

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

SAYI : 7

BAHAR 2003

**SAHİBİ VE SORUMLU
YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ**
Gülşen ERDEM

•
EDİTÖR
Murat YURDAKÖK

•
YAYINLAYAN
Türk Neonatoloji Derneği

•
BASIM YERİ
Alp Ofset Matbaacılık - Ankara

•
ISSN 1302 - 5562

Türk Neonatoloji Derneği Bülteni
ülkemizde neonatoloji alanında çalışan
hekimler arasında iletişim sağlamak için
yılda iki kez yayınlanmaktadır.

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

Yönetim Kurulu
Gülay CAN / Başkan
Gülsevin TEKİNALP / Başkan Yardımcısı
Murat YURDAKÖK / Genel Sekreter
Mehmet SATAR / Sayman
Nilgün KÜLTÜRSAY / Üye
Saadet ARSAN / Üye
Nihal OYGÜR / Üye

•
Denetleme Kurulu
Nilgün KÖKSAL
Adnan ÖZTÜRK
Şule YİĞİT

•
Onur Kurulu
Gülşen ERDEM
Olcay ORAN
Fadıl ERTOĞAN

•
Dernek Merkezi
Hacettepe Üniversitesi
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
Ankara 06100
Tel: 0.312 305 13 90
Faks: 0.312 310 55 09
e-posta: myurdako@hacettepe.edu.tr
www.neonatoloji.org.tr
www.neonatology.org.tr

İÇİNDEKİLER

Haberler	2
Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite - 2002.....	7
Fetal İzlem, <i>Lütfü Önderoğlu, Burcu Saygan Karamürsel</i>	12
Vitamin K Eksikliğine Bağlı Yenidoğanda Kanama, <i>Aytemiz Gürgey</i>	20
Yenidoğanda “Yeni” Vitaminler, <i>Turgay Coşkun</i>	23

Haberler

1. AKDENİZ ÜLKELERİ NEONATOLOJİ DERNEKLERİ BİRLİĞİ (UMENS) KONGRESİ
ve XIII. ULUSAL NEONATOLOJİ KONGRESİ TOPLANIYOR
3-6 Eylül 2003'de İstanbul'da Çırağan Sarayı

AKDENİZ ÜLKELERİ NEONATOLOJİ DERNEKLERİ BİRLİĞİ
(Union of Mediterranean Neonatal Societies, UMENS)

Yönetim Kurulu

Gamal Samy Aly, Başkan, Mısır
Murat Yurdakök, Bir sonraki dönem başkanı, Türkiye
David Bader, Başkan Yardımcısı, İsrail
Aytuğ Atıcı, Genel Sekreter, Türkiye
E. Farri-Kostopoulou, Veznedar, Yunanistan
Mohamed El Barbury, Üye, Mısır
Cathy Hammerman, Üye, İsrail
Angeliky Kapiki, Üye, Yunanistan
Gülşen Can, Kongre Başkanı, Türkiye

Konsey

Egyptian Society for Neonatal and Preterm Care

Gamal Samy Aly
Khalid Taman
Mohamed El Barbury

Hellenic Society of Perinatal Medicine

Ioannis Sofatzis
Angeliky Kapiki
E.Farri-Kostopoulou

Israel Neonatal Society

David Bader
Cathy Hammerman
Agi Golan

Turkish Neonatal Society

Gülşen Erdem
Murat Yurdakök
Aytuğ Atıcı

ULUSLARARASI BİLİMSEL KOMİTE

Abdel Halem Badr el Dein (Mısır)	Cathy Hammerman (İsrail)	Christos Kostalos (Yunanistan)
Ahmed El Belaidy (Mısır)	Brian Riechman (İsrail)	George Kremenopoulos (Yunanistan)
Mohamed Khashaba (Mısır)	Eric Shinwell (İsrail)	Marieta Xanthou (Yunanistan)
Abdel Latef Abdel Moaz (Mısır)	Imad Machul (İsrail)	Apostolos Papageorgiou (Yunanistan)
Hisham Awad (Mısır)	Nechama Linder (İsrail)	Stella Andronikou (Yunanistan)

KONGRE ORGANİZASYON KOMİTELERİ**Onursal Başkan**

İhsan Doğramacı, ICC

Onursal Komite

Tomris Türmen, WHO

Kemal Alemdarođlu, İstanbul Üniversitesi

Gülşen Erdem, Türk Neonatoloji Derneği

Kongre Organizasyon Komitesi**Başkan**

Gülay Can

Başkan Yardımcıları

Gülsevin Tekinalp

Nilgün Kültürsay

Genel Sekreterler

Asuman Çoban

Zeynep İnce

Veznedar

Mehmet Vural

Bilimsel Program Komitesi**Başkan**

Gülşen Erdem

Başkan Yardımcıları

Neşide Çetin, Mehmet Satar

Danışmanlar

Nihal Oygür

Yıldız Perk

Murat Yurdakök

Faruk Alpay

Hasan Özkan

Saadet Arsan

Eren Özek

Şükrü Küçüködük

Üyeler

Betül Acunaş

Asuman Çoban

Özdemir İlter

Olca Oran

Yıldız Perk

Faruk Alpay

Türkan Dađođlu

Zeynep İnce

Nihal Oygür

Mehmet Satar

Saadet Arsan

Nilgün Köksal

Hasan Koç

Eren Özek

Neslihan Tekin

Yıldız Atalay

Fadıl Ertoğan

Nilgün Kültürsay

Hasan Özkan

Gülsevin Tekinalp

Gülay Can

Ayşe Gökalp

Şükrü Küçüködük

Adnan Öztürk

Müeyesser Tunçer

Murat Yurdakök

Arif Akşit

A.Engin Arısoy

Uđur Dilmen

Asiye Nuhođlu

Sosyal Program Komitesi**Başkan****Başkan Yardımcıları**

Hülya Bilgen, Barbaros İlikkan

Haberleşme adresi

Symcom Turizm PK: 297 34711 Kadıköy, İstanbul

BİLİMSEL PROGRAM**3 Eylül 2003**

0900-1100

Açılış töreni

1130-1300

Dünyada ve Akdeniz ülkelerinde neonatoloji: Neredeyiz ?

Gülay Can, Marietta Xanthou, Gamal Samy Aly, David Bader, T.C. Sağlık Bakanlığı Temsilcisi

1400-1500

“Üşümek” yenidoğan için ne kadar stressli?

İhsan Şarman

1500-1600

Erken taburcu olan term yenidoğanlarda sorunlar

Eren Özek

1630-1800 Neonatal transport organizasyonu- sorunlar, çözüm önerileri
Gülsevin Tekinalp, Yıldız Perk, Ebru Ergenekon

4 Eylül 2003

0830-1000 Hipoksik iskemik ensefalopati: umutlar ve umutsuzluklar
Styliani Andronikou, Mohamed El Barbary, Nihal Oygür

1030-1130 Neonatal sepsis
Hisham Awad

1130-1230 Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonunu önlemek: "Doktorlar ellerinizi yıkayın!"
Nilgün Kültürsay

1330-1430 Yenidoğan ünitelerinde antibiyotik kullanım politikası
Nilgün Köksal

1430-1530 Neonatal radyoloji: değerlendirme ilkeleri, örneklerle tanınız nedir ?
Barış Diren

1600-1730 Yenidoğan sarılıkları: interaktif vaka tartışması
Faruk Alpay, Mehmet Satar, Hülya Bilgen

1730-1900 Neonatal veritabanı çalışma grubu (sadece üyeler)
Moderatör: *Brian Reichman*

5 Eylül 2003

0830-0930 Yenidoğanın akciğer hastalıklarında kalıtsal bozukluklar
Murat Yurdakök

0930-1030 Hangi ventilasyon daha iyi: Yüksek frekanslı mı, volüm garanti mi, konvasiyonel mi?
Georg Simbruner

1100-1200 Entübe etmek ya da etmemek! Erken CPAP: Evet-Hayır tartışması
Mats Blenow (evet) vs Amir Kugelman (hayır)

1200-1300 Yenidoğanda steroid kullanımı ve geç etkiler
Eric Shinwell

1400-1500 Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ağrı yönetimi
Ricardo Carbajal

1500-1600 Yenidoğanın gelişimsel bakımı
Agneta Kleberg

1630-1800 Term yenidoğanda solunum sıkıntısı: interaktif vaka tartışması
Hasan Özkan, Esin Koç, Aytuğ Atıcı

6 Eylül 2003

- 0830-0930 Antenatal infeksiyon beyin ve akciğer hasarına nasıl yol açar?
Mikko Hallman
- 0930-1030 Süregelen bir tartışma: Preterm bebeği nasıl, ne zaman ve ne ile beslemeli?
(parenteral olarak)
Ekhard Ziegler
- 1100-1200 Süregelen bir tartışma: Preterm bebeği nasıl, ne zaman ve ne ile beslemeli ?
(enteral olarak)
Ekhard Ziegler
- 1200-1330 Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan bakımının öncelikleri
Arthur Eidelman, Saadet Arsan, Ahmed Elbeleidy, Vasiliki Drossou-Agakidou

