ile bunun fetal, plasental ve maternal faktörlerle modülasyonuna bağlı bir süreçtir (1, 2). Sağlıklı bir annede genetik olarak normal bir fetus ve plasentanın başarılı implantasyonu büyük olasılıkla sağlıklı bir bebekle sonuçlanacaktır. Bu faktörlerin herhangi birinde veya birkaçında bozukluk olması durumunda gebelik sonuçları olumsuz etkilenebilir, gestasyon haftasına göre düşük veya büyük doğum ağırlıklı bebek meydana gelebilir.

Genel olarak, Lubchenco intrauterin büyüme eğrisinde; doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre 10-90 persentil değerleri arasındaki bebekler AGA (Appropriate for Gestational Age), 10 persentil değerinin altındakiler SGA (Small for Gestational Age) ve 90 persentil değerinin üstündekiler LGA (Large for Gestational Age) olarak tanımlanmaktadır (3).

Canlılarda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasını stimüle ve regüle eden “büyüme faktörleri” adı verilen özelleşmiş proteinler mevcuttur. 1997 yılında, iskelet kası için ilk negatif self-regülâtör olan bir protein tanımlandı. McPherron ve arkadaşları “Transforming büyüme faktörü- β ” (TGF- β) ailesinin yeni üyesi olan “büyüme farklılaşma faktörü-8”i (GDF-8) keşfettiler (4). Bu faktörü kodlayan genin ablasyonu neticesinde, kas dokusunda aşırı derecede büyüme olması nedeniyle bu faktör “miyostatin” olarak isimlendirildi. Miyostatin, intrauterin dönemden başlayarak tüm hayat boyunca aktivitesi devam eden, organizmada özellikle kas dokusunun oluşumunu ve kitlesini negatif olarak düzenleyen büyüme faktörüdür. Miyostatin çizgili kas kitlesinin artışıını inhibe ederek aşırı derecede hipertrofi ve hiperplazi gelişimini engeller. Domuzlarda iskelet kasındaki miyostatin ekspresyonunun kas büyümesinin değişik durumlarındaki düzeyini, doku özgüllüğünü ve gelişimsel paternini göstermeyi amaçlayan bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, düşük doğum ağırlıklı domuz yavrularının kasında miyostatin mRNA düzeyi, doğum ağırlığı normal olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur (5). Fetal

ve neonatal ratlarda yapılan çalışmalarda, miyostatinin kardiyomyosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve kardiyak hücre siklusunda değişikliğe yol açarak kardiyomyositlerde hiperplastik büyümeyi sınırlandırdığı gösterilmiştir (6).

Sonuç olarak; molekln fizyolojisinden de anlaşıldığı üzere miyostatin, kas gelişimi başta olmak üzere birçok doku ve organ gelişiminde hayati rol oynamaktadır. Özellikle fetslerdeki kas kitlesi ve miyostatin düzeyleri arasındaki ilişki intrauterin büyümenin derecesi konusunda fikirler verebilir.

Biz bu çalışmada kord kanı miyostatin düzeyleri, intrauterin büyüme sapmaları, postnatal kardiyak fonksiyonlar ve kalp duvar kalınlıkları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAUTERİN BÜYÜME

Embriyonal dönem, fertilizasyonla başlayıp 10. gestasyonel haftaya kadar süren dönemdir. Gebeliğin 9. haftasında embriyo 8 g ağırlığında ve 5 cm boyunda olmasına rağmen organogenez dönemi tamamlanmaktadır. Bu dönemde büyümenin düzenlenmesinde “İnsulin benzeri büyüme faktörü-2” (IGF-2) ön plandadır. Gebeliğin 10-40. haftaları arasına “fetal periyod” adı verilir. Fetüsün gelişimi evresinde 10 ile 20. haftalar arası dönemde hiperplazi ön plandadır. Yirmi ile 28. haftalar arasındaki dönemde hiperplazi ile hipertrofi birlikte görülmekte olup bu haftadan sonra terme kadar olan evrede hipertrofi ön plana çıkmaktadır. Bu dönemler büyüme ile ilgili hangi patolojilerin oluşabileceğinin bilinmesi ve gerekirse önceden önlemler alınması ya da müdahalelerde bulunulması açısından önemlidir.

Fetal büyüme ve gelişme, doku ve organların diferansiyasyonu, matürasyonu ve büyümesi ile karakterize bir süreçtir (7). Fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen başlıca faktörler genetik yapı, uteroplasental fonksiyon ve intrauterin maternal çevredir. Bütün bu faktörlerin uygun olduğu koşullarda, sağlıklı bir fetüs somatik büyümesini tamamlar. Koşulların uygun olmaması durumunda ise büyüme ve gelişme olumsuz etkilenerek sınırlanabilir. Anormal maternal, fetal ve plasental faktörler tek tek veya hep birlikte fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilir. (8,9).

Fetüs için mükemmel bir parazit denilmekle birlikte, maternal ve fetal nütrisyonel yoksunluk durumlarında fetal gelişim çok etkilenir (10). Fetüs, fetal doku sentezi için gereken öncü maddeleri ve oksidasyon metabolizması için gereken yakıtı temin edebilmek amacıyla, maternal besin alımına ve endojen substrat depolarına ihtiyaç duyar (11).

Plasenta anneden fetüse transfer organıdır, ayrıca salgıladığı bir dizi hormon ve faktörlerle fetal büyümeye katkıda bulunur. Üçüncü trimester boyunca, maternal insülin direnci fetüse daha fazla yakıt geçmesine katkıda bulunur. Gebelikte açlık

döneminde yakıt mobilizasyonu hızlanır. Bu durum anne kanında serbest yağ asitleri ve keton cisimleri düzeyinde hızlı artışa neden olur. İnsülin düzeyinde hızlı düşüş ve “Human koryonik somatomammotropin” (Human plasental lactogen-hPL) sekresyonunda artış ile birlikte maternal yağ depolarının mobilizasyonu artar. hPL'nin lipolitik aktivitesi vardır ve maternal glikoz oksidasyonunu kısıtlar. hPL ayrıca fetal büyümeyi destekler ve diyabetik anne bebeklerinde düzeyi yüksektir. Annede rölatif insülin direncini artırarak glikozun plasental geçişini kolaylaştırır (12,13). Ayrıca, hipoinsülinemi nedeni ile maternal insüline bağımlı dokular tarafından glikoz alımının azalması sonucu, maternal glikoz tüketimi hafifletilmiş ve fetüse glikoz transferi sürdürülmüş olur. Maternal açlık döneminde mobilize olan alternatif substratlar, keton cisimleri gibi plasentayı geçerek fetal büyüme ve gelişmeye katkıda bulunurlar. Bu hızlandırılmış enerji kaynağı mobilizasyonu, kısa maternal açlık dönemlerinde fetal büyümeyi olumsuz etkiler. Fetal oksijen tüketiminde kullanılan substratlar, koyun fetüslerinde de çok iyi belirlenmiştir (14). Buna göre glikoz %50, aminoasitler %25, laktat %20 ve serbest yağ asitleri %5-10 oranında fetal oksijen tüketiminde kullanılırlar.

Plasental leptin ve ghrelinin de fetal büyümeye olumlu katkıları vardır. Gebeliğin orta-geç döneminde karaciğer ve diğer dokularda üretilen IGF-1, fetal büyümeyi otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile regüle eder ve anabolik etkileri yanında plasental transportu da kontrol eder (15-17).

İntrauterin dönemde insülin fetal büyüme için en önemli hormonlar arasında yer alır. Fetal karaciğerde insülin reseptörleri 19-25. haftalarda en yüksek düzeye çıkar ve karaciğerde özellikle glikojen sentezini stimüle eder. Bilindiği gibi insülin plasentadan geçmez ve büyümeyi artıran bu hormon fetal kökenlidir. İnsülin fetal kas dokusunda protein sentezini ve aminoasit alımını artırır. Fetal insülin üretimi eksikliğinde (pankreatik aplazi, geçici neonatal diyabetes mellitus, ya da Langerhans adacıklarının konjenital yokluğu gibi) fetal büyüme bozulmuştur. Bundan başka reseptör veya postreseptör düzeyinde gelişen olaylara bağlı olarak, insülinin periferik etkisi azalabilir ve fetal büyüme etkilenebilir. İntrauterin uzun süreli hiperinsülinizme maruz kalan yenidoğanlarda (diyabetik anne çocuğu, Beckwith-Wiedemann Sendromu ya da nesidioblastozisli bebek gibi) yağ ve kas dokusu fazla

olup doğum ağırlığı artmıştır. Proinsüline ait C-peptidin amniyotik sıvı düzeyi, fetal büyüme durumu ile ilişkilidir. Gelişme geriliğinde C-peptid azalır oysa fetal makrozomide artar.

Büyüme hormonu, fetal büyümeyi pek etkilemez. Çünkü fetal karaciğerde birkaç adet büyüme hormonu reseptörü vardır. Panhipopitüitarizmde fetal ağırlık normal fetal ağırlıktan farklı değildir. Bununla birlikte büyüme hormonunun etkisi somatomedinler tarafından yönlendirilir.

IGF-1 ve IGF-2, %60 oranında benzer olup %40 oranında ise insüline benzer yapıları vardır. IGF-1 düzeyi intrauterin büyüme geriliğinde (İUBG) düşük olup, iri bebeklerde ise yüksektir. IGF-1 ve 2, ilgili reseptörlerine bağlanıp transmembran sinyalini başlatarak hücre metabolizmasını aktive ederler ve böylece DNA sentezini başlatırlar. IGF-1 ve 2 fetüsün plazmasında 15. gebelik haftasından itibaren tespit edilir. Yine de plazma düzeyleri dokuya etkilerini yansıtmaz, çünkü bu proteinler endokrin hücrelerden ziyade parakrin ya da otokrin hücrelerde hücre bölünme siklusunda etki gösterirler (18).

Fetal büyümede, IGF-1 ve 2'nin yanı sıra eritropoetin, epidermal büyüme faktörü (EGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve bir takım hormonların katkısı bulunmaktadır (Tablo-1).

İntrauterin büyüme; maternal, fetal ve plasental faktörlerin ortaklaşa katkıları ile normal olarak gerçekleşir (19). Annenin adölesan ya da yaşlı olması, kronik ve sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, beslenme durumu ve ruhsal yapısı fetal büyümeyi etkiler. Maternal, fetal ve plasental olumsuz etkenlerin yokluğunda term bir bebek ortalama 3300 g ağırlığında, 50 cm boyunda, 35 cm baş çevresi ve baş çevresinden 1.5-2 cm düşük göğüs çevresi ile doğar. Bu ortalama değerler fetal, maternal, plasental etkenler ile birlikte anne ve babanın antropometrik ölçümlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda miadında sağlıklı doğan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3500 g civarında bildirilmiştir (20).

Tablo-1. Fetal büyümede rol alan hormonlar

Büyüme hormonu
Tiroid hormonu
Androjenler
İnsülin
Vitamin D
IGF-1, IGF-2
Epidermal büyüme faktörü
Sinir büyüme faktörü
Platelet kaynaklı büyüme faktörü

2.1.1. İntrauterin Büyümenin Değerlendirilmesi

1961 yılında Warkany ve arkadaşları, bebekler için ağırlık, boy ve baş çevresinin normal değerlerini yayınlamışlardır. Bu da fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamaya yardımcı olmuştur (21).

1963 yılında Lubchenco ve arkadaşları, gestasyonel yaş ile doğum kilosunu geniş serilerle karşılaştırarak, belli gebelik haftasında olması gereken fetal büyüklüğün belirlenmesini sağlayan nomogramları oluşturmuşlardır (22). Doğum ağırlığı, kolay ölçülebilmesi nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılan popüler bir ölçümdür. 1967 yılında Lubchenco ve arkadaşları, 26-42. gestasyon haftaları arasında doğan yenidoğanların boy, baş çevresi ve ağırlıklarını öngören büyüme eğrilerini yayınlamışlardır (23,24).

Ballard ve arkadaşları tarafından 1979 yılında gebelik haftasının tahmin edilebilmesi amacıyla “Ballard skorlama tablosu” adı verilen bir skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bu skorlama sisteminde bebeğin fiziksel özellikleri ve nöromusküler matürasyonu değerlendirilerek gebelik haftasının tahmin edilmesi amaçlanmıştır (25). Çok düşük doğum ağırlıklı ve ağır prematüre bebekleri de içerecek şekilde 1991 yılında “yeni Ballard skorlama sistemi” oluşturulmuştur (26). Yeni Ballard

skorlama sistemi, özellikle küçük prematürelere değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Bu skorlama sistemi ile 20 ile 44. haftalar arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Gestasyon yaşı 26. hafta ve altında olan bebeklere ilk 12 saatte, 26. haftanın üzerinde olanlara ise 96. saate kadar uygulanabilir. Bu skorlama sistemi kapsamında 6 fiziksel ve 6 nöromusküler kriter değerlendirilir ve elde edilen skorun karşısına denk gelen rakam, o bebeğin gebelik haftasını verir (Tablo-2.1, 2.2, 2.3)




































ABD’de intrauterin büyüme eğrileri 2010 yılında güncellenmiş ve bu eğrilerde de doğum ağırlığı 10 ve 90 persentil arası olanlar AGA, 10 persentilin altı SGA, 90 persentilin üzeri LGA olarak tanımlanmaktadır (27). Bunun dışında istatistiksel açıdan dağılımlara bakılarak yorum yapmak için intrauterin ölçümlerin standart sapmaları (SD) kullanılabilir. Doğum ağırlığı ortalamaya göre -2SD ve +2SD arası olanlar AGA, -2SD altı olanlar SGA, +2SD üstü olanlar ise LGA olarak tanımlanır (28-30).

“Ponderal indeksi” (PI) fetal büyümenin derecesinin belirlenmesinde kullanılan, boy ve kilo bağımlı bir parametre olup gestasyon haftasına göre değişiklik gösterebilir ve şu formül ile hesaplanır; ağırlık (g) x 100 / [boy (cm)]³.