İSTANBUL VE ANKARA ÜNİVERSİTELERİNDE “NEONATAL RESÜSİTASYON UYGULAYICI KURSLARI” YAPILDI

Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından yurt çapında çok başarılı bir şekilde yürütülen “Neonatal Resüsitasyon Uygulayıcı Kursları” üniversitelerimizde de düzenlenmeye başlandı. Bu konuda ilk girişim İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimi yapan araştırma görevlilerinin ve hastanenin bu servislerinde çalışan hemşirelerin katıldıkları ilk kurs 16-20 Aralık 2002’de, ikincisi 12-14 Mart 2003’de yapıldı. Toplantıların denetimi ve yönetimi İstanbul Sağlık Müdürlüğü Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Şube Müdürü Dr. Nalan Yetkin tarafından gerçekleştirildi. Dr. Yetkin her iki kursun da açılışını yaparak, araştırma görevlileri ve hemşirelere yenidoğan sağlığının ve kursların önemini anlattı. Kurslara eğitici olarak İstanbul Tıp Fakültesi’nden Prof. Dr. Asuman Çoban, Prof. Dr. Zeynep İnce, Dr. Leyla Karadeniz’in yanı sıra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Doç. Dr. Hülya Bilgen ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden Doç. Dr. Barbaros İlikkan katıldı. Her iki kurs sonunda toplam 44 doktor ve 37 hemşire “Neonatal Resüsitasyon Uygulayıcı Sertifikası” aldı.

Sağlık Bakanlığı’nın onayı ve katılımı ile benzer bir kurs da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda düzenlendi. 9-11 Nisan 2003 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tüm pediatri araştırma görevlilerinin tam katılımıyla “Neonatal Resüsitasyon Uygulayıcı Kursu” gerçekleştirildi. Kursun denetimi Sağlık Bakanlığı Merkez Eğitim Kurulu’ndan Dr. Sema Koçak tarafından gerçekleştirildi; Prof. Dr. Saadet Arsan, Dr. Begüm Atasay ve Dr. Ayla Günlemez kurs eğiticileri olarak görev yaptı. Kursun açılışında Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdür Yardımcısı Münip Üstündağ ve Çocuk Sağlığı Daire Başkanı Dr. Dilek Haznedaroğlu birer konuşma yaparak araştırma görevlilerine ülkemizde yenidoğan sağlığının durumu ve neonatal resüsitasyonun önemini anlattılar. Kursun sonunda 30 araştırma görevlisi “Neonatal Resüsitasyon Uygulayıcı Sertifikası” aldı.

İstanbul ve Ankara Üniversitelerinde Sağlık Bakanlığı ile işbirliği yapılarak düzenlenen bu kursların diğer eğitim kurumlarında yapılması, hatta zorunlu hale getirilerek, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi,

ülkümüzde de araştırma görevlilerinin pediatri uzmanlık eğitimi sırasında “Neonatal Resüsitasyon” konusunda mutlaka sertifikalandırılmaları ülkemizde yenidoğan sağlığı açısından çok yararlı olacaktır.

ANKARA NEONATOLOJİ GRUBU TOPLANTILARINA DEVAM EDİYOR

Ankara’da yaşayan Türk Neonatoloji Derneği üyesi hekimler arasında yapılmakta olan toplantılara bu yılın ilk altı ayında üç toplantı eklendi. Toplantılar 7 Mart 2003’de Başkent Üniversitesi’nde, 2 Mayıs 2003’de Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde, 13 Haziran 2003’de Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapıldı.

İSTANBUL NEONATOLOJİ GRUBU TOPLANTILARINA BAŞLADI

İstanbul’da yaşayan Türk Neonatoloji Derneği üyesi hekimler arasında ilk toplantı 4 Nisan 2003’de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde yapıldı. Bunu 8 Mayıs 2003’de İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde, 5 Haziran 2003’de SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastanesi’nde ve 3 Temmuz 2003’de Marmara Üniversitesi’nde yapılan toplantılar izledi.

ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMALAR - III

TÜRKİYE'DE YENİDOĞAN BAKIM ÜNİTELERİNDE MORTALİTE - 2002

Derneğimiz yönetim kurulunun 28 Mart 2003 tarihinde yapmış olduğu toplantıda aldığı kararla ülkemizde yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıklarına ve gebelik yaşlarına göre yaşatılabilirlik (viabilite) sınırlarını belirleyebilmek ve bunu XIII. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde tartışabilmek amacıyla ülkemizdeki büyük yenidoğan bakım ünitelerine 2 Nisan 2003 tarihine gönderilen ve 10 Haziran 2003'de tamamlanan 1 Ocak - 31 Aralık 2002'ye ait mortalite anketlerin sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1. Neonatoloji merkezlerinin alt yapısı

	Neonatoloji Uzmanı	Neonatoloji Asistanı	Pediyatri Uzmanı	Pediyatri Asistanı	Hemşire Sayısı (Bir şiftte ortalama)	Küvöz Sayısı	Açık Yatak Sayısı	Ventilatör Sayısı
Adnan Menderes	1	2	1	9	1	4		2
Akdeniz	2	1		3	2-4	10	7	10
Ankara	2	1		2	2-4	10	3	4
Celal Bayar	1		1	1	1-2	3	1	1
Cerrahpaşa	4			3	3	16		7
Çukurova	3	1		3	3-4	20	7	10
Dokuz Eylül	3	2		3	2-3	10	1	9
Ege	2	4	1	1	4	13	1	4
Gazi	5	2		3	2	12	1	5
Gülhane	2	1			1-2	10	2	6
Hacettepe	5	1	3	3	2-4	12	2	7
İstanbul	4	1		5	2-3	18	2	5
Kocaeli	2	1		4	2-3	5	5	4
Marmara	3	1		1	1	6	3	4
Mersin	1			1-2	1-2	3	2	2
Ondokuz Mayıs	1	2	2	4	2	14	2	8
Osmangazi	2		1	3	2-3	10	5	10
Pamukkale	2			3	2	8		2
Selçuk	1		1	3	3	12	3	2
Trakya	1		1	4	2-4	7	6	2
Uludağ	1			3	3	15	1	9
Yüzüncü Yıl	1	1		3	2	11	2	5
Dr. Sami Ulus	1		1	4	3	17		3

Not: Bundan sonraki tablolarda

1. Mersin Üniversitesi'nin verileri 14 Şubat - 31 Aralık arası; Akdeniz ve Trakya Üniversiteleri'nin 25-26 haftalara ait verileri, 23-26 haftayı kapsamaktadır.
2. Onun altındaki değerler için yüzde hesaplanması yapılmamıştır.

Tablo 2. Aynı merkezde doğanların gebelik yaşlarına göre mortaliteleri.

	23-24 Hafta	25-26 Hafta	27-28 Hafta	29-30 Hafta	31-32 Hafta	33-34 Hafta	35-36 Hafta	37-42 Hafta	>42 Hafta																		
	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %	Toplam Ölen %																		
Adnan Menderes			2	1	0	3	0	5	0	65	0	0,0	2	0													
Akdeniz		13	12	92,3	26	3	11,5	41	1	2,4	32	0	0,0	34	1	2,9	44	0	0,0	85	1	1,2					
Ankara	1	1	4	3	5	0	2	1	11	0	0,0	3	0	6	0	0,0	32	0	0,0	102	0	0,0					
Celal Bayar		6	2	2	1	8	3	12	2	16,7	19	1	5,3	28	4	14,3	32	2	6,3	38	4	10,5					
Cerrahpaşa	1	1	6	3	8	3	24,2	45	7	15,6	63	3	4,8	81	2	2,5	66	4	6,1	154	13	8,4					
Çukurova	3	2	5	4	8	2	13,3	31	0	0,0	18	1	5,6	17	1	5,9	17	0	0,0	17	2	11,8					
Dokuz Eylül	7	4	8	2	15	2	16,7	31	1	3,2	43	1	2,3	54	1	1,9	34	1	2,9	100	1	1,0					
Ege	2	0	9	1	12	2	3	0	3	0	14	0	0,0	26	0	0,0	47	0	0,0	190	2	1,1	21	0	0,0		
Gazi	2	2	4	2	3	0	2	0	8	0	18	0	0,0	35	0	0,0	39	0	0,0	305	5	1,6					
Gülhane		1	1	41,7	19	8	42,1	20	7	35,0	35	2	5,7	103	1	1,0	88	3	3,4	139	8	5,8	1	0			
Hacettepe	8	6	12	5	2	2	1	0	3	0	14	1	7,1	24	1	4,2	24	0	0,0	69	0	0,0					
İstanbul		2	2	13	4	13	4	30,8	10	6	60,0	14	1	7,1	40	1	2,5	39	0	0,0	93	1	1,1				
Kocaeli	2	2	2	1	3	0	3	0	11	3	27,3	13	0	0,0	6	1	23	0	0,0	111	0	0,0	1	0			
Marmara		3	3	10	4	23	5	21,7	43	4	9,3	54	7	13,0	44	3	6,8	46	5	10,9	46	1	2,2	1	0		
Mersin		3	1	7	6	6	3	19	5	26,3	24	5	20,8	38	3	7,9	65	2	3,1	397	0	0,0					
Ondokuz Mayıs	2	2	7	4	23	5	40,0	5	0	0,0	12	1	8,3	9	0	13	0	0,0	46	0	0,0						
Osmangazi	3	3	7	6	6	3	54,1	13	0	0,0	51	2	3,9	44	3	6,8	94	2	2,1	220	8	3,6	5	0			
Pamukkale	2	2	1	0	37	20	54,1	13	0	0,0	9	0	7	0	12	0	0,0	239	0	0,0							
Selçuk		2	0	9	3	9	3	25,0	25	0	0,0	36	1	2,8	32	2	6,3	60	0	0,0							
Trakya		4	2	10	5	19	7	36,8	23	5	21,7	50	3	6,0	30	1	3,3	30	1	3,3	45	1	2,2				
Uludağ	2	1	7	3	19	4	21,1	9	2	18	1	5,6	12	0	0,0	11	0	0,0	50	1	2,0	4	0				
Yüzüncü Yıl		7	3	53,4	267	78	29,2	374	47	12,6	552	30	5,4	711	24	3,4	808	22	2,7	2689	48	1,8	35	0	0,0		
TOPLAM	35	26	74,3	116	62	53,4	267	78	29,2	374	47	12,6	552	30	5,4	711	24	3,4	808	22	2,7	2689	48	1,8	35	0	0,0