Tablo-2.1 Yeni Ballard Skorlaması - Fiziksel Özellikler

Bulgu	Skor						
	-1	0	1	2	3	4	5
A.Deri							
Kalınlık	Çok ince	İnce	İnce	Orta	Orta	Kalın	Sert
Görünüm	Saydam	Yarı saydam	Düz	Yüzeyel soyulma	-	Parşomen	Çatlak ve buruşuk
Renk	-	-	Pembe	-	Soluk alanlar	Normal	-
Yüzeyel venler	-	Kırmızı	Belirgin	Az sayıda ve ince	Seyrek ve yüzeyel	Yok	-
Çatlak	-	-	-	-	-	Derin	
B. Lanugo	Yok	Seyrek	Bol	İnce	Yer yer dökük	Çoğu yerde dökük	
C.Ayak tabanı							
Uzunluk	>40mm,-1 <40mm-2	>50mm					
Çizgiler	-	Yok	Hafif Kırmızı	1/3 önde	2/3 önde	Tüm tabanda	
D. Meme							
Areola	Fark edilmez	Zor farkedilir	Düz	Hafif	Kabarık	Tam	
Meme başı	-	-	Yok	1-2mm	3-4mm	5-10mm	
E. Göz/Kulak							
Göz kapakları	Kapalı Gevşek -1 Sıkı -2	Açık					
Kulak kıvrımları	-	Yok	Hafif	Orta	Tam	Tam	
Kıkırdak	-		Yok	Yumuşak	Orta	Sert	
Katlanma	-		Yok yavaş	Yumuşak çabuk	Orta hemen	Sert hemen	
F. Genital							
Testisler	-	Yok	Üst kanalda	Kanalda	İnmiş	Pandüler	
Scrotum-Ruga	Düz	Belirsiz	Seyrek	Az sayıda	Bol	Derin	
Kız	Klitoris belirgin labia düz	Belirgin klitoris Küçük L. minör	Belirgin klitoris Büyümüş L. minör	L. major ve minör aynı büyüklükte	L. major büyük minör küçük	Klitoris ve L. minör tamamen örtülmüş	

Tablo-2.2 Yeni Ballard Skorlaması - Nöromusküler Matürasyon

Bulgu	Skor						
	-1	0	1	2	3	4	5
Postür							
Kare pencere testi	 $> 90^\circ$	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Dirsek açısı		 180°	 $140-180^\circ$	 $110-140^\circ$	 $90-110^\circ$	 $< 90^\circ$	
Popliteal açı	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 $< 90^\circ$
Çaprazlama testi							
Topuk kulak testi							

Tablo-2.3 Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi

Skor	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Hafta	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

2.2. SGA Bebek

Büyüme ve gelişmesini tamamlamadan doğan bebeklerle ilgili çalışmalar 1940'lara kadar uzanırken, "küçük yenidoğan"ın tanınması ve tanımlanması 1919'da olmuştur. Ylppo birçok "küçük yenidoğan"ın, normal sürede gebeliğin ürünü olarak tanımlandığı dönemde, doğum ağırlığı 2500 g altında olan tüm bebeklere "prematüre" denilmesini önermiştir. Böylece 1919-1962 yılları arasında 2500 g altında doğan tüm bebekler "prematüre" olarak tanımlanmıştır (31,32).

Daha önce bahsettiğimiz gibi 1963'te Lubchenco ve arkadaşları, büyümenin normal değerlerini ortaya koymak için belirli bir gebelik haftasında beklenen doğum ağırlıklarının ayrıntılı karşılaştırmalarını yayınlamışlardır (22). Ancak intrauterin büyüme ve gelişmenin bireysel farklılıklar gösterdiği ve gestasyon yaşına uygun seyretmediği durumlarda fetal ölüme neden olabileceği görüşü, 1967 yılında Battaglia ve Lubchenco tarafından yapılan diğer bir çalışmadan sonra kabul görmüştür (23). Bu çalışmada yazarlar gebelik yaşına göre 10 percentilin altında olan bebekleri, "gebelik yaşına göre küçük bebekler" olarak tanımlamışlardır (23, 33).

Gestasyon yaşına uygun büyüme ve gelişme göstermemiş bebekler için "fetal malnütre bebek", "İUBG olan bebek" ve "SGA bebek" gibi birçok ifade kullanılmıştır. Günümüzde bu terminolojilerin farklı veya benzer etiyolojik faktörlerle oluşabileceği ve aslında farklı durumları ifade ettikleri gösterilmiştir (34).

Otuz yedinci gebelik haftasını tamamlamadan canlı doğan her yenidoğan, "preterm" olarak tanımlanır. Gebelik haftasına bakılmaksızın 2500 g altında olan tüm yenidoğanlar ise "düşük doğum ağırlıklı" (LBW) olarak kabul edilirler (35).

Geçmişte İUBG ve SGA birbirlerinin yerine kullanılmıştır. Bu iki tanım her ne kadar birbiriyle ilişkili olsa da eş anlamlı değildir. İUBG, optimal intrauterin büyümenin yakalanamaması iken; SGA, gestasyonel yaşa göre doğum tartısının 10 percentil veya ortalamanın 2SD altında olması şeklinde tanımlanır. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yenidoğan İUBG olabilirken, SGA olmayabilir (36,37).

SGA bebekler iki gruba ayrılır;

1. Gestasyon haftasına göre 10 persentilin altında olan ve 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler (preterm SGA)
2. Gestasyon haftasına göre 10 persentilin altında olan ve 37. gebelik haftasından sonra doğan bebekler (term SGA)

SGA bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi, büyüme gelişme geriliğinin zamanlaması hakkında fikir verebilir. Buna göre iki farklı tip SGA tanımlanabilir. Simetrik tip SGA'da ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçük kalmış ve fetal büyüme hücrel hiperplazinin hâkim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Konjenital intrauterin enfeksiyonlar, kromozomal bozukluklar ve çeşitli genetik sendromlar özellikle bu dönemde fetüsü etkileyerek simetrik tip SGA'ya neden olabilirler. Başka bir neden olmaksızın yapısal etiyolojiye bağlı olanlarda, vücudun orantılı olarak küçük olması dışında başka bir özellik yoktur. Tüm SGA bebeklerin %20-30'u bu gruba girer.

Asimetrik tipte ise boy ve baş çevresi korunurken ağırlık, gestasyonel yaşa göre düşüktür. Gebeliğin son trimesteri hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği dönemdir. Bu dönemde, özellikle uteroplental yetmezlik sonucunda fetüsün beslenmesinin bozulması asimetrik büyüme geriliğine neden olabilir. Otuz ikinci gebelik haftasından sonra ortaya çıkan SGA'nın en sık sebebi, hafif veya orta derecede uteroplental yetmezliktir. Beyin büyümesi korunurken adrenal, deri altı yağ dokusu, retiküloendotelial sistem, karaciğer büyümesi ve glikojen depolanması geri kalır. SGA'ların %70-80'i bu grupta yer alır (33, 44).

SGA insidansı coğrafi bölgeye, çalışılan popülasyona ve kullanılan büyüme eğrisi tablolarına göre değişmektedir. Anne yaşı, ırk, sosyal statü, deniz seviyesinden yüksekte yaşama, fetal cinsiyet ve parite gibi birçok faktör insidansı etkilemektedir (38). Örneğin;

- Reprodüktif yaşın uçlarındaki annelerin bebekleri daha küçük olma eğilimindedir.

- Kız fetüslerde doğum kilosu daha düşüktür.
- Deniz seviyesinden yüksekte yaşayanlarda düşük oksijen basıncı nedeniyle doğum kilosu daha düşüktür.
- Irksal farklılıklar açısından Asyalılarda doğum kilosu daha düşüktür.
- Sosyokültürel seviye düştükçe yetersiz beslenme ile açıklanamayan düşük doğum tartısı sıklığında artış vardır.
- Doğum kilosu ilk doğan ve beş veya daha fazla doğum yapan anne bebeklerinde daha düşük olma eğilimindedir.

Toplumdaki SGA insidansı, SGA'yı tanımlamada kullanılan kriterlere göre değişir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada 37. gestasyon haftasını tamamlamış 2991 canlı doğan bebekten 374'ünün (%12.5) doğum ağırlığının, "Amsterdam büyüme eğrilerine" göre 10 persentilin altında olduğu saptanmıştır (39). İngiltere'de tüm canlı doğumların %7'si İUBG iken 1/3'ü SGA'dır. Malnütrisyonun yaygın olduğu az gelişmiş ülkelerde tüm canlı doğumların %50'si İUBG, bunların da 2/3'ünün SGA olduğu tahmin edilmektedir (40). Gelişmekte olan ülkelerde SGA bebeklerin çoğunu "Term SGA" olan bebekler oluştururken, gelişmiş ülkelerde preterm bebekler oluşturmaktadır. Term SGA insidansı gelişmiş ülkelerde %3, gelişmekte olan ülkelere ise %10'un üzerinde olup, gelişmiş ülkelere oranla 6.6 kat daha fazladır (41).

Ülkemizde SGA doğum sıklığı, 2013 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerinde yaklaşık %10 olarak raporlanmıştır (42). Ülkemizde, SGA bebek sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalarda %8.9 ile %14.7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Temmuz 1993-30 Nisan 1994 tarihleri arasında olan canlı doğumlar değerlendirilmiş ve SGA insidansı %7.63 olarak bildirilmiştir (43).

SGA'ya neden olan durumlar fetal, maternal ve plasental olarak sınıflandırılabilir. Fetal nedenler intrinsek, plasental ve maternal nedenler ise ekstrinsek nedenlerdir (44). SGA'ya yol açan maternal risk faktörleri; demografik, gebeliğe ait, gebelik öncesi ve diğer faktörler olarak sınıflandırılabilir (Tablo-2.4) (45).

Tablo-2.4 SGA risk faktörleri

Demografik risk faktörleri
Irk (siyah ırk) Düşük sosyoekonomik düzey
Gebeliğe ait risk faktörleri
Çoğul gebelik Anemi Yüksek hemoglobin konsantrasyonu Fetal hastalık Preeklampsi ve hipertansiyon Enfeksiyonlar Plasental problemler Erken membran rüptürü
Gebelik öncesi risk faktörleri
Boya göre düşük ağırlık Kısa boy Kronik hastalık Malnütrisyon Annenin kendisinin düşük ağırlıklı doğmuş olması SGA yenidoğan hikâyesi Uterus ya da serviks ait anomaliler Doğum sayısı (nullipar ya da multipar)
Diğer nedenler
Düşük eğitim düzeyi Sigara Prenatal takibin yokluğu ya da yetersizliği Gebelikte az kilo alma Aşırı alkol İlaç kullanımı (Amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, warfarin, prednizon, kokain gibi) Gebelikler arası sürenin 6 aydan kısa olması Yaş (<16 ya da >35) Stres (fiziksel ya da psikolojik)

Uteroplental kan akımının azalması sonucunda fetüse giden besleyici madde miktarının azalması SGA'nın en önemli sebebidir. Eklampsi, preeklampsi, diyabet nedenli vaskülopati gibi maternal vasküler nedenler, bozulmuş fetal büyüme ile birliktelik göstermektedir (46).

Annede kronik hastalık hikâyesi, hemoglobino patiler, ciddi kronik anemi ve siyanotik kalp hastalığı SGA riskini artırır. Pre-gestasyonel diyabet vasküler bozulma ve anomali riskinin artışı ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda kollajen doku hastalıkları ve özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) olgularında SGA riskinin 8 kat arttığı gösterilmiştir (31,47). Maternal yetersiz beslenmenin fetal gelişmeyi etkileyebileceği konusu henüz netlik kazanmamıştır.

SGA'nın fizyolojik nedenleri; anne ve baba boyları, etnik köken, ırk özellikleri ve annenin gebelik yaşıdır. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyümeyi etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler. Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ayrılmaz bir ilişki içerisindedir (48).

Gebelik için ideal anne yaşı 21-29 yaşlar arasındadır. Özellikle 18 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük anneler daha küçük bebek sahibi olma riski taşırlar (48). Annenin toksik madde, ilaç kullanımı, alkol, sigara ve uyuşturucu gibi alışkanlıkları hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkiler. Alkol ile SGA gelişmesi arasında doza bağımlı bir ilişki vardır. SGA riskindeki artış, alkole bağlı fetal anomali riskinin artmasına bağlıdır. Etanol, hücre replikasyonu ve büyümesini olumsuz yönde etkiler.

Tütün büyüme geriliğinin en sık görülen ve en korunulabilir nedenidir. Doza bağımlı bir ilişki söz konusudur. Fazla içenlerde içmeyenlere oranla ortalama 458 g daha düşük doğum kilosu, pasif içicilerde ise ortalama 192 g daha düşük doğum kilosu saptanmıştır (49).

Gebelikte fetüs sayısı arttıkça ortalama gestasyon yaşı azalmaktadır ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğum için risk faktörü olmaktadır. Uterustaki volüm artışı erken doğuma sebep olmaktadır (50). Anomalisi olmayan fetüste SGA'nın en sık nedeni, plasentanın bozulmuş yapısı ya da perfüzyonudur. Çoğul gebeliklerde her bir fetüse düşen plasental volüm azaldığından SGA gelişebilmektedir. Buna göre ikiz gebeliklerde SGA gelişme riski %17.5'dir. Plasenta previa olgularında, plasentanın alt yerleşimi nedeni ile fetoplasental beslenmede yetersizliğe bağlı olarak kanama olmaksızın SGA gelişebileceği bilinmektedir (51).

SGA olgularının %10'dan azında etiyolojik neden kromozomal bozukluklar, konjenital anomaliler ve genetik sendromlardır. Fetal büyümede duraklama ile birlikte SGA'ya neden olan kromozomal bozukluklar arasında trizomi 8, 13, 18, 21 ve Turner sendromu gibi durumlar sayılabilir (47). Yine SGA'ya neden olan konjenital anomali ve sendromlara örnek olarak; anensefali, iskelet displazileri, Vater sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Prader Willi Sendromu, Osteogenesis İmperfekta ve Akondroplazi gibi durumlar sayılabilir. Bu durumlarda ortaya çıkan fetal büyüme ve gelişme geriliği uterin kan akımının azalması ile açıklanabilir. Ayrıca bu gözlem plasentanın gelişmesinde fetüsün de etkisinin olduğunu düşündürür (47,52).

Fetal büyüme ve gelişmenin etkilendiği olguların sadece %5-10'unda enfeksiyonlar etken olarak görülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar fetal gelişmenin erken safhasındaki hiperplazi evresini bozarak fetüste büyüme ve gelişme geriliğine neden olurlar ve bu durum daha kötü prognoza işaret eder (47). İlk trimesterde geçirilen enfeksiyonlar, simetrik SGA gelişimine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar. Bu enfeksiyonlardan en sık rastlanılanlar toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirus ve herpes simpleks (TORCH) grubu enfeksiyonlardır. Üçüncü trimesterde geçirilen fetal enfeksiyonlarda ise malformasyon ve SGA gelişimi beklenmemektedir (53). TORCH grubu dışında konjenital sifiliz, malarya, chagas hastalığı ve bir takım bakteriyel enfeksiyonlar fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyebilir. Listeriozis, tüberküloz ve sifiliz de fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilir. Konjenital sifiliz vakalarında ödem ve perivasküler enflamasyondan dolayı plasenta hemen daima ağırlık ve boyut olarak artmıştır. Fetal büyümeyi olumsuz etkileyen en sık protozoal enfeksiyon ise toksoplazmozisdir (47).