Tablo 3. Başka merkezde doğanların gebelik yaşlarına göre mortaliteleri.

	23-24 Hafta		25-26 Hafta		27-28 Hafta		29-30 Hafta		31-32 Hafta		33-34 Hafta		35-36 Hafta		37-42 Hafta		>42 Hafta					
	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%	Toplam Ölen	%				
Adnan Menderes			2	0			2	0			5	0	8	1	31	1	3,2	1	0			
Akdeniz			12	5	41,7	9	3	20	3	15,0	20	0	0,0	26	1	3,8	94	9	9,6			
Ankara			3	0		8	1	10	0	0,0	8	0	8	0	40	3	7,5					
Celal Bayar			1	1		1	1	4	1		5	2	4	2	9	1						
Cerrahpaşa			5	2		3	2	4	1		8	2	9	0	59	5	8,5					
Çukurova	1	0	5	0		8	1	17	3	17,6	9	1	17	1	147	19	12,9					
Dokuz Eylül	2	2				4	0	5	0		5	0	4	0	5	0						
Ege						2	0	2	0		13	0	14	0	17	1	5,9					
Gazi						2	0	2	0		7	1	6	0	18	2	11,1					
Gülhane			2	0				2	0		3	0	4	0	15	1	6,7					
Hacettepe			2	0		2	1	2	1		6	0	3	1								
İstanbul			9	1		11	0	12	1	0,0	8	0	19	1	238	2	0,8	5	0			
Kocaeli			1	0		5	0	12	1	8,3	21	2	20	1	153	8	5,2					
Marmara			1	1				1	0		1	0	5	1	45	1	2,2					
Mersin			6	0		5	1	1	0		7	1	7	0	80	3	3,8					
Ondokuz Mayıs	1	0	21	9	42,9	20	1	5,0	31	5	16,1	32	0	51	4	7,8	212	12	5,7	3	2	
Osmangazi	1	1	13	9	69,2	8	4	29	4	13,8	32	3	43	2	354	26	7,3					
Pamukkale	3	3	4	0		7	1	9	1		2	0	10	2	56	4	7,1					
Selçuk			50	29	58,0	11	0	32	6	18,8	37	2	72	3	180	7	3,9	4	0			
Trakya			6	4		8	3	12	2	16,7	11	1	15	0	112	9	8,0					
Uludağ			1	1		3	1	5	2		15	1	16	0	70	8	11,4					
Yüzüncü Yıl			23	10	43,5	12	3	25,0	28	3	10,7	5	21	1	213	30	14,1	4	0			
Dr. Sami Ulus			8	3		18	6	33,3	69	22	31,9	77	3	80	11	13,8	523	38	7,3	7	0	
TOPLAM	8	6	58	37	63,8	175	75	42,9	147	29	19,7	312	58	470	31	6,6	2671	190	7,1	17	2	11,8

Tablo 5. Başka merkezde doğanların doğum ağırlıklarına göre mortaliteleri

	500 -		500-999		1000-1499		1500-1999		2000-2499		2500-4000		>4000					
	Toplam	%	Toplam	%	Toplam	%	Toplam	%	Toplam	%	Toplam	%	Toplam	%				
Adnan Menderes																		
Akdeniz	7	5	71,4	22	6	27,3	21	0	0,0	27	3	11,1	102	9	8,8	5	0	0,0
Ankara	4	1	25,0	13	0	0,0	7	0	0,0	15	1	6,7	39	2	5,1			
Celal Bayar	2	2		1	1		7	2		5	2		8	0		1	1	
Cerrahpaşa	5	2		6	3		11	3	27,3	8	0		59	5	8,5	5	0	
Çukurova	4	3		13	2	15,4	20	3	15,0	25	3	12,0	135	15	11,1	11	3	27,3
Dokuz Eylül	2	2		6	0		5	0		4	0		8	0				
Ege	1	0		5	0		11	0	0,0	9	1		22	1	4,5			
Gazi	2	2		7	2		4	0		13	0		20	2	10,0	4	0	
Gülhane	1	0		2	0		5	0		6	0		10	1	10,0	2	0	
Hacettepe				2	0		7	1		2	1		2	0				
İstanbul	13	4	30,8	21	1	4,8	13	0	0,0	7	0		263	2	0,8	9	0	
Kocaeli	7	3		14	3	21,4	22	1	4,5	23	0		134	7	5,2	14	1	7,1
Marmara				3	2		2	0		4	0		45	1	2,2			
Mersin				2	0		8	1		16	2		74	2	2,7	6	0	
Ondokuz Mayıs	11	8		22	10	45,5	48	3	6,3	65	3	4,6	223	14	6,3	11	1	9,1
Osmangazi	9	7		37	11	29,7	32	7	21,9	74	6	8,1	318	19	6,0	15	3	20,0
Pamukkale	6	3		10	3	30,0	11	2	18,2	20	1	5,0	49	3	6,1			
Selçuk	6	4		33	6	18,2	79	22	27,8	104	9	8,7	264	7	2,7	4	0	
Trakya	9	8		24	5	20,8	14	3	21,4	20	0		105	9	8,6			
Üludağ	3	1		22	2	9,1	11	2	18,2	15	1	6,7	55	5	9,1	4	2	
Yüzüncü Yıl	3	3		22	7	31,8	47	9	19,1	50	8	16,0	175	23	13,1	12	0	0,0
Dr. Sami Ulus	24	15	62,5	64	12	18,8	82	12	14,6	71	5	7,0	536	41	7,6	9	0	
TOPLAM	119	73	61,3	354	76	21,5	471	71	15,1	590	46	7,8	2678	170	6,3	115	11	9,6

FETAL İZLEM

Lütfü ÖNDEROĞLU¹, Burcu Saygan KARAMÜRSEL²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü, ²Uzmanı

Obstetrisyen için fetal izlem prekonsepsiyonel dönemde başlar. Ülkemizde prekonsepsiyonel değerlendirme, ne yazık ki planlı gebeliklerin sayısının az olması nedeniyle, halen çok az olguda uygulanabilmektedir. Prekonsepsiyonel vizitte başlıca maternal kronik hastalıkların belirlenmesi, enfeksiyon taramasının yapılması, ailede kalıtsal hastalık varsa bunun ortaya konması ve genetik danışma verilmesi ve tüm gebelerde gebe kalmadan en az 2-3 ay önce folik asit desteğine başlanması amaçlanır.

Birinci ve ikinci trimesterde fetal izlem

Gebe kalıdıktan sonraki ilk vizit için belli bir ay beklenmeden, hemen hekime başvurulmalıdır. Birinci trimester için en önemli bulguların elde edilebileceği bu vizitte hem rutin incelemeler yapılır, hem de gebelik sayısı ve gebelik yaşı belirlenir. Ektopik gebelik ve trofoblastik hastalık gibi komplikasyonlar ortaya koyulabilir.

Ayrıca 11-14 hafta arasında yapılacak ultrasonografi ve biyokimyasal testlerin birleştirilmesi, özellikle başta Down sendromuna yönelik olmak üzere anöploidi taraması açısından son yıllarda ikinci trimester taramasının yerini almaya başlamıştır. Biyokimyasal taramada maternal kanda hCG (human chorionic gonadotropin) ve PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-a) düzeyleri değerlendirildiğinde, trizomilerin yaklaşık %90'ı yakalanabilmektedir. İlk trimester taramasında ek olarak fetal nukal kalınlık (nuchal translucency) ölçümü yapıldığı ve biyokimyasal taramayla birleştirildiği zaman, 35 yaş altındaki grupta %87, 35 yaşın üzerindeki grupta ise %92 duyarlılıkla trizomi 21 taraması yapılabileceği gösterilmiştir (1) (Şekil 1). Bu iki test ile has-

tanın yaşı ve obstetrik öyküsü birleştirilerek, tarama sonucu yüksek riskli çıkan hastalara ilk trimesterde CVS (koryon villus örnekleme) yapılırsa, kromozomal anöploidi tanısı gebeliğin erken döneminde konulabilir.

Nukal kalınlık ölçümü aynı zamanda başka birçok anomalinin de erken habercisi olabilir. Başta kardiyak anomaliler olmak üzere, birçok genetik sendrom ve fetal anomalinin, artmış nukal kalınlıkla ilişkili olduğu görülmüştür (2). Artmış nukal kalınlık varlığında, eğer gerekli görülürse karyotip incelemesinin yanısıra, 14-16. hafta ve 20-23. haftalarında sonografik inceleme yapılması da önerilir.

İlk trimesterde ultrasonografi ile bazı majör fetal anomalilerin de tanısı konulabilir (3). Birinci trimesterde ultrasonografinin yapısal anomalilerin tanısındaki duyarlılığı %60'iken, ikinci trimester taramanın eklenmesiyle bu duyarlılık% 80'e çıkarılmıştır (4).

Eğer hasta ilk trimesterde hiç izleme gelmediyse, 15-20. hafta arasında maternal kan biyokimyasında α -fetoprotein, beta hCG ve estriol değerlendirilerek, anöploidi riski belirlenir. Bu değerler aynı ilk trimester taramasında olduğu gibi hastanın yaşı, öyküsü ve belirteç sonografisi ile birleştirilerek anöploidi riski belirlenir ve buna göre hastaya karyotip değerlendirme seçeneği sunulur. Ayrıca bu dönemde ölçülecek maternal serum α -fetoprotein düzeyi de nöral tüp defektleri açısından uyarıcı olacaktır. Ardından yapılacak ayrıntılı ultrasonografi ile majör anomalilerin tanısı konulabilir.

Fetal kardiyak anomali açısından risk altında olan hastalara 20- 23. haftalar arasında fetal ekokardiyografi önerilir. Bu grupta kromozomal ya da anatomik anomaliler, fetal kardiyak aritmiler, non-immün hidrops fetalis, sonogra-

fide kardiyak anomali şüphesi, maternal ya da paternal konjenital kalp hastalığı, kardiyak teratojen ajan kullanımı, maternal fenilketonüri ya da diabet, polihidramnios, önceki gebelikte konjenital kalp hastalığı, ailede Noonan sendromu, tuberöz skleroz gibi sendromlar vardır (Şekil 2-4).

Yine aynı dönemde aşağıdaki özellikleri taşıyan yüksek riskli gebelere uterin arter Doppler ultrasonografi önerilir. Bunlar önceki gebeliğinde preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositogeni) sendromu veya ablasyo plasenta öyküsü olan, bu nedenlerle ya da fetal distres nedeniyle önceki gebeliğinde 34 haftadan önce doğurtulması gereken ya da kronik hipertansiyon, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, SLE, böbrek hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu olan vakalardır. Uterin arterde direncin arttığı ya da erken diastolik çentiklenmenin görüldüğü olgularda, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve perinatal mortalitenin arttığı gösterilmiştir (Şekil 5). Chien ve arkadaşları (5) uterin arter Doppler velosimetriyle ilgili yaptıkları meta-analizde preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve perinatal ölümlerin öngörülmesinde uterin arter Doppler velosimetrisinin sınırlı bir yeri olduğunu göstermişlerdir.

Yine aynı dönemde, preterm eylem ya da servikal yetmezlik açısından risk altında olan grupta, transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk değerlendirilmelidir (Şekil 6). Transvajinal muayene gebe tarafından kabul edilmediğinde ya da transvajinal prob bulunmadığında, transperineal olarak ultrasonografik muayene yapılabilir (6). Servikal uzunluğu gebelik haftasına göre eşik değer altında bulunan vakalara, profilaktik servikal serklaj önerilebilir (7).

Antenatal testlerin fizyolojik temeli

Perinatal tıbbın amacı fetal ve neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bunun için intrauterin ölümlerin engellenmesi hâlâ çözülmeyi bekleyen bir sorundur. Çeşitli serilerde intrauterin ölümler %20-43 oranında hipoksiyle ilişkili bulunmuştur (8,9). Antenatal testler

potansiyel olarak hipoksik iskemik hasarla karşılaşma riski altındaki fetusları belirleyebilmek için geliştirilmişlerdir. Bu testleri yorumlamaya geçmeden önce fetal fizyolojiyi gözden geçirmekte yarar vardır.

Uterin kan akımı gebelik boyunca artar ve bu artışı umbilikal kan akımı paralel olarak izler. Uterin kan akımıyla umbilikal kan akımı arasında direkt ilişki vardır. Ayrıca fetal büyümeyle de umbilikal kan akımı arasında direkt bir ilişki bulunmaktadır. Gebelikte artan uterin kan akımı plasental yatağı besler. Plasental yataktaki başarılı besin ve gaz değişimi embriyo implantasyonu sırasındaki plasenta gelişimine bağlıdır.

Fetal kan dolaşımı erişkinden farklılık gösterir. Fetal dolaşımında sağ ve sol kalp dolaşımı birbirinden bağımsız ve paraleldir. Erişkindeki gibi bir döngü oluşturmaz. Umbilikal venler aracılığıyla plasentadan gelen oksijenli kan karaciğeri duktus venozus aracılığıyla geçerek inferior vena kavaya ve buradan sağ atriuma girer (Şekil 7). Sağ atriumda desatüre venöz kanla karışmadan foramen ovale aracılığıyla sol atriuma, oradan da sol ventriküle ve aorta aracılığıyla fetal koroner ve serebral dolaşımlara ulaşır.

Süperior ve inferior vena kava aracılığıyla sağ atriuma gelen venöz kan, sağ ventriküle geçer, oradan pulmoner artere ve sonra da duktus arteriozus aracılığıyla inen aortadaki yüksek oksijenli kana karışır. Bu şekilde, kalan fetal organları perfüze eden daha düşük oksijenli kan, umbilikal arterler aracılığıyla plasentaya geri döner.

Fetusta umbilikal kan akımının dağılımı fetal metabolik duruma, özellikle de fetal merkez sinir sisteminin oksijen durumuna bağlıdır. Merkez ve periferik kemoreseptör ve baroreseptör aracılığıyla fetal arteriyel oksijen ve karbondioksit miktarı izlenir. Sinir sisteminin normal geliştiği durumda ve optimal fetal oksijenizasyon varlığında belirli fetal kalp hızı paternleri beklenir. Bu da teorik olarak normal oksijenlenen ve hipoksiye bağlı zedelenme riski çok düşük olan fetusların ayırıldığını sağlar. Bu ilkelere bağlı olarak fetal kalp hızı

monitörizasyonundan yararlanılmaktadır (Şekil 8,9).

Fetal arterial oksijen miktarı kritik değer altına düşerse, fetal kemoreseptörler aracılığıyla vagal bradikardi tetiklenir. Kan akımında yaşamsal önemi olan organları besleyecek şekilde bir yeniden düzenlenme olur (10). Özellikle beyin, miyokard, adrenal bezler ve plasentaya giden kan akımı adrenerjik mekanizmayla artırılır. Bu şekilde beyin ve miyokard bir süre için uzamış hipoksinin olumsuz etkilerinden korunmuş olur. Ancak hipoksik devam ederse kompensatuvar mekanizmalar kınılır; fetal miyokardiyal depresyon, hipoksik-iskemik ensefalopati ve fetal ölüm takip gelişebilir.

Antepartum fetal testler

Antenatal testler özellikle hipoksiye bağlı ölü doğumların arttığı durumlar için tasarlanmıştır. Bu durumlar genelde maternal adaptif mekanizmaların bozulduğu hipertansiyon, hemoglobino-pati, diyabet gibi kronik hastalıklarla ilişkilidir. Adaptif mekanizmaların bozulması hafif durumda fetal büyümenin kısıtlanması ve ağır durumda da intrauterin fetal ölümle sonuçlanabilir.

İlk kullanılmış olan fetal izlem tekniği fetal kalp hızı monitörizasyonudur. Öncelikle intrapartum olarak uygulanan ve sonuçları alınan bu yöntem (11), daha sonra antenatal dönemde de uygulanmaya başlanmıştır (12). Kontraksiyon stres testinde 10 dakikada uterus-ta üç kontraksiyon olacak şekilde oksitosin verildiğinde kalp hızında deselerasyonlar oluşmuyorsa, optimum fetal santral sinir sistemi oksijenizasyonu olduğu öngörülür. Fetal iyilik durumunun izlemi için bir tarama testi olarak ele alındığında bu yaklaşımın mükemmel bir negatif prediktif değeri vardır. Ancak pozitif prediktif değeri düşüktür. Örneğin geç deselerasyonu olan fetuslar direkt fetal elektrodlarla değerlendirildiğinde, %50'sinde normal fetal kalp hızı paterni olduğu görülür (13).