Sonuç olarak anormal maternal, plasental veya fetal durumlar ile karşılaşan her fetüsün büyümesi etkilenebilir ve İUBG gelişebilir. İUBG, tüm gebeliklerin %3-10'unu etkileyerek perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturur. İUBG, fetüsün normal büyüme potansiyelini inhibe eden olayların doğurduğu bir sonuçtur. Preterm bebeklerde neonatal mortalite hızı yüksek olmasına rağmen SGA bebeklerde perinatal mortalite hızı artmıştır. SGA'lı yenidoğanlarda perinatal mortalite oranı, AGA bebeklerle kıyaslandığında da 5-20 kat daha fazladır. Bu

bebekler %30-50 oranında intrapartum hipoksik strese maruz kalırlar ve ölümlerin en sık sebebi asfiksidir. SGA bebeklerin doğum sonrası büyüme hızları yavaş ve normal büyüme yakalama oranları düşüktür. Nörolojik ve fiziksel gelişimleri geri kalabilmektedir (33). SGA bebeklerde gerek yenidoğan döneminde, gerekse daha sonra pek çok sorun ortaya çıkabilmektedir (Tablo-2.5).

Tablo-2.5 SGA yenidoğanların sorunları

Sorun	Patogenez
İntrauterin fetal ölüm	Hipoksi, asidoz, enfeksiyon, ölümcül anomali
Perinatal asfiksi	Uteroplasental perfüzyonda azalma, kronik fetal hipoksi ve asidoz, mekonyum aspirasyon sendromu
Hipoglisemi	Yetersiz glikojen deposu, yetersiz glukoneogenez, hiperinsülinizm, hipoksi, hipotermi nedeniyle artmış glikoz gereksinimi
Polisitemi-hiperviskozite	Fetal hipoksi ile eritropoetin üretiminde artış
Azalmış oksijen kapasitesi ve hipotermi	Hipoksi, hipoglisemi, azalmış deri altı yağ dokusu, ısı regülasyonunda yetersizlik
Dismorfoloji	Sendromik, kromozomal, genetik hastalıklar, oligohidramniyozun tetiklediği deformasyon, TORCH enfeksiyonları
İmmün yetersizlik	Malnütrisyon, TORCH enfeksiyonları
Nörolojik ve bilişsel sorunlar	Genetik hastalıklar, enfeksiyon, hipoglisemi, hipotermi, polisitemi, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu

Term SGA bebeklerde perinatal mortalite ve morbidite normal term bebeklere oranla 5-20 kat daha fazladır (54). Mortalitenin yanısıra uzun dönemde morbiditeyi

de artırması nedeniyle yaşam kalitesini ve gelecek kuşakları etkileyen SGA, klinik ve epidemiyolojik araştırmaların ve halk sağlığının önemli bir odak noktasını oluşturmaktadır. Term SGA bebeklerde uzun vadede boy kısalığı, nörolojik ve gelişimsel sorunların görölme riski artmıştır (28). Ayrıca hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, “insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus” ve “Sendrom X” gibi erişkin başlangıçlı hastalıklarla SGA'nın birlikteliği tanımlanmıştır (55). Araştırmalar özellikle SGA nedenleri üzerinde yoğunlaştırılmış, böylece potansiyel düzeltilibilme olanağı olan faktörlerin tanımlanabilmesi ve önlenbilmesi amaçlanmıştır.

2.3. LGA Bebek

Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000 g üzerinde olması genel kabul görmüş tanımı olmakla birlikte bugün çoğunlukla “gebelik yaşına göre büyük bebek”ten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır (56). LGA tanımı gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın 90 persentilin üstünde olmasıdır (23). LGA tanımı doğum haftasına göre yapılırken, makrozomi tanımı gebelik haftasına ve diğer demografik özelliklere bakılmaksızın gerçek doğum ağırlığını ölçüt olarak almaktadır.

Makrozomi fetüsün gereğinden fazla kilo alması olarak kabul edilmekle birlikte, araştırmacılar bu fazlalığı belirleyecek sınır için değişik değerler vermektedir. Spellacy makrozomik doğumu kendi içinde ikiye ayırarak 4500-4999 g arasını hafif makrozomi, 5000 g ve üstünü ise ağır makrozomi olarak sınıflandırmıştır (57). Bir çalışmada Pİ, 2.85'in üzerinde olan fetüs makrozomik olarak değerlendirilmiştir (58). Literatürde günümüze kadar bildirilen en iri yenidoğan 1916 yılında 11340 g ölü olarak doğan kız bebektir (59).

Son 50 yılda makrozomi sıklığının arttığı gösterilmiştir (60). Mark ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, genel popölasyonda makrozomi görölme sıklığının ortalama %10 olduğunu bildirmişlerdir (61). ABD'de 170.000 doğumu içeren bir istatistiksel çalışmada, makrozomi sıklığı %8.1, 4500 g ve üstündeki

doğum sıklığı ise %1.2 saptanmıştır (62). Langer 75363 doğumda diyabeti olmayan hasta grubunda makrozomi sıklığını %8 olarak saptarken, diyabetli olgularda sıklığın %26'ya yükseldiğini belirlemiştir (63). Gün aşımı gebelik, diyabet ve obezite sonrası makrozomi için üçüncü önemli nedendir. Gün aşımı olgularında makrozomi sıklığı term doğumlara göre 3-7 kat artmaktadır (57). Spellacy makrozomik fetüslerde gün aşımı oranını %10.8, J. Berard ise %17 olarak bildirmiştir (57, 64).

Makrozomi Risk Faktörleri

Fetal makrozomi ile birlikte olan birçok risk faktörü belirlenmiştir. Ancak makrozomik çoğu infant herhangi bir risk faktörüne sahip değildir ve makrozomiyi doğru olarak tahmin edebilen bir risk faktörü de mevcut değildir (60).

Maternal Ağırlık

Gebelik öncesi maternal kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yenidoğan doğum ağırlığı arasındaki pozitif ilişki, genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeli ve maternal glisemik durumla ilgilidir. Çalışmalar, VKİ 29 ve üstü olan kadınların makrozomik bebek doğurma riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (65). Gebelik sırasında kilo alımının doğum ağırlığına etkisi ayrı olarak ele alınmalıdır. Gebelikte aşırı kilo alımı fetal makrozomi için bir risk faktörü olarak bildirilmekte ise de, pozitif belirleyicilik değeri çok düşük olduğu için klinik değeri sınırlıdır. Örneğin; gebeliğinde 20 kg veya daha fazla kilo alan annelerin yaklaşık %20'si makrozomik doğum öyküsüne sahiptir.

Maternal Diyabet

Maternal hiperglisemi fetal makrozominin en önemli risk faktörlerinden biridir. Diyabetik gebelerde fetal makrozomi yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye yol açar. Doğumda, diyabetik anne bebeklerinin belirgin olarak daha fazla yağ dokusu, daha geniş omuzları ve benzer doğum ağırlığı ve boyda doğan diyabetik olmayan anne bebekleri ile kıyaslandığında, azalmış baş omuz oranına sahip oldukları görülür (66). Makrozomik fetüs, artmış travmatik doğum riski nedeniyle özellikle omuz distosisi riski ile karşı karşıyadır. Diyabetik anne bebekleri,

diyabetik olmayan anne bebekleri ile karşılaştırıldığında, omuz distosisi riski altı kat artmıştır (67).

Günaşımı

Günaşımı makrozomi için risk faktörlerinden biridir (57). Eğer annenin VKİ >29 veya diyabetik ise risk daha da artmaktadır. Spellacy ise makrozomik fetüslerde gün aşımı oranını %10.8 olarak bildirmiştir (57). Gün aşımı olgularında 4000 g üzerinde doğum ağırlığı, term olgulara göre iki kat fazla görülmektedir (64). Yapılan birçok çalışmada makrozomik yenidoğanların %10-20'sinin günaşımı olguları olduğu saptanmıştır (61).

Multiparite

Fetal makrozomi ile ilgili çalışmaların çoğunda multipar kadınların kontrol grubuna kıyasla 2-3 kat daha fazla makrozomik doğum yaptıkları gösterilmiştir (61). J. Berard makrozomik bebek doğuran annelerde multiparite oranını %78 olarak bildirmiştir (64). Grandmultiparite yani “5 veya daha fazla doğum yapmış” olmak ilave risk artışına yol açmamaktadır. Paritenin bağımsız bir risk faktörü mü, yoksa yaş gibi diğer faktörlere bağımlı mı olduğu belirlenememiştir.

Makrozomik doğum anamnezi

Dört bin g üzeri çocuk doğuran kadınların, sonraki gebelikte 4500 g üzeri çocuk doğurma olasılıkları, normal gruba göre 5-10 kat artmıştır (68, 69). Kendi doğum ağırlığı 3600 g üzeri olan kadınların >4000 g bir bebek doğurma olasılıkları iki kat artmıştır (68).

Fetal cinsiyet

Erkek infantlar, tipik olarak herhangi bir gestasyonel yaşta kız infantlardan daha ağırdırlar. Doğum ağırlığı ≥ 4500 g olan infantların büyük çoğunluğu erkektir. Makrozomik fetüslerin yaklaşık %60-70'i erkektir (9).

Fetal Mortalite ve Morbidite

LGA fetüsler iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi; diyabetik olmayan gebelerde görülen ve fetal baş, abdomen, boy ve ağırlık ölçülerinin 90 persentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomiye gösteren simetrik LGA grubudur. Bu tip fetüsler çoğunlukla iri yapılı veya obez kadınlardan doğarlar. Öte yandan ikinci grupta asimetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diyabetik anne fetüsleri olup baş ve femur ölçüleri 90 persentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından 90 persentilin üzerinde bulunurlar.

Makrozomi artmış perinatal mortaliteyle ilişkilidir. İntrapartum riskler, omuz distosisi, brakial pleksus hasarı, iskelet yaralanmaları, mekonyum aspirasyonu, perinatal asfiksi, postpartum komplikasyonlar, respiratuvar distress sendromu ve neonatal hipoglisemiye içerir (69-71). Dört bin beş yüz g üzeri infantlarda perinatal morbidite, 5000 g üzeri olanlarda ise perinatal mortalite oranları artmıştır (69). Omuz distosisi ve klavikula kırığı oranı 10 kat artmıştır. Diyabeti olmayan kadınlarda 4500 g üzeri doğumlarda omuz distosisi %10-24 oranında görülür. Klavikula kırığı ve brakial pleksus yaralanması sık olarak omuz distosisi ile ilişkilidir. Brakial pleksus yaralanması riski, doğum şekline veya omuz distosisinin klinik tanısından bağımsız olarak artar. Bu bulgu, brakial pleksus yaralanmalarının bir kısmının intrauterin orjinden kaynaklandığını gösterir. Doğum ağırlığı 4500 g üzeri olan yenidoğanlarda, SGA yenidoğanlara göre omuz distosisi riski 18-21 kat artmıştır (72).

Doğum travması, neonatal morbiditeyi artıran nedenler içinde en önemlisidir. Klavikula ve humerus kırıkları, Erb paralizi ve diğer brakial pleksus yaralanmaları, diyafragma paralizi, fasiyal parali, intraabdominal kanama ve sefal hematoma sık görülen doğum travmalarıdır. Makrozomik fetüslerde doğum travmaları hem vajinal hem de sezaryen doğumlarda görülmekle birlikte sıklığı vajinal doğumlarda çok daha fazladır.

En sık görülen doğum travması, sıklıkla omuz distosisi sonucu meydana gelen brakial pleksus paralizisidir. Brakial pleksus yaralanmaları, servikal 5-6

vertebra seviyesinde (Erb paralizisi) veya servikal 7 ile torakal 1. vertebra seviyesinde olabilir (Klumpke paralizisi). Erb paralizisi daha hafif seyredir. Klumpke paralizisinde ise lezyon kalıcıdır (70, 72). Omuz distosisi meydana gelen makrozomik fetüslerin yaklaşık %15-30'unda brakial pleksus paralizisi görülebilir ve bunların %70-80'i doğumu izleyen ilk 12 ay içinde kendiliğinden iyileşir (73). Kalıcı pleksus hasarı ise yaklaşık %1-5 arasında değişmektedir. Omuz distosisi olan 285 vakanın incelendiği geniş bir retrospektif çalışmada, fetal yaralanma oranı %24.9 bulunmuş olup, bunlardan 48'i (%16.8) brakial pleksus hasarı, 27'si (%9.5) klavikula fraktürü ve 12'sinin (%4.2) humerus fraktürü olduğu rapor edilmiştir (74). Brakial pleksus hasarlarının üçte birine en sık klavikula olmak üzere (%94) bir kemik kırığı eşlik eder. Yenidoğandaki radius kırığı omuz distosisine veya omuz distosisi sırasında yapılan manevralara bağlı olarak görülebilir (74).

Makrozomik fetüslerde antepartum ve intrapartum normal olmayan fetal kalp hızı görülmesi sıklığının artmadığı savunulmakta ise de, düşük 1. ve 5. dakika "APGAR skoru" görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (56). APGAR skorunun düşüklüğü makrozomik fetüsün doğumunun gecikmesine bağlanmaktadır. Buna rağmen postnatal konvülsiyon ve anormal serebral bulgularla karakterize ağır asfiksi sıklığında artış gösterilmemiştir.

Özetle, LGA bebeklerde, prematüre doğum, zor doğum, doğum asfiksisi, sezaryenle doğum, doğum travmaları, brakial pleksus zedelenmesi, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, sarılık, enfeksiyonlara yatkınlık, solunum sıkıntısı, renal ven trombozu ve özellikle kalpte olmak üzere çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı artmıştır (75). Makrozomi uzun dönem sağlık problemleri ile birliktelik gösterir. İleriki yaşamda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk artmış olup bazı çocukluk çağı kanserlerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (76-78).

2.4. Kalp Anatomisi

Kalp, kan dolaşımını sağlayan ve bir pompa işlevi gören kastan yapılmış koni şeklinde bir organdır. Toraks boşluğunda ve orta mediastende perikard ile sarılı olarak bulunur. Tabanında büyük kan damarları ile yaptığı bağlantı dışında perikard

içinde serbest haldedir. Erişkinlerde boyutları “apex-basis” arası 12 cm, transvers yönde 8-9 cm, ön arka yönde ise 6 cm’dir. Yaşın ilerlemesi ile kalbin hacmi ve ağırlığı normal olarak biraz artar. Bu artış erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazladır (80-82).