Fetusların da erişkinler gibi uyku-uyanıklık dönemleri olduğu düşünülmektedir. Uyanık oldukları sürede belirgin vücut ve solunum hareketleri yaparlar. Bu hareketler sırasında

fetal kalp hızında akselerasyonlar görülür. Hipoksik fetuslarda ise fetal aktivite ve fetal kalp hızı akselerasyon paterni azalır (14). Manning ve arkadaşları (15) fetal hareketlerle fetal solunum, tonus, kalp hızı paterni ve amniotik sıvı hacmini birleştirerek, sonografik bir değerlendirme yöntemi olarak biyofizik profil testini (BPS) tanımlamıştır. Bu testle bazal durumdaki bir fetusun iyilik hali belirlenebilir. Bu sistemde her bir parametreye iki puan verilir. Toplam 8 - 10 puan alan fetuslar sorunsuz kabul edilir; 4 - 6 alan fetuslar muhtemelen etkilenmiştir ve test 24-48 saat içinde tekrar edilmelidir. Buna karşılık 0 - 2 puan alan fetuslar gerçekten etkilenmiştir ve hiç beklemeden acilen doğurtulmalıdır. Ancak steroid verilmiş fetuslarda ilk iki gün bu testlere güven azalmaktadır (15).

Amniotik sıvı hacmindeki azalma, diğer bileşenlerin varlığından bağımsız olarak kötü bir bulgudur. Kord basısı önceden öngörülemeyeceğinden, doğum kararı göz önünde tutulmalıdır.

1980'li yılların sonunda fetal izlem yöntemlerine uterin ve umbilikal arter Doppler velosimetri eklenmiştir (16). Plasental im-pedan-staki artışla, plasental fonksiyonun bozulması ve dolayısıyla azalmış besin ve gaz alışverişi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Doppler velosimetrisinin en iyi kullanım alanı bulunduğu yer intrauterin büyüme geriliği şüphesi olan vakalardır. Bu grupta Doppler çalışmalarının kötü perinatal sonucu yüksek duyarlılıkla öngördüğünü gösteren çalışmalar vardır. Dubinsky ve arkadaşları (17) bu endikasyonda Doppler ultrasonografinin BPS'ye göre daha duyarlı olduğunu göstermiş, Vintzileos ve arkadaşları (18) ise tersini öne sürmüşlerdir.

Umbilikal arter Doppler ultrasonografinin velosimetriye ek olarak orta serebral arter Doppler ultrasonografinin yapılmasıyla, hipoksik fetuslarda beyin koruyucu etki gösterilebilir (19). Bu fetuslarda umbilikal arterde direnç artışına bağlı olarak beyine giden kan akımının arttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (20). Ayrıca son yıllarda fetal venöz

Doppler çalışmaları da intrauterin büyüme geriliği olan fetusların izleminde uygulanmaktadır. Baschat ve arkadaşları (21) bu gruptaki fetuslarda arteriyel Doppler ultrasonografisindeki bozulmayı, venöz Doppler ultrasonografisindeki bozulmaların izlendiğini, bundan sonra da BPS'de bozulma olduğunu göstermişlerdir (21) (Şekil 10).

Güncel görüşe göre Doppler velosimetrisinin avantajı, BPS'ye göre fetal sıkıntıyı daha erken öngörebilmesidir. Ancak intrauterin büyüme geriliği dışındaki alanlarda kullanımı sınırlıdır. Ayrıca yeterli araç ve iyi eğitilmiş personel gerektirir; teknik olarak BPS'ye göre daha zordur.

Üçüncü trimesterde fetal izlem

Genelde risk grubunda olmayan hastalar için gebelikte 32. haftaya kadar aylık, 32-36 hafta arasında iki haftada bir ve 36 haftadan sonra da haftalık vizitler şeklinde önerilir. Bu vizitlerde, gebenin tansiyonu, vücut ağırlığı ve fundus yüksekliği ölçülür, fetal kalp sesleri dinlenir; özellikle bebek hareketlerinin iyi olup olmadığı sorulur. Ek olarak 30-32. hafta civarında bir ultrasonografi ile fetal büyüme ve amniotik sıvı miktarı, plasentanın yeri ve fetal prezentasyon belirlenir. Uterin fundus yüksekliğinin gebelik yaşı ile uyumlu olduğu izlenen vakalarda tekrar ultrasonografi yapma endikasyonu yoktur. Ancak fundus yüksekliği ölçümüyle fetal büyümenin normalden az olduğu şüphesi doğarsa ultrasonografi ile fetal biyometri yapılır. Biyometride fetal karın çevresi, biparyetal çap ve femur uzunluğu değerlendirilir.

Karın çevresi beşinci persentilin altında olan vakalarda, umbilikal arter ve orta serebral arter Doppler ultrasonografisi yapılır. Umbilikal arter ve orta serebral arter Doppler ultrasonografisi normal bulunursa fetusta intrauterin büyüme geriliği olduğu şeklinde yorumlamak doğru değildir; çünkü bu fetus yalnızca gebelik yaşına göre küçük olan bir fetustur. Bunun nedeni muhtemelen konstitüsyoneldir. Bu vakalarda fetal büyüme potansiyeli kalıtsal olarak sınırlı olabilir ve bunun uteroplasental bir

yetmezlikle ilişkisi yoktur. Bu durumda asfiksi ve intrapartum fetal distres ihtimali çok düşüktür. Bu fetuslarda intrauterin enfeksiyonların ve kromozomal anomaliler ayırt edilmesi ile yalnızca büyümenin izlenmesi ve lineer büyümenin olduğunun görülmesi yeterlidir.

Eğer umbilikal arter Doppler ultrasonografisinde patolojik bulgu varsa, intrauterin büyüme geriliğinden söz edilir. Ancak asfiksi ihtimali düşüktür, yalnızca intrapartum fetal distres riski artmıştır. Bu vakalar haftalık biyofizik profil skorlaması, umbilikal ve orta serebral arter Doppler ultrasonografisi ile izlenmeli; ancak obstetrik veya maternal nedenler varlığında girişim planlanmalıdır.

Anormal umbilikal arter Doppler ultrasonografisine ek olarak serebral akımda redistribüsyon da varsa, gebe gūnaşını biyofizik profil skoru, umbilikal ve orta serebral arter ve venöz Doppler ultrasonografileri ile izlenmelidir. Bu arada hastada amniotik sıvı hacminde azalma varsa, ancak venöz Doppler ultrasonografisi normalse, hasta 34. gebelik haftasının üzerindeyse doğurtulmalı, 32. haftadan küçükse steroid uygulandıktan sonra tüm testler 24 saat içinde tekrarlanmalıdır; 32-34 hafta arasındaki gebeliklerdeyse, merkezin yenidoğan yoğun bakım ünitesi sonuçlarına göre hareket edilmesi daha doğrudur.

Oligohidramniozu olan gebede venöz Doppler ultrasonografi bulguları da bozulduysa, hipoksi, asfikssemi ve asidemi olasılığı çok yüksektir. Bu grupta 32 haftanın altında eğer biyofizik profil skoru ≥ 6 ise, steroid uygulandıktan sonra devamlı kardiyotokogramla hasta izlenmeli ve tüm testler günde üç defaya kadar tekrarlanmalıdır. Ancak gebelik 32 haftanın üzerindeyse bu grupta doğum kararı alınmalıdır.

Hem venöz Doppler ultrasonografi bulgularında bozulma olup, hem de BPS ≤ 6 olan grupta, fetal dekompenzasyon ve kesin hipoksemi vardır, asidemi ve asfiksi sıktır, yüksek perinatal mortalite vardır. Bu gruptaki hastalar en üst düzeyde yeni doğan yoğun bakım ünitesi olanakları bulunan bir merkezde gebelik yaşına bakılmadan hemen doğurtulmalıdır.



Şekil 1. İlk trimesterde "nuchal translucency" ölçümü



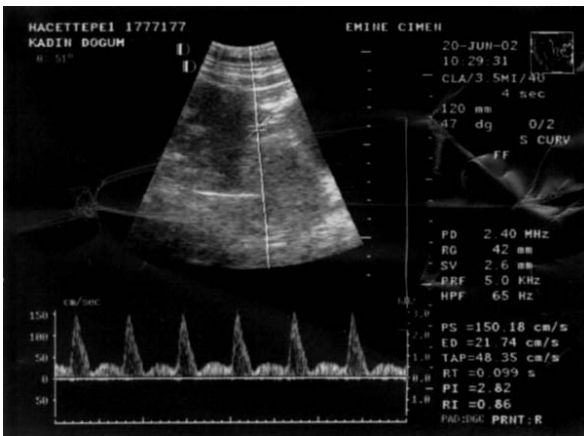
Şekil 2. Omfalosel



Şekil 3. Fetal saçlı deride masif ödem, hidrops fetalis bulgusu



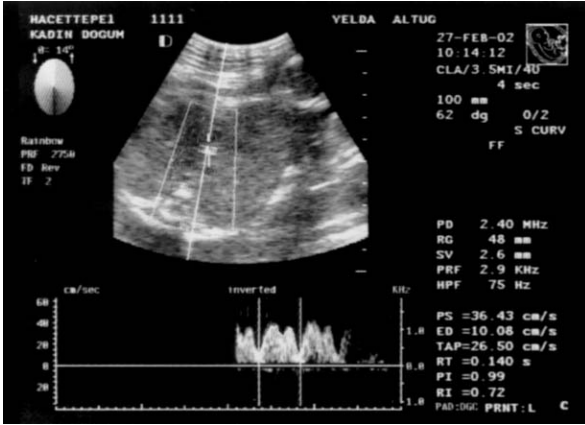
Şekil 4. Hidrosefali



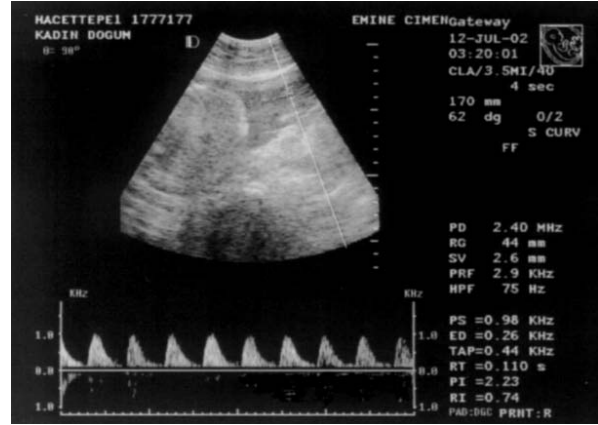
Şekil 5. Uterin arter kan akımında çentiklenme



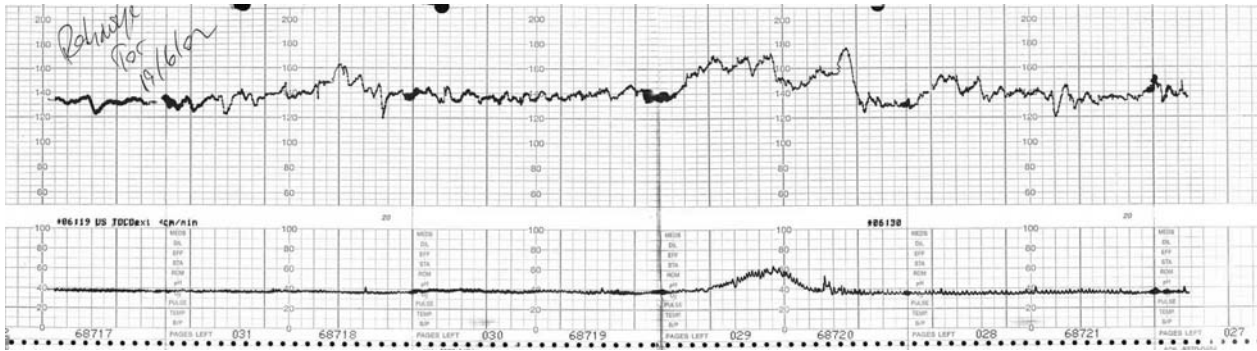
Şekil 6. Transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü



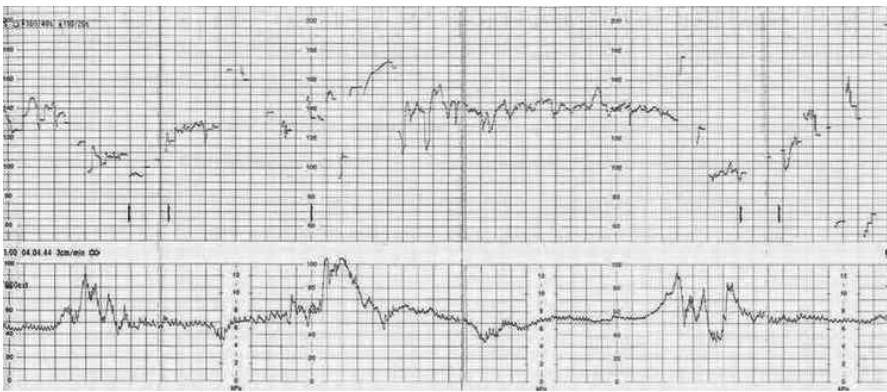
Şekil 7. Duktus venozus kan akımı örneği



Şekil 10. Umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı



Şekil 8. Normal fetal kardiyotokogram



Şekil 9. Fetal kardiyotokogramda geç deselerasyonlar

Sonuç

Gebelik izlemi prekonsepsiyonel dönemde başlar. Düzenli aralıklarla yapılacak antenatal vizitlerde hem gebenin sağlık durumu hem de fetal morfoloji, fetal büyüme ve amnion sıvı miktarı değerlendirilir. İlk trimesterde yapılacak biyokimyasal tarama, ultrasonografi ile birleştirilerek anöploidi riski belirlenebilir. Perinatal mortalitenin azaltılması için geliştirilen fetal testler fetal kardiyotokogram, biyofizik profil testi ve Doppler ultrasonografidir. Doppler ultrasonografi özellikle intrauterin büyüme geriliği vakalarında, biyofizik profilden daha önce fetal bozulmayı gösterdiği için önemlidir. Bu nedenle özellikle bu grup için fetal Doppler ultrasonografi bulguları BPS ile birleştirilerek doğumun daha iyi zamanlanmasında kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343-346.
2. Souka AP, Krampal E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9-17.
3. Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 82-85.
4. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 929-936.
5. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 196-208.
6. Önderoğlu LS. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: 223-228.
7. Rozenberg P, Gillet A, Ville Y. Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women: review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 302-311.
8. Morrison I. Perinatal mortality: basic considerations. *Semin Perinatol* 1985; 9: 144-150.
9. Ohlsson A, Shennan AT, Rose TH. Review of causes of perinatal mortality in a regional perinatal center, 1980 to 1984. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 443-445.
10. Parer JT, Krueger TR, Harris JL. Fetal oxygen consumption and mechanisms of heart rate response during artificially produced late decelerations of FHR in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 478-482.
11. Schifrin BS, Lapidus M, Doctor GS, Leviton A. Contraction stress test for antepartum fetal evaluation. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 433-438.
12. Ray M, Freeman R, Pine S, Hesselgesser R. Clinical experience with the oxytocin challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 1-9.
13. Harris JL. Physiologic basis of antenatal testing. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 571-575.
14. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical score. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 787-793.
15. Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T, Bahado-Singh RO. The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 72-6.
16. Fleischer AC, Goldstein RB, Bruner JP, Worrell JA. Doppler sonography in obstetrics and gynecology. In: Callen RW (ed) *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 505-515.

17. Dublinsky T, Iau M, Power F, et al. Predicting poor fetal outcome: a comparative study of noninvasive antenatal testing methods. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 827-831.
18. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, McLean DA, Fleming AD, Scorza WE. The relationship between fetal biophysical assessment, umbilical artery velocimetry and fetal acidosis. *Obstet Gynecol* 1991, 77: 622-626.
19. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992 , 166: 1262-1270.
20. Preeters LLH, Sheldon RE, Jones MD, Makowski EL, Meschis A. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 637-642.
21. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-577.

VİTAMİN K EKSİKLİĞİNE BAĞLI YENİDOĞANDA KANAMA

Aytemiz GÜRGEY

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

İlk kez 1894 de Townsend herhangi bir sağlık sorunu olmayan ve sağlıklı görünen yenidoğanlarda doğumun birinci ve beşinci günleri arasında kanamaların olduğunu bildirmiştir. Bu rapordan sonra olayın kan pıhtılaşması ile ilgili bir sorundan kaynaklanabileceği düşünülerek bu tür kanaması olan bebeklere deri altına veya kas içine kan, serum verilerek tedavi edilmeye çalışılmıştır. Yenidoğanın hemorajik hastalığı ile vitamin K arasındaki ilişki ise 1929 da tanımlanmıştır.

Klinik bulgular

Vitamin K'ya bağlı kanama daha çok gastrointestinal sistem kanaması şeklinde kendisini gösteriyorsa da en tehlikelisi intrakraniyal kanamadır. İntrakraniyal kanamaya bağlı olarak hastaların bir kısmı kaybedilmekte veya hayat boyu devam edecek olan sekeller kalmaktadır. Vitamin K eksikliğine bağlı olarak deri ve mukoza kanamaları dahil, vücudun her yerinden kanama olabilmektedir.

Klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre vitamin K eksikliğine bağlı kanama genellikle üç grup tip halinde incelenmektedir.