Kabaca koni şeklinde olan kalbin, taban kısmına “basis cordis” denilir. Arkaya, sağa ve biraz yukarıya bakan “basis cordis”, yatan kişide 5 ve 8., ayakta duran kişide ise 6 ve 9. göğüs omurları hizasında bulunur. Basis cordis sol atriyumun tümü ve sağ atriyumun da küçük bir bölümü tarafından oluşturulur. Kalbin ön-sol tarafa doğru yönelmiş olan tepe kısmına “apex cordis” denilir. Sol ventriküle ait olan apex cordis, sol akciğer ve plevra ile örtülmüş olup, sol 5. interkostal aralıkta orta çizgiden 9-10 cm uzaklıktadır (80). Kalbin duvarları miyokardium denilen kalp kasından oluşmuştur. Bu kas dıştan epikardium denilen seröz perikard ile içten de ince bir endotel tabakası olan endokardium ile sarılmıştır.

İnsan kalbi sağ atriyum (RA), sol atriyum (LA), sağ ventrikül (RV) ve sol ventrikül (LV) olmak üzere dört boşluktan oluşur. Atriyumların duvarları ventrikül duvarlarına göre daha incedir. En kalın duvara sahip olan boşluk LV’dir. Sağ atriyum küp şeklinde bir boşluk olarak kabul edilir. Arka-üst bölümüne vena kava superior, arka-alt bölümüne vena kava inferior açılır. Bu iki oluşumun açıldıkları yerde birer rudimenter kapakçık bulunur. Ön-üst bölümünden sola doğru uzanan küçük çıkıntısına “aurikula dekstra” denilir. Sağ atriyuma gelen kan buradan RV’ye geçer (80, 81).

RV duvarı ortalama 3-4 mm kalınlığındadır. Buna karşın LV’nin duvarı 3 misli daha kalın olup 8-12 mm’dir. RV duvarının kalınlığı apekse doğru gittikçe incilir (80). LV RV’den daha uzun ve daha koniktir. Transvers kesitlerinde oval veya hemen hemen daire şeklindedir. Duvarları en kalın olan kalp boşluğudur. Bunun nedeni LV’nin bütün vücuda kan pompalamasından dolayı içindeki basıncın sistol esnasında çok daha yüksek olmasındandır. Sol atriyumdan buraya gelen kan periferik dolaşıma atılır. Kalbi besleyen arterler koroner arterlerdir. Kalbin venöz drenajının 2/3’ü kalbin arterleri ile beraber seyreden venler tarafından yapılır. Bu

venlerin taşıdığı venöz kan kalbin alt yüzündeki koroner sulkus içindeki koroner sinusa, buradan da sağ atriuma dökülür.

2.5. Kardiyovasküler Sistem Embriyolojisi

Kardiyovasküler sistem, embriyoda fonksiyon gösteren ilk sistemdir. Primordiyal kalp ve damar sistemi embriyonik gelişimin üçüncü haftasının ortalarında belirir. Gerekli oksijen ve besin maddelerinin anne kanından alınması, karbondioksit ve atık maddelerin uzaklaştırılması için etkili bir düzeneğe ihtiyaç vardır. Bu maksatla kalp dördüncü haftanın başında çalışmaya başlar.

2.6. Ventrikül Yapı ve Fonksiyonu

İnsanda LV kalın duvarlı bir yapı olup diyastol sonu çapı ortalama bir cm'dir. Ventrikül duvarının bölgesel kalınlığı, o bölgenin eğriliğinin yarıçapı ile doğru orantı gösterir. Apekte yarıçap küçüldüğünden kalınlık oldukça küçüktür. Duvar kalınlıklarındaki bu farklılıklar bölgesel duvar stresini eşitlemede rol oynayabilir. LV kontraksiyonu bazal bölümden apekse doğru artan, saatin aksi istikametinde bükülme ya da torsiyon hareketi ile karakterizedir (83). Torsiyon hareketi normal ejeksiyonda önemli bir rol oynar, aynı zamanda uyarının normal olarak iletilmesi ve miyokard demetleri arasındaki bağlantılar için de gereklidir. Torsiyon hareketi sistolde oluşan ve diyastolde kinetik enerjiye dönüştürülen potansiyel enerjinin depolanmasını sağlar ayrıca emme hareketi ventrikül dolumuna yardımcı olur (84). Bu karmaşık yapı miyosit kısalmasını etkili bir şekilde duvar kalınlaşmasına dönüştürerek kanın ejeksiyonunu sağlar. Böylece her bir lif yalnızca %10 kadar kısalmasına rağmen, normal bir LV diyastol sonu hacminin 2/3'ünü pompalar. İnterventriküler septal lifler, LV serbest duvarının devamıdır ve aynı uyuma sahiptir. Bunun sonucunda septum, LV'nin devamı gibi davranır, kontraksiyon sırasında yüzeyi LV merkezine doğru simetrik bir hareket yapar.

Pulmoner vasküler yapının yüksek kapasiteli ve düşük dirençli olması nedeni ile LV'ye oranla RV daha ince duvarlıdır (yetişkinlerde 3-4 mm) ve kesitlerde ay şeklinde gözlenir. Kontraksiyonu bir körüğe benzetilmiştir. RV giriş ve çıkış yolu kontraksiyonu fonksiyonel olarak ayrıdır ve giriş yolu kontraksiyonu çıkış yolu

kontraksiyonundan önce oluşur. RV debisinin büyük bir kısmı interventriküler septum aracılığı ile LV'den enerji transferi ile ilişkili gibi görünmektedir ve bu gözlem, RV serbest duvarının fonksiyonunun bozulmasının iyi tolere edilmesi ile sonuçlanmaktadır.

Ventrikül miyokardının aynı zamanda iyi gelişmiş bir bağ dokusu matriksi mevcuttur (85). Bu bağ dokusu matriksi kardiyak kollajen miyofibrillerin etrafında ağ şeklinde bir yapı oluşturacak şekilde organize olmuştur, ayrıca miyofibrilleri en yakındaki damara bağlar. Bu olay kontraksiyon sırasında damar açıklığının sağlanmasına yardımcı olabilir. Ventriküllerin kollajen ağı, pasif dolum özelliklerinin önemli bir belirleyicisidir.

2.7. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, gerçek zamanda kalp atışlarının görüntüsünü elde etmek için yüksek frekanslı ultrasonik dalgaların kullanıldığı bir tanısal tetkik aracıdır (86). Ekokardiyografi, çoğu kalp hastalıklarının takibinde önemli rol oynayan, kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğine sahip olan bir tekniktir. Ekokardiyografi kardiyak fonksiyonların belirlenmesinde kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında aşağıda belirtilen birçok avantaja sahiptir:

- İnvazif olmayan bir yöntemdir
- Ağrısız olmasının yanında, hastanın özel bir hazırlık yapmasını gerektirmez
- Hastaya zararlı etkileri yoktur
- Bir hastalığın tedavisinin seyrini belirlemek amacıyla ardarda tekrarlanması hasta açısından bir sakınca oluşturmaz
- Anında görüntü oluşturması nedeniyle acil durumlarda hızlı teşhis koyma olanağı sağlar
- Taşınabilir ve ekonomiktir

Ekokardiyografi ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup, kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler elde edilebilen invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Yüksek frekanslı ultrasonik dalgalar, bir “piezo-

elektrik” kristal vericisi olan güç çeviricisi tarafından üretilir, vücut dokularına paketler şeklinde iletilir ve bitişik dokuların akustik öz direncinde bulunan farkları yansıtır. Yansıyan dalgalar güç çeviricisine geri dönerler ve “piezo-elektrik” seramiğin mekanik deformasyonuna sebep olurlar. Geri yansıyan sesler, cihazın bilgisayar bölümüne iletilir, geliş zamanlarına göre birbirine eklenip bir resim şekline getirilir ve ekrana yansıtılır. Yüzeğe yansıyan her bir anatomik yapının arasındaki mesafe, ses dalgalarının başlayışı ve yansıdıktan sonra alınışı arasında geçen zaman üzerinden otomatik olarak makineyle hesaplanabilir.

İnsan kulağı en fazla 2000/sn’ye kadar olan titreşimleri duymasına karşılık ekokardiyografide kullanılan titreşimler 2-10 milyon/sn arasındadır. Erişkinlerde ve büyük çocukta 2-3.5 megaHz yeterli iken yenidoğan ve süt çocuğı için 5-7.5 megaHz’lik güç çeviriciler gereklidir (87, 88).

2.7.1. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

2.7.1.1. M-mode Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin gelişiminin ilk evresi M-mode ekokardiyografidir. Kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi “M (Motion)-mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal X ekseni zamanı, vertikal Y ekseni ise dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin, ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metotla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların bütün olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına rağmen, yapısal kalp anomalilerini belirlemede yetersiz kalmaktadır (89, 90).

2.7.1.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan “İki boyutlu

ekokardiyografi” denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanır (90, 91).

2.7.1.3. Doppler ekokardiyografi

Ekokardiyografinin, M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografiden sonraki üçüncü evresi olarak kabul edilir. Doppler ekokardiyografinin temeli Avusturyalı bir fizikçi olan C.J. Doppler tarafından 19. asırda ortaya konulan “Doppler kuramına” dayanır, ancak klinik kullanıma uyarlanması son iki dekatta mümkün olmuştur (92). Belli hızda, kısa aralıklarla (Pulsed Doppler) veya devamlı (Continuous Doppler) gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Böylece ultrason dalgaları ile istediğimiz bölgedeki kan akımı tetkik edilmiş olur. Kan akımı güç vericiden uzaklaşıyorsa negatif, güç vericiye yaklaşıyorsa pozitif akım trasesi çizmektedir.

Bu yöntem, kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni ve kalbin hemodinamisi hakkında bilgi vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan, kardiyojide yaygın olarak kullanılan bir tanı aracıdır. Bu yöntemle, iki boyutlu ekokardiyografi ve simultane elektrokardiyogram (EKG) kombine edilerek istenilen bölgelerdeki kan akımının paterni, zamanı, hızı ve ivmesi ile “Bernoulli eşitliğinden” yararlanılarak basınç gradiyenti belirlenebilmektedir. Böylece kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur. Renkli Doppler ekokardiyografi ile küçük defektler, multipl ventriküler septal defektler daha iyi görülebilir. Şantın yönü, akımın kalitesi ve kalınlığı transseptal akımın süresi değerlendirilebilir.

Teknolojideki ilerlemeler ile kalp ve damar boşluklarındaki kan akımının siyah-beyaz iki boyutlu görüntü üzerinden güç vericiye yaklaşım ve uzaklaşım ve akış özelliğine göre (laminar veya türbülant) renkli olarak görüntülenmesi sağlanmıştır. Akımın yönü ve ivmesine göre mavi, kırmızı ve sarı-yeşil renk haritalanması oluşur. Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir ve böylece anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları vb.) kolayca ayırt edilebilir. Renkli akım kılavuzluğunda “Pulsed” veya

“Continuous Doppler” ile daha kolay ve daha doğru akım örnekleri elde etmek mümkün olur.

Ekokardiyografik incelemeler için parasternal, subkostal, suprasternal ve apikal olmak üzere değişik eko pencerelerinden yararlanılır. Son zamanlarda transözofageal olarak da uygulama alanı bulmuştur. Bu bölgelerdeki incelemeler güç vericinin kendi eksenini etrafında çevrilmesi ile değişik düzlemlerde kesit alma özelliklerine dayanır.

2.7.2. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Miyokard mekaniğinin anlaşılmasına bağlı son gelişmelere rağmen, klinik olarak LV sistolik volüm değişikliği (LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) ya da sistolik çap değişim yüzdesi (Kısalma fraksiyonu (KF)) halen ventrikül performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. LVEF ve KF'yi ölçmek için birkaç ekokardiyografik parametre kullanılabilir.

M-mode ekokardiyografi

LV boşluğunun boyutları ve duvar kalınlıklarının ölçümü M-mode kayıtlardan elde edilebilir. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri doğrultusunda ölçümler, diyastol sonunda, QRS kompleksinin başlangıcında ve sistol sonunda, LV arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktadan yapılır. Ayrıca M-mode ölçülen ventrikül boyutları ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Kısalma fraksiyonu da hesaplanabilir. Bu değer LV fonksiyonunun değerlendirilmesinde yardımcıdır. Ancak, LV'nin yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonunu yansıtır. Kalp kasılmalarının eş zamanlı olmadığı durumlarda ya da segmental dissinerji durumunda yanlış yorumlara neden olabilir (90).

Genel olarak LV sistolik fonksiyonu, sıklıkla M-mode ekokardiyografi ile KF, LVEF ve ortalama dairesel liflerin kısalma hızı (mVcf) ölçülerek değerlendirilir. Kısalma fraksiyonu, sistolde kaybolan herhangi bir diyastolik bölümün ölçüsünün yüzde (%) olarak ifade edilmesidir. Ölçümlerin yapıldığı anatomik düzleme göre

normal değerleri değişiklik gösterebilir (n=%25-45). Kısalma fraksiyonunun %15'in altında olduğu durumlar ileri düzeyde düşük olarak nitelendirilir. KF aşağıdaki formüle göre hesaplanır;

$$KF= (LVDd - LVDs) / LVDd \times 100$$

LVEF ise diyastolik ve sistolik hacim farkının diyastolik hacime oranıdır. LV elipsoid yapıda kabul edilerek LV ve diyastolik çaplarından sistolik ve diyastolik hacim bulunarak aşağıdaki formülden hesaplanır:

$$LVEF= (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$$

İki boyutlu ekokardiyografi

İki boyutlu (2D) ekokardiyografi, LV ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve EF'nin hesaplanması konusunda M-mode ekokardiyografiden belirgin olarak daha üstündür. Ekokardiyografi ile LV hacimlerini hesaplamak için değişik algoritmalar önerilmektedir. Bu algoritmaların çoğunda LV'nin elips şeklinde bir küre olduğu varsayılarak, hacim hesaplamasında "çap-uzunluk" veya "alan-uzunluk" ölçümleri kullanılır. LV hacmini hesaplamada en çok kullanılan yöntem "Simpson Kuralı"na dayanır. Burada LV birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve hacim buna göre hesaplanır. Bu yöntemin en önemli avantajı, LV geometrisi konusunda herhangi bir varsayıma gerek olmamasıdır. LV hacmini ve EF'yi hesaplamak için kuralın değişik modifikasyonları kullanılmaktadır (90). LVEF ölçümlerinde, "Modifiye Simpson's" yönteminin kullanımı önerilmektedir. Ancak LV şekli ileri derecede bozulmuş hastalarda hatalı sonuçlara neden olmamak için apikalden göz kararıyla bakıp ölçümün uygunluğunun teyit edilmesi önerilmektedir (91).