Klasik tip: Anne sütü ile beslenen zamanında doğmuş sağlıklı fullterm bebeklerde bulgular, yaşamın 2.-7. günlerinde ortaya çıkar. Hastalığın nedeni, vitamin K'nın plasentadan geçişinin iyi olmaması, anne sütünde vitamin K düzeyinin 20 µg/L'nin altında olması, yetersiz süt alımı ve bağırsak bakteri florasının yeterli olmamasına bağlanmaktadır. Ticari mama (formula) ile beslenenlerde de seyrek olarak vitamin K eksikliğine bağlı kanama olabilmektedir. Genellikle mamalara ortalama 830 mg/L vitamin K eklenmektedir. Klasik vitamin K ya bağlı kanama sıklığına yönelik top-

lum çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bazı toplumlarda daha sık bazılarında ise daha seyrek görülmektedir. Bu farklılığın, vitamin K'nın profilaktik olarak her ülkede uygulanmaması, bebeğin anne sütü veya ticari mama ile beslenmesi gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Vitamin K'nın profilaktik olarak uygulanmadığı toplumlarda vitamin K eksikliğine bağlı kanama sıklığının %0.25 - 1.7 arasında değiştiği bildirilmektedir.

Erken tip: Kanama doğumdan sonraki ilk 24 saatte ortaya çıkar. Genellikle annenin vitamin K depolarını etkileyen veya fonksiyonunu bozan antikonvülzan, oral antikoagülan ve antibiyotik gibi ilaçlar alması durumunda görülür.

Geç tip: Kanama, yaşamın 2-8. haftalarında ortaya çıkar. Vitamin K'nın teminini bozan kistik fibrozis, ishal, hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi bazı hastalıklarda ve uzun süreli antibiyotik kullanımı durumunda görülebilmektedir. Japonya'da geç hemorajik hastalık sıklığı yılda 7.2/100 000 olarak bulunmuştur.

Japonya ve Taiwan'da yapılan çalışmalar erkek çocuklarda daha sık vitamin K eksikliği olabileceğine işaret etmişse de İsveç, Almanya ve İngiltere'de böyle bir fark görülmemiştir.

Japonya ve İngiliz adalarında yapılan popülasyon çalışmalarında yaz aylarında kış aylarına göre 2.5 kat daha fazla hemorajik hastalık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca tropik bölgelere yakın yerlerde daha sık vitamin K eksikliği görüldüğü bildirilmiştir.

Tayland'da yapılan bir çalışmada ailenin ilk çocuklarında vitamin K eksikliği %51 bulunurken, daha sonra doğanlarda %28 olarak

bulunmuştur. Benzer durum Japonyada da bildirilmiştir.

Anne sütü ile beslenenlerde daha fazla vitamin K eksikliği olduğu bilinmektedir.

Laboratuvar bulguları

Tanı için vitamin K eksikliğini göstermeye yönelik testler yapılmalıdır. Bunlar; protrombin zamanı ve aPTT (her iki testte de uzama vardır), vitamin K düzeyi, vitamin K'ya bağlı faktörlerin (II, VII, IX, X) dekarboksile şekilleri ve PIVKA (protein induced by vitamin K antagonists) düzeylerine bakılmasıdır. Bu incelemelerle elde edilen bulgular, kendi yaş gurubundaki sağlıklı yenidoğanların bulguları ile karşılaştırılmalıdır.

Vitamin K profilaksisi tartışması

Vitamin K'nın profilaktik olarak uygulanması uzun yıllardan beri tartışma konusu olmuştur. Bu nedenle randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan ikisinin sonuçlarını vermek uygun olacaktır. Birinci çalışma yaklaşık 3300 zamanında doğan bebek üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada; bir gruba vitamin K, diğerine plasebo verilmiştir. Plasebo alan grupta kanama, vitamin K alan gruba göre belirgin olarak fazla bulunmuştur. İkinci randomize çalışmaya 470 yenidoğan erkek alınmıştır. Bu çocuklar sünnet yapıldığı zaman, vitamin K uygulanmayan grupta kanamanın daha fazla sayıda yenidoğanda olduğu görülmüştür. Bunun dışında yapılan diğer bazı çalışmalarda ise vitamin K profilaksisinin yararlı olmadığı ve profilaksiye gerek olmadığı belirtilmiştir. Bununla beraber, genel kanı, vitamin K profilaksisi uygulanmayanlarda, uygulanan toplumlara göre daha fazla sayıda kanamanın olabileceği şeklindedir. Vitamin K'ya bağlı kanama vakaları toplu olarak incelendiği zaman bunların çoğunluğunda profilaksi uygulanmadığı ortaya çıkmıştır. Diğer taraftan anneye vitamin K uygulamasının bebeği kanamadan koruduğunu bildiren çalışmalar da vardır.

Vitamin K profilaksisi uygulamasına kuşku getiren bir diğer olay ise çocukluk çağı kanserleri ile vitamin K profilaksisi arasında ilişki

kurulmak istenmesidir. İngiltere'de yapılan iki farklı çalışmada intramusküler olarak vitamin K profilaksisi uygulanan çocuklarda, uygulanmayan veya oral yolla profilaksi verilenlere göre daha fazla kanser, özellikle lösemi geliştiği bildirilmiştir. Ancak daha sonra benzer çalışma yapan diğer bazı gruplar özellikle Amerikalı araştırmacılar kanser ile vitamin K profilaksisi arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Günümüzde kanser ve vitamin K ilişkisi oldukça zayıf görüldüğü için ve ağır intrakraniyal kanamalar fatal seyrettiği veya sekel bıraktığı için vitamin K profilaksisi önerilmeye devam edilmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin Önerileri

Bütün yenidoğanlara intramusküler olarak vitamin K1'in 0.5-1 mg tek doz verilmesi; oral preparat kullanılacaksa doğumda (2 mg), anne sütü ile beslenenlere yaşamın birinci veya ikinci haftasında ve dördüncü haftasında dozun tekrarlanması, anne sütü ile beslenen çocuk ishal olursa dozun tekrarlanması önerilmektedir.

Oral vitamin K daha ucuz ve daha az travmatik olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak ilacın tekrarlanma gereği gelişmekte olan toplumlar için gerçekçi olmamaktadır. Diğer taraftan vitamin K1 ve vitamin K3'ün oral olarak verilmesinin intramusküler uygulama kadar etkili olmadığı da bildirilmektedir.

Almanya'da yapılan bir çalışmada, tek doz intramusküler K vitamini uygulanalarda koruyuculuk %97 olarak bulunurken, tek doz oral vitamin K verilenlerde bu etki %80 olarak bulunmuştur. Bu nedenle tek doz verilecekse intramusküler uygulama tercih edilmelidir. Oral uygulamada ise ne kadar çok oral doz verilirse o kadar uzun koruyuculuk beklenmektedir.

Tedavi

Vitamin K eksikliğine bağlı kanamadan şüphe ediliyorsa hemen tedavi edilmelidir. Kanamalı yenidoğanda tedavi intravenöz veya derialtına parenteral yolla yapılmalıdır. Olası bir anafilaktik reaksiyondan kaçınmak için intrave-

nöz uygulamada ilaç yavaş verilmelidir. Enjeksiyon yapılan yerde kanamaya neden olabileceği için intramusküler tedaviden kaçınılmalıdır. Vitamin K eksikliğine bağlı büyük kanamalarda veya hayati organlara olan kanamalarda taze plazma veya protrombin kompleks konsantreleri (PCC) kullanılması yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. Andrew M. Vitamin K deficiency. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 136-142.
2. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA, Marsalisi F. The use of antenatal vitamin K in the prevention of early neonatal intraventricular hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 1988;159, 774-779.

3. von Kries R, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis: report of Scientific and Standardization Subcommittee on perinatal Hemostasis. Thromb Haemost 1993; 69: 293-295.
4. Victora C. Vitamin K Deficiency and Haemorrhagic Disease of the Newborn: A Public Health Problem in Less Developed Countries. UNICEF Staff Working Papers. UNICEF New York, NY, USA
5. Merenstein GB, Hathaway WE, Miller RW, Paulson JA, Rowley DL. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Recommendations. Pediatrics 1993; 91: 1001-1003.

YENİDOĞANDA “YENİ” VİTAMİNLER

Turgay COŞKUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

KARNİTİN

Karnitin bir kuarterner amindir. Yapısal olarak amino asitlere benzemekle birlikte proteinlerde bulunmadığından gerçek bir amino asit olarak kabul edilmez. *Tenebrio molitor*'da (sarı yiyecek kurdu) vitamin gibi hareket ettiği saptandığından vitamin BT adı verilmiştir. Ancak bu yanlış olarak verilmiş bir isimdir; çünkü insanlar ve diğer yüksek organizmalarda da sentezlendiği saptanmıştır. İşlevsel olarak vitamene benzer yönleri bulunmasına karşın vücutta sentez edilebildiğinden tam bir vitamin özelliği taşımaz.

Karnitin ismi Latince'de et anlamına gelen “carnis” kökünden gelmektedir. Gerçekten de en yüksek miktarda kırmızı etlerde ve kümes hayvanlarının etlerinde bulunur. Sebzelerdeki miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Yetmiş kilogramlık bir yetişkindeki toplam karnitin havuzu 100 mmol olup bunun yaklaşık %98'i kaslarda, %1.5'u da karaciğer ve böbreklerde bulunur.