2.7.3. Sol Ventrikül Kütlesi ve Kitle İndeksi

Çocukluk çağında kardiyovasküler hastalık riskinin yanı sıra obezite, sistemik hipertansiyon, dilate kardiyomyopati ve renal yetmezlik gibi durumlarda tedavi

şeklinin belirlenmesinde ekokardiyografi incelemeleri ile LV kitlesini belirlemek önem arz etmektedir. LV kitlesinin belirlenmesi maksadıyla çeşitli çalışmalar yapılmış ancak infant, çocuk ve adölesanların değişen vücut ölçümlerinden ötürü net bir veri oluşturulamamıştır. ABD’de 2009 yılında yapılan bir çalışmada LV kitlesi ve kitle indeksinin infant ve çocuklardaki referans değerleri yayınlanmıştır (93).

2.8. Miyostatin

İskelet kası için ilk negatif etkili self-regülâtör bir protein olarak 1997 yılında McPherron ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesinin sekizinci alt tipi ve yeni üyesi olarak tanımlanmıştır (4). Bu faktörü kodlayan genin ablasyonu kas dokusunda aşırı derecede büyümeye yol açtığından dolayı bu molekül “miyostatin” olarak isimlendirilmiştir. Bu yeni TGF- β üyesinin kas büyümesi ve gelişimi üzerinde inhibitör rol oynadığı ve bu genin doğal mutasyonunu taşıyan sığır cinslerinde fenotipik olarak çift kaslılık gözlemlendiği saptanmıştır (4). Miyostatinin bu özelliği kas atrofisi ile seyreden hastalıklarda önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

2.8.1. TGF- β ailesinin üyesi olarak miyostatin

İnsanlarda bulunan TGF- β ailesi, 33 sitokin içeren bir grubu temsil etmektedir. Bunlar özellikle normal doku gelişiminde, yara iyileşmesinde, homeostaziste, meme dokusu gelişiminde, kemik metabolizmasında ve bağışıklık sisteminde rol almaktadır (94). Bu ailenin üyeleri sekans benzerliklerine, reseptör kullanımlarına ve inhibitör etkilerine göre 3 grupta incelenmektedir. Bunlar; TGF- β kemik morfojenik proteinleri (BMP), büyüme ve farklılaşma faktörleri (GDF) ve aktivin/inhibinlerdir (95). Miyostatin büyüme faktörünün domain sekansı insanlarda, farelerde, ratlarda, domuzlarda, tavuk ve hindilerde benzerdir.

2.8.2. Miyostatin büyüme faktörünün oluşumu

İnsan miyostatin prekürsör proteini, 375 aminoasitten oluşup endoplazmik retikuluma (ER) yönlendirilir ve dönüştürülür. ER’de meydana gelen oksidatif

katlanma neticesinde C-terminal uçlarından disülfid bağları ile doğru katlanması gerçekleşir. Prekürsör protein golgi cisimciğinde bulunan “furin konvertaz” enzimi sayesinde işlenerek, non-kovalent bağlı propeptid ve büyüme faktör dimeri oluşur. Fare kas dokusunda gerektiğinde, ekstrasellüler miyostatin prekürsörleri için yer alan havuzdan işlenmemiş miyostatin prekürsör proteini alınır (96). Bu da miyostatin aktivasyonunun kontrolü için iki mekanizma olduğu anlamına gelmektedir. Bir takım in-vitro çalışmalarda prekürsör protein ve latent kompleksin önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (97). Miyostatin, BMP-7 ile benzer şekilde reseptöre bağlanarak yarışmalı inhibisyon oluşturur (98).

2.8.3. Miyostatinin Fonksiyonları

Miyostatin, erken embriyonik dönemden başlayarak tüm hayat boyunca aktivitesi devam eden, kas boyutunu düzenleyen büyüme faktörüdür (99). İskelet kasının kritik bir otokrin/parakrin inhibitörüdür (100). Miyostatin latent prekürsör protein olarak kan dolaşımına salınır ve bir takım proteolitik işlemlerle ekstrasellüler reseptörüne bağlanan olgun peptid halini alır. Miyostatin ekstrasellüler reseptörüne bağlanınca intrasellüler “Smad” protein yolağını aktive eder ve böylece myoblast proliferasyon ve diferansiyasyonunu, sonuç olarak da kas kitlesini düzenler (100).

Farelerde yapılan çalışmalarda GDF-8 olarak da anılan miyostatinin, kas büyümesi ve gelişiminde negatif regülâtör etkisi bulunmaktadır (4). Miyostatin geni delesyona uğratılmış farelerde iskelet kas kitlesinde hem hipertrofi hem de hiperplaziden dolayı normal farelere göre kas kitlesinde iki kat kadar artış olduğu gözlenmiştir (101). Kas kitlesi, kas hücre replikasyonu ve protein sentezi ile kas proteolizisi ve hücre ölümü arasındaki denge ile regüle edilir. Miyostatinin kas kitlesini azaltmasını, protein sentezini azaltarak yaptığına dair kanıtlar mevcuttur ve miyostatin, myoblast ve myotüplerde protein sentezini inhibe eder (100).

Neonatal ratlarda miyostatin inhibitörü olan “follistatin” verildiğinde, iskelet kaslarında protein sentezinin arttığı gösterilmiştir (101). Miyostatinin myoblast diferansiyasyonunu, “MyoD” ve “Myogenin” gibi ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltarak inhibe ettiği bildirilmiştir (100). Her ne kadar miyostatin iskelet kasında

baskın olarak bulunsa da bir takım çalışmalarda, miyostatinin adipoz dokuda, kalp dokusunda, plasentada ve meme dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (79, 102-104).

Miyostatinin fetal ve erişkin kalp kasında eksprese olduğu, öyle ki bu ekspresyonun enfarktüs sonrası kardiyomyositlerde arttığı gösterilmiştir (105). Ayrıca kalp kasında agonist ile uyarılan hipertrofiyi sınırlandırdığı gösterilmiştir (106). Fetal ve neonatal ratlarda yapılan çalışmalarda, kardiyomyosit proliferasyonunu inhibe ettiği, kardiyak hücre siklusunda değişikliğe yol açarak kardiyomyositlerde hiperplastik büyümeyi sınırlandırdığı gösterilmiştir (106). Bununla beraber miyostatinin biyolojik fonksiyonları sadece kas gelişiminin inhibisyonu ile sınırlı değildir. Serum miyostatin-immünoreaktif protein düzeylerinin yaşla beraber arttığı gözlenmiştir. Bu durum değişmiş miyostatin sinyallerinin, kas ve kemik dokuda kitle kaybında rol oynadığını desteklemektedir. Bu nedenle miyostatin, artan yaşla beraber kemik ve kas dokusunda kitle kaybı ile ilişkilendirilebilir (5). Yapılan bir çalışmada miyostatinin plasentada sentez edilip salındığı ve plasental glikoz homeostazına katkı sağladığı da gösterilmiştir (103).

Son zamanlarda miyostatinin metabolizmada önemli bir rolü olduğu da gösterilmiştir. Miyostatin ekspresyonu glukokortikoidle oluşan kas atrofisinde, kronik hastalıklarda ve “AIDS” gibi iskelet kas dejenerasyonu ile ilişkili hastalıklarda artmıştır. Ayrıca obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar da artmış miyostatin ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle kas atrofisinde ve metabolik bozukluklarda miyostatin ekspresyonunun artması ve endojen miyostatin ekspresyonundaki değişiklikler, bu hastalıkların tedavisinde terapötik yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir (107).

Literatürde, domuzların iskelet kasında miyostatin ekspresyonunun doku özgüllüğü, gelişimsel paterni ve kas büyümesinin değişik durumlarındaki düzeyini göstermeyi amaçlayan bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, düşük doğum ağırlıklı domuz yavrularının kas dokusunda miyostatin mRNA düzeyi, cinsiyet ayrımı olmaksızın normal vücut ağırlığına sahip olanlar ile kıyaslandığında belirgin düzeyde artmış olarak saptanmıştır (5).

Molekölün fizyolojisinden de anlaşıldığı üzere miyostatin kas gelişimi başta olmak üzere birçok doku ve organda hayati rol oynamaktadır. Özellikle bebeklerdeki kas kitlesi ve miyostatin düzeyleri arasındaki ilişki, büyümenin derecesi konusunda fikirler verebilir. İskelet kasında miyostatin ekspresyonu prenatal dönemde pik yapar ve yüksek düzeylere çıkmasının düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grupları

Bu çalışmaya, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) ve Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Eylül 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında dâhil olma kriterlerine uyan yenidoğan bebekler alındı.

Antenatal gebelik takiplerinde gestasyon yaşına göre normal (AGA), küçük (SGA) veya büyük (LGA) fetüsü olduğu bilinen ve tanımlanmış kardiyovasküler, metabolik, sistemik, koriyoamniyonit veya diğer enfeksiyonlar gibi herhangi bir hastalığı bulunmayan tekil gebelerden miadında doğan 90 bebek çalışmaya dâhil edildi. Kromozomal hastalık, doğumsal kalp hastalığı, konjenital enfeksiyon ve tanımlanmış başka hastalıkları olan 8 bebek çalışma dışı bırakıldı. Lubchenco intrauterin büyüme eğrisinde doğum ağırlığı gebelik haftasına göre; 10-90 persentil değerleri arasındaki bebekler AGA (n=30), 10 persentil altındaki bebekler SGA (n=25) ve 90 persentil üstündeki bebekler ise LGA (n=27) grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 26.06.2013 tarih ve 322 sayılı etik kurul kararı ile amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğuna dair izin alındı. Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin aileleri, kendilerine yöneltilecek sorular ve yapılacak işlemler konusunda bilgilendirildi ve ailelerden "Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm bebeklerden EDTA'lı tüpe 4 ml kord kan örnekleri alındıktan sonra doğum salonunda boy, kilo, baş çevresi ölçümleri yapıldı. Postnatal 7-10. günlerde M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılarak kardiyak fonksiyonları ve anatomik ölçümleri değerlendirildi. Bütün annelere yaş, önceki gebelik bilgileri, akraba evliliği öyküsü, ilaç kullanımı, ilave sistemik hastalık ve aile hikâyesinde hastalık varlığı ile ilgili sorular yöneltilerek kayıtları tutuldu.

Fetal büyüme geriliği/makrozomiye neden olduğu bilinen veya kardiyovasküler, metabolik, sistemik, koriyoamniyonit ve başka enfeksiyöz hastalığı olanlar, çoğul gebeliği olan ve 37. gebelik haftasını tamamlamadan doğum yapan gebelerden doğan bebekler çalışmaya dâhil edilmedi.

3.2. Örneklerin toplanması ve yapılan ölçümler

Çalışmaya dâhil olma kriterlerini sağlayan ve aileleri tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onaylanan annelerden doğan bebeklerden vakit kaybetmeden 4 ml EDTA'lı (BD, Plymouth, UK) tüpe umbilikal arterden kordon kanı alındı. Örnekler 3500 rpm'de 5 dk santrifüj edilip, plazmaları ayrıldı ve ayrılan plazmalar eppendorf tüpüne konularak çalışılana kadar -80°C'de saklandı. Doğum salonunda bebeklerin boy, kilo, baş çevresi ölçümleri yapıldı ve doğum haftası ve şeklinin kayıtları tutuldu.

Çalışmaların yapılacağı zaman, -80°C'de muhafaza edilmiş örneklerin +4°C'de çözünmesi beklendi. Plazma miyostatin düzeyleri GATA Tıbbi Biyokimya AD. laboratuvarında ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle ticari miyostatin kiti (R&D® System Inc. Minneapolis, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Plazma miyostatin ölçümü için örnek hazırlanması: Öncelikle solüsyonların hazırlanması amacıyla sırasıyla şu işlemler gerçekleştirildi;

- 1 N HCl: 91.67 ml deiyonize suya 8.33 ml 12 N HCl yavaşça eklenip iyice karıştırıldı.
- 1.2 N NaOH / 0.5 M HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) (100ml): 10 N 12 ml NaOH, 75 ml deiyonize suya eklenerek iyice karıştırıldı. 11.9 gr HEPES bu çözeltiliye eklenerek hacim 100 ml'ye tamamlandı.

Solüsyonlar hazırlandıktan sonra, aşağıdaki işlemler uygulanarak örnekler aktifleştirildi.

- 100 µl örneğe 50 µl 1 N HCl eklenip iyice karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi.
- 1.2 N NaOH / 0.5 M HEPES çözeltisinden 50 µl eklenerek iyice karıştırıldı.
- Kit üreticisi tarafından sağlanan kalibratör dilüentten (RD5-26) 200 µl eklenerek iyice karıştırıldı.

Örnekler aktiveleştirildikten sonra mikropate uygulaması maksadıyla şu işlemler gerçekleştirildi;

- Kite mevcut olan Assay Dilüent RD1-17'den, her bir kuyucuğa 50 µl eklendi.
- A1-G2 kuyucuklarına seri dilüsyonla hazırlanmış olan standart solüsyonlardan 50'şer µl duplike olarak eklendi (sırasıyla 2000; 1000; 500; 250; 125; 62.5; 31.3 pg/µl konsantrasyonlarında).
- H1 ve H2 kuyucuklarına kör solüsyon olarak Assay Dilüent RD1-17'den 50'şer µl eklendi.
- A3-H12 kuyucuklarına aktiveleştirilmiş örneklerden 50'şer µl eklenerek mikropate strip ile kapatıldıktan sonra "mikropate shaker"da 500±50 rpm'de 2 saat inkübe edildi.
- ELISA yıkama cihazında her bir kuyucuk için 400'er µl "Wash Buffer" kullanılarak 4 defa yıkama ve aspirasyon işlemi uygulandı.
- Kite mevcut olan "GDF-8 Conjugate" solüsyonundan her bir kuyucuğa 50 µl eklenerek yeni bir strip ile kapatıldıktan sonra karıştırıcıda oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi.
- Tekrar yıkama ve aspirasyon işlemi yapıldı.
- Her bir kuyucuğa 200 µl substrat solüsyonu eklendikten sonra oda sıcaklığında ve ışıktan korunarak 30 dk inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. ELISA mikropate okuyucuda 450 nm'de optik dansiteler yani absorbans hesaplandı.
- Standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve regresyon denklemi elde edildi. Örneklerin optik dansite değerleri regresyon denklemindeki yerine konarak konsantrasyonları hesaplandı. Örnekler

aktifleştirilirken 1:4 dilüsyona uğradığından bulunan sonuçlar 4 ile çarpılarak örneklerin gerçek değerleri hesaplandı.

3.3. Ekokardiyografi

Çalışmaya dâhil edilen tüm yenidoğan bebeklere, postnatal 7-10. günler arasında, GATA Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı Başkanlığında görevli deneyimli Çocuk Kardiyoloji uzmanı olan tek hekim tarafından ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografi M-mode, iki boyutlu ve Doppler incelemeleri kapsayacak şekilde, marka ve modeli “Philips HD11 XE[®]” olan cihaz ile 8-3 probe kullanılarak, sırtüstü veya hafif sol lateral dekübitus pozisyonunda yapıldı.

Bebeklerden ikisinde patent duktus arteriyozus, birinde ventriküler septal defekt saptandığı için çalışma dışı bırakıldı. Bebeklerde herhangi bir doğumsal kalp hastalığı olmadığı gösterildikten sonra kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Örgütü önerilerine uygun olarak aşağıda belirtilen parametreleri içerecek şekilde yapıldı.

M-mode Ekokardiyogram

LVEDD (cm) : Sol ventrikül end diyastolik çapı

LVESD (cm) : Sol ventrikül end sistolik çapı

IVSd (cm) : İnterventriküler septum diyastolik çapı

IVSs (cm) : İnterventriküler septum sistolik çapı

LVPWd (cm) :Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı

LVPWs (cm) : Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı

KF (%) :Kısalma fraksiyonu

EF(%) : Ejeksiyon fraksiyonu

Ao (cm) : Aort kökü diyastolik çapı

LA : Sol atrium çapı

İki boyutlu ekokardiyogram; kalp içi lezyonların belirlenmesinde kullanıldı.

Doppler (Pulse Wave-PW) ekokardiyografi; diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla mitral kapaktan doppler akım örnekleri apikal dört boşluk görüntüde PW doppler ile kursör mitral kapağın hemen üzerinde akıma paralel düşülerek elde edildi. Arka arkaya en az 5 ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

Sol ventrikül diyastolik akım örneklerinde şu ölçümler yapıldı;

- E dalgası maksimum velositesi (Em): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı (mitral hızlı doluş)
- A dalgası maksimum velositesi (Am) : Geç diyastolik dalganın maksimum hızı
- E/A : Em/Am oranı
- ET(b) : E Time (E dalgasının süresi)
- AT(a) : A Time (A dalgasının süresi)
- D.T. : Deselerasyon zamanı

Sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksinin hesaplanması;

Bu maksatla 2009 yılında ABD’de yapılan 2273 sağlıklı çocuğu kapsayan ve çocuklarda yaş gruplarına göre LV kitle indeksinin referans değerlerini yayınlayan çalışmada kullanılan yöntem incelenerek aşağıdaki formül uygulanmıştır (93);

Sol ventrikül kitlesi (SVK) (g)= 0,8 {1,04[(Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) + sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWd) + interventriküler septal kalınlık (IVSd))³ – LVEDD³]} + 0,6

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)= SVK / m^{2.7} (g/m^{2.7})

3.4. İstatistiksel yöntemler

Veriler IBM *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows* 20.0 paket (GATA'nın lisanslı SPSS programı) programı ile analiz edildi. Kesikli veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en yüksek) tanımlayıcı değer olarak verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları "Kolmogorov-Smirnov testi" ve grafiksel (Q-Q,P-P) olarak değerlendirildi. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında, iki grup için "bağımsız gruplarda t-testi", ikiden çok grup için "tek yönlü ANOVA", kesikli verilerin karşılaştırılmasında "Pearson Ki-Kare" testi kullanıldı. Tek yönlü Varyans Analizinde fark çıkması durumunda farkın kaynağını bulmak için çoklu karşılaştırma testi olarak "Bonferroni düzeltmeli t testi" kullanıldı. Değişkenler arası doğrusal ilişkinin (korelasyon) varlığı "Pearson korelasyon analizi" ile değerlendirildi. Sonuçlar, p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eylül 2013-Eylül 2014 tarihleri arasında GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı ve Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde zamanında sezaryen (C/S) doğum ile veya normal vajinal yolla (NVY) doğan toplam 90 yenidoğan bebek alındı. Bunlardan doğumsal kalp hastalığı olan üç bebek (ikisinde hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyosus (PDA), birinde ventriküler septal defekt (VSD)), Trizomi 21 saptanan iki bebek, annesinde koriyoamniyonit saptanan iki bebek ve konjenital HSV enfeksiyonu saptanan bir bebek olmak üzere toplam 8 bebek çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen bebeklerden 30'u AGA grubunda, 25'i SGA grubunda, 27'si LGA grubunda olup toplam 82 bebek mevcuttu. Grupların antropometrik ve demografik özellikler açısından dağılımı Tablo-4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

Tablo-4.1 Cinsiyet ve doğum şeklinin AGA, SGA ve LGA gruplarındaki dağılımları ve karşılaştırılması

	AGA (n: 30)	SGA (n: 25)	LGA (n: 27)	P
Cinsiyet (kız/erkek)	18/12	17/8	13/14	0.49
Doğum Şekli (C/S /NVY)	18/12	21/4	27/0	<0.001

AGA grubunun %40'ı erkek, %60'ı kız, SGA grubunun %32'si erkek, %68'i kız, LGA grubunun ise %48'i erkek, %52'si kız olup tüm gruplar dikkate alındığında da %40'ı erkek, %60'ı kızdı. Gruplardaki cinsiyet dağılımı "Pearson ki-kare testi" ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p \geq 0.49$), gruplardaki cinsiyet dağılımının homojen olduğu görüldü. Tüm bebeklerin %80.5'i C/S, %19.5'i ise NVY ile doğmuş olup, gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$) görüldü.

Bebeklerin vücut ağırlığı ortalaması (ort±sd), AGA grubunda 3405±265.04 g, SGA grubunda 2317.60±163.90 g, LGA grubunda ise 4164.44±209.87 g idi (Tablo-4.2).

Tablo-4.2 AGA, SGA ve LGA gruplarında antropometrik özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri

		Ağırlık (g)	Boy (cm)	Baş çevresi (cm)
AGA	Ortalama	3405.0	49.83	35.15
	SD	265.04	1.11	1.11
	Maksimum	3810.0	52.0	38.0
	Minimum	2850.0	48.0	33.0
	Median	3425.0	50.0	35.00
SGA	Ortalama	2317.6	45.6	32.77
	SD	163.9	1.93	0.785
	Maksimum	2580	50	34
	Minimum	2010	42	32
	Median	2340.0	46.0	33.0
LGA	Ortalama	4164.44	52.59	36.27
	SD	209.87	1.42	0.83
	Maksimum	4570	55	38
	Minimum	3910	49	35
	Median	4080.0	53.0	36.0

Kord kanı miyostatin düzeylerinin ortalaması; AGA grubunda 1441.1 ± 273 pg/ml, SGA grubunda 1050 ± 58.84 pg/ml ve LGA grubunda 1086.59 ± 161 pg/ml olarak saptandı (Tablo-4.3). AGA grubunun miyostatin düzeyleri ortalaması diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.001$). LGA grubunun miyostatin düzeyleri ortalamasının SGA grubuna göre yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 1.00$).

Tablo-4.3 Grupların miyostatin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Ortalama	SD	Maksimum	Minimum	Anova (F)	P	Fark
AGA	1441.10	273.36	1936.0	995.0	35.66	<0.001	AGA – SGA, LGA
SGA	1050.84	58.63	1209.0	988.0			
LGA	1086.59	161.65	1652.0	989.0			

Oneway ANOVA kullanıldı.

Ekokardiyografik incelemeler değerlendirildiğinde; IVSd LGA grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$). LVESD SGA grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.01$). LVEDD SGA grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.01$). LVPWd LGA grubunda SGA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$) (Tablo-4.4). EF ve KF değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-4.5).

SVK SGA grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.001$). Ancak AGA ve LGA grupları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

SVKİ AGA grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte diğer iki gruba göre istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.07$) (Tablo-4.6).

Tablo-4.4 Grupların sol ventrikül değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve analiz değerleri

		Ort.	SD	Maks.	Min.	Anova (F)	P	Fark
IVSs	AGA	0.54	0.07	0.73	0.41	6.39	0.03	
	SGA	0.51	0.09	0.68	0.36			
	LGA	0.59	0.08	0.74	0.45			
IVSd	AGA	0.37	0.06	0.26	0.52	8.21	<0.001	<i>LGA-AGA, SGA</i>
	SGA	0.35	0.06	0.27	0.49			
	LGA	0.42	0.08	0.34	0.78			
LVESD	AGA	1.07	0.13	1.37	0.74	12.02	<0.001	<i>SGA-AGA, LGA</i>
	SGA	0.88	0.12	1.1	0.7			
	LGA	1.00	0.17	1.38	0.41			
LVEDD	AGA	1.73	0.20	1.17	2.20	17.39	<0.001	<i>SGA-AGA, LGA</i>
	SGA	1.43	0.17	1.20	1.72			
	LGA	1.63	0.17	1.22	1.97			
LVPWd	AGA	0.29	0.06	0.18	0.43	7.42	<0.001	<i>LGA-SGA</i>
	SGA	0.27	0.06	0.16	0.43			
	LGA	0.33	0.06	0.23	0.51			
LA/Ao	AGA	1.20	0.11	1.00	1.45	3.53	0.034	
	SGA	1.13	0.11	0.85	1.30			
	LGA	1.13	0.12	0.90	1.34			

Oneway ANOVA kullanıldı.

Tablo-4.5 Grupların LV fonksiyonunu gösteren parametrelere ait tanımlayıcı istatistikleri ve analiz değerleri

		Ort.	SD	Maks.	Min.	P
EF	AGA	71.86	2.23	67.7	76.0	0.1*/0.57**
	SGA	72.48	3.11	65.0	77.0	1 ⁺ /1 [‡]
	LGA	72.85	3.12	65.0	79.0	0.57 [‡] /1 [#]
KF	AGA	38.23	1.81	35.2	42.0	1*/0.6**
	SGA	38.42	2.45	32.5	43.0	1 ⁺ /1 [‡]
	LGA	39.03	2.76	32.0	45.0	0.6 [‡] /1 [#]

Oneway ANOVA kullanıldı.

Tablo-4.6 Grupların SVK parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikleri ve analiz değerleri

		Ort.	SD	Maks.	Min.	P
SVK (g)	AGA	7.94	1.77	4.6	12.0	<0.001* / 0.45**
	SGA	5.39	1.15	3.6	7.9	<0.001 ⁺ / <0.001 [‡]
	LGA	8.59	1.95	4.4	12.7	0.45 [‡] / <0.001 [#]
SVKİ (g/m²)	AGA	52.01	10.99	29.9	77.8	0.07* / 0.82**
	SGA	45.19	9.08	33.8	63.6	0.07 ⁺ / 0.69 [‡]
	LGA	48.82	12.20	25.5	82.3	0.82 [‡] / 0.69 [#]

Oneway ANOVA kullanıldı.

* AGA ile SGA grubu arasındaki p değeri, ** AGA ile LGA grubu arasındaki p değeri

⁺ SGA ile AGA grubu arasındaki p değeri, [‡] SGA ile LGA grubu arasındaki p değeri

[‡] LGA ile AGA grubu arasındaki p değeri, [#] LGA ile SGA grubu arasındaki p değeri

Tablo-4.7’de doğum şekline göre miyostatin değer ortalamaları karşılaştırıldı. NVY ile doğan bebeklerin ortalama miyostatin düzeyleri C/S ile doğan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (t:2.57, p:0.019). Cinsiyet açısından ortalama miyostatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t:1.18, p:0.24)

Tablo-4.7 Cinsiyet ve doğum şekli gruplarındaki miyostatin düzeylerinin karşılaştırılması

		Miyostatin	t	P
Cinsiyet	Kız	1176±253	-1,18	0,24
	Erkek	1247±273		
Doğum şekli	C/S	1162±227	2,57	0,019
	NVY	1382±323		

Pearson korelasyon analizinin değerlendirilmesi;

AGA grubunda miyostatin düzeyleri ile EF ve KF değerleri arasında ters yönlü zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0,37$ $p = 0,044$, $r = -0,39$ $p = 0,032$). Yani miyostatin düzeyleri arttıkça EF ve KF azalmaktadır. AGA grubunda ağırlık ve baş çevresi değerleri ile LV kitlesi arasında aynı yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r = 0,52$ $p = 0,003$, $r = 0,53$ $p = 0,002$) (Tablo-4.8).

SGA grubunda miyostatin düzeyleri ile SVKİ arasında aynı yönlü orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ($r = 0,52$ $p = 0,008$). Yani SGA’lı bebeklerde miyostatin düzeyleri arttıkça SVKİ de artmaktadır. SGA grubunda ağırlık, boy ve baş çevresi değerleri ile SVK arasında aynı yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r = 0,54$ $p = 0,002$, $r = 0,50$ $p = 0,001$, $r = 0,51$ $p = 0,008$) (Tablo-4.9).

Tablo-4.8 AGA grubu korelasyon analizleri

			EF	KF	SVK
AGA	Miyostatin	r⁺	- 0.37	- 0.39	0.10
		p	0.044*	0.032*	0.59
	Ağırlık	r	0.066	0.084	0.52
		p	0.73	0.66	0.003*
	Baş Çevresi	r	- 0.22	- 0.93	0.53
		p	0.23	0.62	0.002*

Tablo-4.9 SGA grubu korelasyon analizleri

			SVKİ	SVK
SGA	Miyostatin	r	0.52	0.36
		p	0.008*	0.077
	Ağırlık	r	0.39	0.54
		p	0.05	0.002*
	Boy	r	0.02	0.50
		p	0.91	0.001**
	Baş Çevresi	r	0.37	0.51
		p	0.06	0.008*

* Korelasyon düzeyi $p < 0.05$ altında anlamlıdır. ** Korelasyon düzeyi $p < 0.001$ altında kuvvetli anlamlıdır.

r^+ : korelasyon katsayısı; 0.00 - 0.25 (Çok zayıf), 0.26 - 0.49 (Zayıf), 0.50 - 0.69 (Orta), 0.70 - 0.89 (Yüksek), 0.90 - 1.00 (Çok yüksek) ilişki değerlerini gösterir.



5. TARTIŞMA

Miyostatin, fizyolojisi gereği kas gelişimi başta olmak üzere birçok doku ve organda hayati rol oynamaktadır. Fetal büyümenin normalden sapma gösterdiği durumlar (SGA ve LGA gibi) ile miyostatin düzeyleri arasındaki ilişki, özellikle intrauterin fetal gelişim süreci konusunda fikirler verebilir. İntrauterin büyüme sapmaları, yenidoğan bebekler açısından kısa ve uzun dönemde önemli sorunlar teşkil etmekte olup etyopatogenezi halen net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Bu nedenle miyostatinin intrauterin büyüme sapmaları ve doğum sonrası kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırmak için bu çalışmayı planladık. Yaptığımız literatür taraması neticesinde miyostatinin, intrauterin büyüme sapmaları üzerine etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma olduğunu saptadık (108,109).

Çalışma gruplarından; AGA grubunda 30, SGA grubunda 25, LGA grubunda ise 27 bebek olmak üzere toplam 82 term bebek mevcuttu. Tüm gruplarda erkek cinsiyet %40, kız cinsiyet ise %60 oranında bulunmakta olup cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Doğumların yaklaşık %80'i C/S olup doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. LGA grubunda C/S doğum oranları diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. Bu durum, LGA bebeklerin doğum travmasına maruziyetlerini azaltmak amacıyla C/S doğumun öncelikli olarak tercih edildiği şeklinde değerlendirildi (110, 111). Fetüsün SGA olduğu durumlarda da intrapartum hipoksik strese maruz kalma, postnatal dönemde ortaya çıkan sorunlar ve perinatal mortalite oranlarının artmış olması nedeni ile bu bebeklerin C/S ile doğurtulması yönünde bir tercih söz konusu olabilmektedir.

Çalışma kapsamında toplanan tüm umbilikal kord kan örneklerinde plazma miyostatin düzeyleri ölçüldü. Cinsiyet açısından miyostatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Doğum şekli açısından bakıldığında miyostatin düzeyleri NVY ile doğan bebeklerde, C/S ile doğanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Çalışmamızda kord kanı miyostatin düzeyleri AGA grubunda ortalama 1441.1 ± 273 pg/ml, SGA grubunda $1050 \pm 58,84$ pg/ml ve LGA grubunda ise 1086.59 ± 161 pg/ml

olarak ölçüldü. AGA grubunda miyostatin düzeyleri diğer iki grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Miyostatin düzeyleri LGA grubunda, SGA grubuna göre ortalama değer açısından yüksek saptanmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Miyostatin düzeyleri, literatürde bildirilen ve erişkin yaş gruplarına ait olan referans değerleri ile kıyaslandığında tüm gruplarda düşük olarak saptandı ve bu durumun SGA ve LGA grupta daha dikkat çekici olduğu görüldü (112, 113).

Zegher ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı annelerden doğan 83 bebekte (bunların 60'ı AGA, 23'ü LGA) kord kanı miyostatin düzeylerini incelemiş ve LGA grupta AGA grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Kord kanı miyostatin düzeyleri açısından bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermekte olup, araştırmacılar bu çalışmada anne sütü ile beslenme sonrası dördüncü ayda yaptıkları kontrolde de, LGA grupta miyostatin düzeylerinin düşük seyrettiğini göstermişlerdir (109). Bu durum miyostatinin postnatal dönemde vücut ağırlığına negatif düzenleyici etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Peiris ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada birinci trimesterde presemptomatik olup AGA bebek doğuran sağlıklı annelerden (kontrol grubu), yine AGA bebek doğuran preeklampatik annelerden ve SGA'lı bebek doğuran sağlıklı annelerden alınan kanlarda miyostatin düzeylerini araştırmışlar (108). Gebelik takiplerinde preeklampsi gelişen annelerin miyostatin düzeylerini, kontrol ve SGA grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada, miyostatin düzeyleri açısından SGA'lı grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda miyostatin düzeylerinin AGA grubunda, SGA'lı gruba göre daha yüksek saptanmış olması, annenin miyostatin düzeylerinin fetüsün miyostatin düzeylerini yansıtmayacağı ve fetüsünkinden farklı olabileceği şeklinde değerlendirilmektedir.

Shaoquan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, düşük doğum ağırlıklı domuzlar ile normal doğum ağırlıklı domuzların kas dokusunda miyostatin mRNA ekspresyonunu karşılaştırmışlardır. Düşük doğum ağırlıklı grupta cinsiyetten bağımsız olarak miyostatin mRNA ekspresyonunu anlamlı düzeyde yüksek

saptamışlardır. Sonuç olarak iskelet kasında miyostatin mRNA ekspresyonunun prenatal dönemde pik yaptığını, bunun da düşük doğum ağırlığına neden olabileceğini belirtmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda miyostatin düzeyleri, bu çalışmadaki sonuçların aksine SGA grubunda, AGA grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı. Her iki çalışma karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda plazma düzeylerinin ölçülmüş olması, bu çalışmada ise doku düzeylerinin ölçülmüş olmasının miyostatin düzeyleri arasındaki farklılığın sebebi olabileceği şeklinde düşünülmektedir. Sonuç olarak miyostatinin plazma ve doku düzeyleri arasındaki farklılığın bu durumun nedeni olabileceği değerlendirilmektedir.

Kardiyak ölçümler ve fonksiyonlar açısından bakıldığında IVSd değeri LGA grubunda, hem AGA hem de SGA grubuna göre, LVPWd değeri ise SGA grubuna göre daha yüksek saptandı. LVESD ve LVEDD değerleri SGA grubunda, diğer iki gruba göre daha düşük saptandı. Sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren EF ve KF değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Kardiyak kas kitlesinin göstergesi olarak SVK ve SVKİ değerlendirildiğinde; SVK, SGA grubunda diğer iki gruba göre daha düşük, SVKİ açısından ise gruplar arasında fark yoktu. SVKİ açısından SGA ile AGA grubu arasındaki farkı gösteren p değerinin istatistiksel anlamlı olmayıp bu değere yakın olması ($p=0.07$) ve SGA grubunda SVKİ değerinin daha düşük olarak ölçülmesi, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda daha anlamlı sonuçların elde edilebileceğini düşündürmektedir. Ekokardiyografi verilerinin miyostatin düzeyleri ile yapılan korelasyon analizlerinde; AGA grubunda miyostatin düzeyleri ile EF ve KF değerleri arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu saptandı. Buna karşın SGA ve LGA gruplarında miyostatin düzeyleri ile EF ve KF değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu durum intrauterin büyümede sapmalar olması durumunda, sol ventrikül fonksiyonlarını temsil eden parametreler ile miyostatin düzeyleri arasındaki ilişkinin bozulduğu şeklinde değerlendirilmektedir. Bu sonuçlar ışığında, intrauterin büyümenin normal gelişim gösterdiği durumlarda (AGA infantlar), miyostatinin LV fonksiyonları üzerinde negatif düzenleyici etkisinin olduğunu söylemek mümkün olabilir. SGA grubunun kendi içinde yapılan değerlendirmede ise miyostatin düzeyleri ile SVKİ arasında pozitif korelasyon bulunması yani SGA'lı bebeklerde miyostatin düzeylerinin artması ile SVKİ'nin de artması aslında beklenenin aksine bir durum olup belki de,

miyostatinin fizyolojik etkiye sahip bir protein olduğu göz önünde bulundurulursa, intrauterin dönemde meydana gelen patolojik süreçlerden ötürü ideal büyümesini tamamlayamayıp düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde, kardiyak kas kitlesinin normal yönde gelişimi için pozitif düzenleyici bir protein olarak görev alabileceğini düşündürmektedir.

Fetüs ve yenidoğan ratlarda kalp kası hücrelerinde, miyostatin ekspresyonu ve kardiyomiyositlerin proliferasyonu üzerine miyostatinin etkilerini araştırmak amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada, embriyonel hayatta özellikle fetal kardiyomiyosit proliferasyonunun hızlı olduğu dönemde miyostatin mRNA ekspresyonunun azaldığı, kardiyomiyosit proliferasyonunun daha azalmış ve yavaş olduğu postnatal dönemde ise miyostatin mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Yazarlar bu çalışmada miyostatinin fetal ve neonatal rat yavrularında kalp dokusunun proliferasyonu ve hiperplastik büyümesi üzerine negatif düzenleyici etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (6). Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında miyostatinin, AGA grubunda LV fonksiyonları üzerine negatif düzenleyici etkisi olduğu dikkati çekerken, SGA ya da LGA gruplarında böyle bir veriye ulaşılamamıştır. Hatta SGA'lı bebeklerde miyostatin düzeyleri arttıkça SVKİ'nin de artmış olması, miyostatinin SGA grubunda kardiyak kas kitlesinin düzenlenmesinde tek başına etkili olmadığını, belki de SGA'lı bebeklerde patolojik faktörlere bağlı gelişebilecek kardiyak hipertrofiyi engellemek amacıyla düzeyinin artabileceğini düşündürmektedir.

Rodgers ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan diğeri bir çalışmada, miyostatinin fizyolojik olarak kardiyak kas kitlesinin büyümesi ve fonksiyonunu baskıladığı, bu inhibitör etkisinin kontrol edilebilmesi durumunda, hasar görmüş kardiyak kas dokusunda fizyolojik hipertrofinin artarak kas dokusunun onarılmasına yardımcı olunabileceği ileri sürülmüştür (114). Ayrıca bu çalışmada, miyostatin geninden yoksun olan ratlarla bu geni taşıyan ratların kardiyak ölçümleri karşılaştırılmış ve genden yoksun olan ratlarda, SVK'nın belirgin ölçüde artmış olduğu, benzer şekilde LVESD, LVEDD değerlerinin yani sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarının da artmış olduğu bildirilmiştir. Ancak yazarlar aynı çalışmada IVSs ve IVSd ölçümlerinin her iki grupta benzer olduğunu, yine genden yoksun olan

ratlarda ise EF ve KF değerlerinin belirgin ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar elde ettikleri bu sonuçları, özellikle genden yoksun rat yavrularında artmış kalp kası kitlesinin konsantrik değil eksantrik hipertrofiye bağlı olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bu sonuçlar ışığında kardiyak kas kitlesinin yapılanmasında miyostatinin fizyolojik olarak negatif düzenleyici etkisinin olmasının yanında başka faktörlerin ve süreçlerin de etkili olabileceği değerlendirilmektedir. Aynı çalışmada miyostatin genini taşıyan ratların, hem kalp ağırlığının hem de vücut ağırlığının diğer gruptan %20 oranında daha fazla olduğu belirtilmiştir. Üstelik kalp dokusunun eksize edilip doğrudan ağırlığının ölçülmesi ile elde edilen sonuçlara göre, miyostatinin total kalp kitlesi ve vücut ağırlığı üzerinde negatif etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda miyostatin düzeyi yüksek olan AGA ve LGA gruplarındaki SVK değeri, miyostatin değeri düşük olan SGA grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak saptandı. Yapısal olarak farklı olan gruplarda miyostatinin, SVK üzerindeki etkisinin ayırt edilebilmesinin güç olabileceği değerlendirildi. Bizim çalışmamızda kalp ağırlığı ölçümünün mümkün olmaması, AGA grubunda miyostatin düzeylerinin her iki gruba göre yüksek, LGA grubunda ise SGA grubuna göre yüksek olmaya eğilimli olmasının, miyostatinin vücut ağırlığı üzerine negatif düzenleyici bir etkisinin veya rolünün olmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Korelasyon analizleri neticesinde, her bir grubun kendi içinde yapılan değerlendirmede, hiçbir grupta miyostatin düzeyleri ile SVK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sol ventrikül çapları açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise, yine SGA grubunda sol ventrikül çapı düşük olarak saptandı. Bizim çalışmamızın sonuçları ile bu çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında her iki çalışmanın sonuçları arasında farklılık olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda, plazma miyostatin düzeyi düşük olanlarda sol ventrikül çapları da daha düşük saptanmış olup, grupların kendi içinde yapılan değerlendirmeler neticesinde, hiçbir grupta miyostatin düzeyleri ile sol ventrikül çapları arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kord kanı miyostatin düzeyleri, SGA ve LGA gruplar ile karşılaştırıldığında AGA grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Miyostatinin fizyolojik inhibitör etkili bir protein olduğu göz önünde bulundurulursa, LGA grupta diğer gruplardan daha düşük olması beklenirdi. Fakat bizim çalışmamızda miyostatin düzeyleri en yüksek olarak AGA grubunda saptandı. LGA grubunda SGA grubuna göre daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu sonuç ise intrauterin büyüme sapmalarının oluşumunda başka faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.
2. Ayrıca fizyolojik etkili bir protein olması nedeni ile miyostatin düzeylerindeki değişikliklerin, daha çok fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyen patolojik süreçleri kompanze etmeye dönük bir cevap olduğu ve buna bağlı olarak süreç içerisinde düzeylerinin değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Yine miyostatinin plazma ile doku düzeyleri arasında farklılık olabileceği değerlendirilmektedir.
3. Miyostatinin, kas kitlesinin fizyolojik gelişiminde tek başına negatif düzenleyici etkisi olduğu göz önünde bulundurulursa, fonksiyonel işlevi olan bir organ veya kasın gelişiminde bu sürece etkili başka faktörler ile bir denge içerisinde olması gerekmektedir. Bu nedenle organ veya kas dokusu gelişiminde etkili olabilecek diğer faktörlerin de birlikte değerlendirildiği daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
4. Bu sonuçlarla intrauterin büyüme sapması olması durumunda miyostatinin plazma düzeylerinin azalabileceği söylenebilir. Ayrıca fizyolojik inhibitör etkili bir protein olması nedeni ile miyostatin düzeylerindeki değişikliklerin mi intrauterin büyüme sapmalarına neden olduğu, yoksa intrauterin büyüme sapmalarına neden olan patolojik süreçlerin mi miyostatin düzeylerine etkili olduğu konusunda daha çok sayıda vakanın dâhil edildiği geniş seriler ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu değerlendirilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol.*, 28, 67-80, 2004.
2. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obs Gyn Repr Med.*, 18(9), 247-252, 2004.
3. Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.*, 1, 159-163, 1967.
4. McPherron AC, Lawler AM, and Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.*, 387, 83-90, 1997
5. Ji Shaoquan, Losinski RL, Cornelius SG, Frank GR, Willis GM ve ark. Miyostatin expression in porcine tissues: tissue specificity and developmental and postnatal regulation. *Am J Physiol.*, 275(4 Pt 2), 1265-1273, 1998.
6. McKoy G, Bicknell KA, Patel K, Brooks G. Developmental expression of miyostatin in cardiomyocytes and its effect on foetal and neonatal rat cardiomyocyte proliferation. *Cardiovasc Res.*, 74(2), 304-312, 2007.
7. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol.*, 15; 154(8), 694-701, 2001
8. King A. Unexplained fetal growth retardation: What is the cause? *Arch Dis Child.*, 70, 225, 1994
9. Ott WJ. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.*, 168, 1710, 1993
10. Leturgue A. Fetal glucose utilization in response to maternal starvation and acute hyperketonemia, *Am J Physiol.*, (Endocrinol Metab 19), E 699, 1989
11. Ashmead GG. Maternal-fetal substrate relationship in the third trimester in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.*, 35, 18, 1993.

12. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.*, 95, 2054-2057, 2010.
13. Oelberg DG. Prenatal growth: the sum of maternal, placental and fetal contributions. *Pediatr Rev.*, 27, 224-228, 2006.
14. Di Giacomo JE. Placental-fetal glucose exchange and placental glucose consumption in pregnant sheep. *Am J Physiol.*, 258 (Endocrinol Metob 21), 360, 1990.
15. Hill DJ, Petrik J, Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care.*, 21(2), 60-68, 1998.
16. Gluckman PD, Pinal CS. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr.*, 133, 1741-1746, 2003
17. Allan GJ, Flint DJ, Patel K. İnsülin-like growth factor axis during embryonic development. *Reproduction.*, 122, 31-39, 2001.
18. Reece EA. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol.*, 84, 88, 1994.
19. Oelberg DG. Prenatal growth: the sum of maternal, placental and fetal contributions. *Pediatr Rev.*, 27, 224-228, 2006.
20. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM. Kayseri ili intrauterin büyüme standartları. *Yenidoğan Donemi Endokrin Hastalıkları'nda*. Ed. Kurtoğlu İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri., 636-644, 2011.
21. Warkany JB, Monroe B, Sutherland BSS. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis. Child.*, 102, 24, 1961.
22. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks gestation. *Pediatrics.*, 793-800, 1963.

23. Lubchenco LO, Battaglia FC et al. A practical classification for newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.*, 71, 159, 1967.
24. Lubchenco LO et al. Intrauterin growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26-42 weeks. *Pediatrics.*, 37, 403, 1966.
25. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assesment of fetal malnutrition of newly born infants. *J Pediatr.*, 95, 769-774, 1979.
26. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K ve ark. New Ballard score, expanded to include extremely prematüre infants. *J Pediatr.*, 119, 417-423, 1991.
27. Olson IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.*, 125, 214-224, 2010.
28. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.*, 125, 1253-1261, 2003.
29. Laron Z, Mimouni F. Confusion around the definition of small gestational age. *Pediatr Endocrinol Rev.*, 2, 364-365, 2005.
30. Bereket A, Büyükgebiz A, Özkan B. ve ark. Gestasyon yaşına göre küçük doğan bebeklerde (SGA) tanı ve tedavi önerileri: *Endokrinolojide Yönelişler.*, 16, 193-194, 2007.
31. Crouse DT, Cassady G. The small for gestational age infant In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds). *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn* (4th ed). Philadelphia: JB. Lippincott Company., 369-398, 1994.
32. Bernstein I, Gabbe SG, Reed KL. Intrauterin Growth Restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics. Normal and Problem Pregnancies*, 4th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone., 322-330, 2002.

33. Samancı N. Küçük doğan bebekler. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N (Ed.), Neonatoloji, Nobel Kitapevleri., 181-188, 2000.
34. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetüs and Infant. 5th Edition. St. Louis: Mosby Year Book., 149, 1992.
35. Behrman RE, Shiono PH. Neonatal Risk Factors: Preterm, low birth weight, and small for gestational age. in Fanaroff AA, Martin RJ (eds): Behrman's Neonatal Perinatal Medicine, 6th., 3-12, 1997.
36. Fanaroff AA. Neonatal Perinatal Medicine. 6th ed., 12, 203-237, 1997.
37. Sanderson DA. The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynecol., 101, 310-314, 1994.
38. Intrauterine Growth Restriction ACOG Practice Bulletin No: 12, January, 2000.
39. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ. Apgar score, meconium and acidemia at birth in small for gestational age infants born at term and their relation to neonatal neurological morbidity. Br J Obs Gynaecol., 94, 873-879, 1987.
40. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C ed. Textbook of Neonatology, 2nd Edition. London: Churchill Livingstone., 317, 1992.
41. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. 'O. Neyzi, T. Ertuğrul (eds). 'Pediatri cilt I 'Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul., 296-431, 2002.
42. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2014.

43. Karatekin G, Çetinkaya O, Akmansoy A ve ark. Hastanemizde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı. Mocan H, Okten A, ed. 38. Milli Pediatri Kongresi özet Kitabı., 90, 1994.
44. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1: Yenidoğan Hastalıkları. İntrauterin büyüme geriliği. 3. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri., 7(4), 338-340, 2002.
45. Glader B. Iron deficiency anemia. In: Behrman, Kliegman, Jenson editors. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition, WB Saunders., 1614-1616, 2004.
46. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. İçerisinden: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal Nobel Ankara., 625-652, 2001.
47. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Fetal Büyüme Bozuklukları. In: Williams Doğum Bilgisi Cilt 1. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri., 29, 744-764, 2005.
48. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. Acta Paediatr Supp., 423, 193-195, 1997.
49. Castro LC, Azen C, Hobel CJ, Platt LD. Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. Obstet Gynecol., 81(3), 396-401, 1993.
50. William T, Roberta A, Christine A. Avery's diseases of the newborn. 8th edition, Elsevier sounders., 4, 139-146, 2005.
51. Kaufmann P, Castellucci M. Obstetrical and Gynecological pathology. Fox H (ed) Vol: 2, 4th ed. Chapter 46, 1995.
52. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C ed. Textbook of Neonatology, 2nd Edition. London, Churchill Livingstone., 317, 1992.

53. Cebeci DS, Kalaycı G, Çalı Ş, Kalaça S, Hayran O. Prematürite ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığını etkileyen faktörler. PTT Hastanesi Tıp Dergisi., 19, 58, 1997.
54. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med., 340(16), 1234-1238, 1999.
55. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. Curr Opin Pediatr., 11, 340-347, 1999.
56. American Collage of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal macrosomia. Practice Bulletin, No:22, Washington DC., ACOG, 2000.
57. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia maternal characteristics and infant complications. Obstet Gynecol., 66, 158, 1985.
58. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA. Human versus animal insülin in the management of insülin-dependent Diyabetes: Lack of effect on fetal growth. Obstet Gynecol., 78, 590, 1991.
59. Belcher DP. A child weighing 25 pounds at birth. JAMA., 67, 950, 1916.
60. Langer O. Prevention of macrosomia. Baillieres Clin Obstet Gynecol., 5(2), 333, 1991.
61. Mark A. Zamorski, Wendy S. Biggs. Management of suspected fetal macrosomia. American Family Physician., 63, 302-306, 2001.
62. Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, Turnbule AC, Klebanoff MA. Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. Obstet Gynecol., 93, 943, 1999
63. Langer O, Kozlowski S, Brustman L. Abnormal growth patterns in diyabetes in pregnancy: A longitudinal study. Isr J Med Sci., 27, 516, 1991.

64. Berard J, Dufour P, Vinatier D, Subtil D, Vanderstichele S, Monnier JC ve ark. Fetal macrosomia: risk factors and outcome A study of the outcome concerning 100 cases >4500. *European J of Obs & Gyn and Repr Bio.*, 77, 51-59, 1998.
65. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diyabetic women. *J Matern Fetal Med.*, 9(2), 114-117, 2000.
66. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diyabetic and nondiyabetic mothers. *J Matern Fetal Neonat Med.*, 7, 292-295, 1998.
67. Paretti E, Mecacci F, Papini M. ve ark. Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiyabetic pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diyabetes Care.*, 24, 1319-1323, 2001.
68. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Med.*, 6, 285-290, 1997.
69. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.*, 188, 1372-1378, 2003.
70. Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER ve ark. Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol.*, 71, 389-392, 1997.
71. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diyabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 51, 619-637, 2004
72. Gherman RB, Goodwin TM, Ouzounian JG ve ark. Brachial plexus palsy associated with cesarean section: An in utero injury? *Am J Obstet Gynecol.*, 177, 1162-1164, 1997.
73. Gherman RB, Ouzounian JG, Satin AJ ve ark. A comparison of shoulder dystocia associated transient and permanent brachial plexus palsies. *Obstet Gynecol.*, 102, 544-548, 2003.

74. Gherman RB, Ouzounian JG, Goodwin TM. Obstetrical maneuvers for shoulder dystocia and associated fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.*, 178, 1126-1130, 1998
75. Gomella LT. *Lange Neonatology: Management, Procedures, On Call Problems, Diseases, and Drugs*, 6th ed. New York. McGraw-Hill., 534-539, 2009
76. Okasha M, Gunnell D, Holly J, Davey Smith G. Childhood growth and adult cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 16, 225- 241, 2002.
77. Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and brain cancers in young children. *Int J Epidemiol.*, 32, 248-256, 2003.
78. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K ve ark. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.*, 158, 724-735, 2003
79. Gaussin V, Depre C. Myostatin, the cardiac chalone of insulin-like growth factor-1. *Cardiovasc Res.*, 1, 68(3), 347-349, 2005.
80. Moore K.L. *Clinically Oriented Anatomy*. Third Edition, 87-106, Williams & Wilkins A Waverly Company. Baltimore., 1992.
81. Sancak B, Cumhuri M. *Fonksiyonel Anatomi*, METU Press, Ankara, 159-174, 1999.
82. Snell R. *Clinical Anatomy for Medical Students*. Fourth Edition, Little Brown and Company, Boston, 345-359, 1992.
83. Buchalter MB, Weiss JL, Rodgers WJ ve ark. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance myocardial tagging. *Circulation.*, 81, 1236, 1990.
84. Rademakers FE, Buchalter MB, Rodgers WL ve ark. Dissociation between LV untwisting and filling. *Circulation.*, 85, 1572, 1992.

85. Weber KT. Cardiac interstitium: Extracellular space of the myocardium. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. The Heart and Cardiovascular System, 2d ed. New York: Raven Pres., 1465, 1991.
86. Cantez T, Tanman B, Ertuğrul T. Kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi. In: Neyzi O, Ertugrul T. (Eds). Pediatri Cilt II. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; s: 919-943, 2002.
87. Freigenbaum H. Echocardiography. 5th Ed. Philadelphia, Lee-Febriger Co., 1-54, 1994.
88. Sanders SP. Echocardiography. In: Fyler DC (Ed.) Pediatric Cardiology Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc., 159-186, 1992.
89. Feingenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Sixth edition. Echocardiography. Williams-Wilkin., 138-180, 2005.
90. DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst' s The Heart. Türkçe 1. Baskı., 343-460, 2002.
91. Cheitlin ve ark. ACC/AHA/ASE Guidline Update for the Clinical Application of Echocardiography, 2003.
92. Murphy DJ. Doppler Echocardiography. IN: Bricker G, McNamara DG (eds) The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Philadelphia: Lea and Febriger., 784-805, 1990.
93. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. J Am Soc Echocardiogr., 22(6), 709-714, 2009.
94. Keah HH, Hearn MT. A molecular recognition paradigm: promiscuity associated with the ligand-receptor interactions of the activin members of the TGF-beta superfamily. J Mol Recognit., 18(5), 385-403, 2005.

95. Jennifer N, Carlis A, Alexandra C, Daniel J ve Thomas B. The structure of myostatin: follistatin 288: insights into receptor utilization and heparin binding. *EMBO J.*, 28(17), 2662-2676, 2009.
96. Anderson SB, Goldberg AL, Whitman M. Identification of a novel pool of extracellular pro-myostatin in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 283(11), 7027-7035, 2008.
97. Jin HJ, Dunn MA, Borthakur D, Kim YS. Refolding and purification of unprocessed porcine myostatin expressed in *Escherichia coli*. *Protein Expr. Purif.*, 35(1), 1-10, 2004.
98. Walton KL, Makanji Y, Wilce M, Chan K, Robertson D ve Harrison C. A common biosynthetic pathway governs the dimerization and secretion of inhibin and related transforming growth factor β (TGF- β) Ligands. *J Biol Chem.*, 284(14), 9311-9320, 2009.
99. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K ve ark. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 95, 14938-14943, 1998
100. Ríos R, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation; *Am J Physiol Cell Physiol.*, 282(5), C993-999, 2002.
101. Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF ve ark. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science.*, 296(5572), 1486-1488, 2002.
102. Hirai S, Matsumoto H, Hino N, Kawachi H, Matsui T, Yano H. Myostatin inhibits differentiation of bovine preadipocyte. *Domest Anim Endocrinol.*, 32(1), 1-14, 2007.
103. Mitchell MD, Osepchook CC, Leung KC, McMahon CD, Bass JJ. Myostatin is a human placental product that regulates glucose uptake. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91(4), 1434-1437, 2006.

104. Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, Kambadur R. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem.*, 275(51), 40235-43, 2000.
105. Sharma M, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Delvin GP ve ark. Myostatin, a transforming growth factor- β superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol.*, 180, 1-9, 1999.
106. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. *Drug Discov Today.*, 17(13-14), 702-9, 2012.
107. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.*, 115(3), 290-296, 2005.
108. Peiris HN, Georgiou H, Lappas M, Kaitu'u-Lino T, Salomón C, Vaswani K, Rice GE, Mitchell MD. Expression of myostatin in intrauterine growth restriction and preeclampsia complicated pregnancies and alterations to cytokine production by first-trimester placental explants following myostatin treatment. *Reprod Sci.*, Epub, 2015.
109. Zegher F, Pérez-Cruz M, Díaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Less myostatin and more lean mass in large-born infants from nondiabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab.*, 99(11), 2367-2371, 2014.
110. Martinez A, Simmons R. Abnormalities of fetal growth. In: Taeusch HW, Ballard RA, Leason CA (eds). *Avery's Diseases of The Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders., 32-45, 2005.
111. Dağoğlu T. Diyabetik anne çocuğu. İçinde: Dağoğlu T (ed). *Neonatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri., 651-656, 2000.
112. Szulc P, Schoppet M, Goettsch C ve ark. Endocrine and clinical correlates of myostatin serum concentration in men the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 97, 3700-3708, 2012.

113. Chen MJ, Han DS, Yang JH, Yang YS, Ho HN, Yang WS. Myostatin and its association with abdominal obesity, androgen and follistatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.*, 27, 2476-2483, 2012.
114. Rodgers BD, Interlichia JP, Garikipati DK, Mamidi R, Chandra M, Nelson OL et al. Myostatin represses physiological hypertrophy of the heart and excitation-contraction coupling. *J Physiol.*, 587(Pt 20), 4873-4886, 2009.