Besinlerle alınan karnitin aktif bir transport mekanizması ile duodenum ve jejunumdan emilir. Glomerüler filtrata geçen kısmının %90'ından fazlası geri emilir. Dışkı ile atılan miktarı ise ihmal edilebilir düzeydedir. Besinlerle alınması yanı sıra karnitin vücutta da sentezlenir. Bu nedenle erişkinler için esansiyel değildir. Süt çocuklarının sentezleyebildikleri miktar, günlük gereksinimlerini karşılamaktan uzaktır (gereksinim 13 µmol/kg/gün, sentezlenen miktar 1.4 µmol/kg/gün). Karnitin biyosentezi için lizin, metionin ve kofaktör olarak da vitamin C, nikotinik asit, vitamin B6 ve Fe⁺⁺ gereklidir.

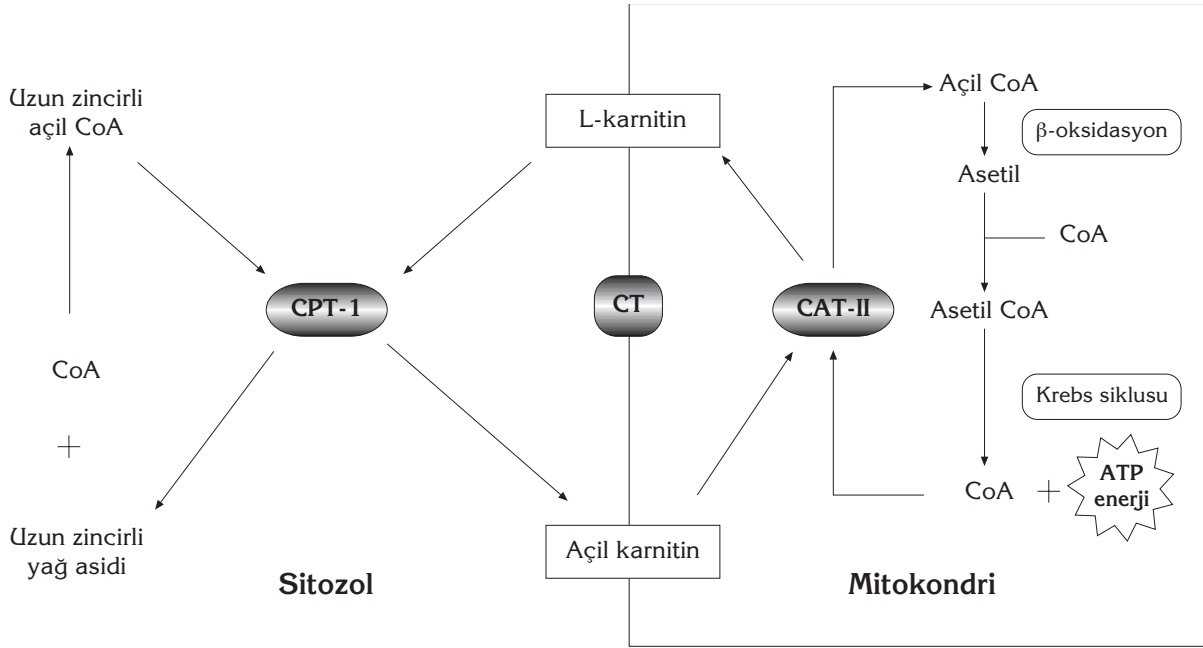
Bu sentez basamaklarından γ-bütirobetaine kadar olanlar birçok dokuda, γ-bütirobetainden karnitine dönüşüm basamağı ise sadece karaciğer, böbrek ve beyinde bulunur.

İşlevleri

Karnitin ilk kez 1905 yılında hayvan kaslarından izole edilmiş, bazı temel işlevlerinin anlaşılması 1950 yılında gerçekleşmiş ve metabolik hastalıklarla ilişkisinin kurulması 1975 yılında ilk vaka bildirimleri ile olmuştur.

Karnitin 12 karbondan daha uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranından matrikse taşınmasını sağlar. Mitokondri dış membranında uzun zincirli yağ asitlerinden açıl CoA sentetaz enzimi aracılığı ile açıl CoA oluşur. Açıl CoA membranlar arası boşluğa geçer. İç membranda yerleşik karnitin palmitoyl transferaz I (CPT-I) yardımı ile açıl CoA'daki açıl grubu karnitine aktarılır ve açıl karnitin oluşur. Açıl karnitin, translokaz enzimi ile mitokondri iç membranı boyunca matrikse doğru yer değiştirir. Burada karnitin palmitoyl transferaz II (CPT-II) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla açıl karnitindeki açıl grubu açıl CoA'ya aktarılır. Açıl CoA, β-oksidasyona uğrar. Bu şekilde sentezlenen keton, glukozun yetersiz olduğu durumlarda beynin başlıca enerji kaynağıdır (Şekil 1).

Mitokondri içinde açıl CoA/CoA oranını sabit tutarak tampon görevi yapar. Açıl CoA esterlerinin mitokondri matriksinde birikmesi hücrede toksik ve bazı enzimler üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Karnitin, açıl CoA esterleri ile karnitin esterleri yaparak onları vücuttan uzaklaştırır ve toksik etkilerinin önüne geçer.



Şekil 1. Şekil 1. β -oksidasyon ve enerji üretimi için uzun zincirli yağ asitlerinin L-karnitin tarafından sitozolden mitokondriye taşınması. Uzun zincirli yağ asitlerinin karnitin aracılığı ile mitokondri matriksine girerek enerji yapımında kullanılabilmesi için mitokondri dış ve iç membranında yerleşik üç enzime gereksinim vardır. Mitokondri dış membranında bulunan karnitin palmitoyl transferaz I (CPT-I) açıl CoA'dan açıl karnitin (bir yağ asidi + karnitin) oluşumunu katalizler. Karnitin: açıl karnitin taşıyıcısı (translokaz, CT) mitokondri iç membranından açıl karnitini matrikse taşır. Mitokondri iç membranında karnitin palmitoyl transferaz II (CPT-II) açıl CoA oluşumunu sağlar, β -oksidasyona uğrar ve propionil CoA ve asetil CoA açığa çıkar.

Dallı zincirli amino asitlerin (lösin, izolösin ve valin) metabolizmasına yardımcıdır. Karnitin dallı-zincirli amino asitlerin oksidasyonunu stimüle etmektedir.

Açıl grupları yakalayıcısı gibi hareket eder. Tampon görevinin biraz daha ileri bir aşamasıdır. Açıl CoA metabolizmasında bir bozukluk olduğunda veya açıl CoA oluşup da daha ileri metabolize edilemediği durumlarda açıl grupları karnitin tarafından tutulur. Membran stabilizatörüdür. Bu işlevinin uzun zincirli açıl CoA'ları mitokondri membranından uzaklaştırma yolu ile olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal matrikste kısa ve orta zincirli yağ asitleri CoA'dan karnitine aktararak; mitokondri dışına taşınır. Böylece serbest CoA miktarı artırılmış olur ve fazla miktardaki asetil ve açıl grupları dışarı atılır.

Peroksizomal yağ asidi oksidasyonunda rolü vardır. Peroksizomlardaki β -oksidasyonla çok uzun zincirli yağ asitlerinin (22 karbondan daha uzun) zincir uzunlukları kısaltılır. Karnitin zincir uzunlukları kısaltılmış bu yağ asitlerini mitokondriyal β -oksidasyon için peroksizomlardan matrikse taşır.

Gereksinim

Kırmızı et, kümes hayvanlarının etleri, balık ve süt ürünleri L-karnitinden zengindir. Fermente soya fasülyesinde, buğday ve avakadoda bir miktar L-karnitin vardır. Meyvalar, sebzeler ve tahıllarda karnitin miktarı düşüktür.

Karnitin için alınması gereken günlük miktar belirlenmemiştir. Bazı durumlarda sentezlenenden çok fazla L-karnitine gereksinim oldu-

ğundan esansiyel olabilen bir besin ögesidir. Yetmiş kilogramlık bir erişkin için günlük alım 200 mg dolayında olmalıdır.

Toksisitesi

L-karnitin genelde iyi tolere edilen bir bileşiktir. Yüksek dozlarıyla toksik etkiler bildirilmemiştir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi hafif gastrointestinal semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Günde 3 gr'ın üzerindeki dozlarda bazı bireylerde "bayat balık" kokusu ortaya çıkabilir. Asetil-L-karnitin şekli kullanıldığında Alzheimerli hastalarda ajitasyon, epileptik hastalarda nöbetlerin sıklık ve şiddetinin artma görülebilir. D- ve L-karnitini birlikte içeren preparatlar böbrek hastalarında kas kramplarına yol açmaktadır. Karnitinin gebeler ve emzikli annelerce kullanımının güvenli olup olmadığı konusunda henüz bilgi yoktur.

Eksikliği

Yetmiş kilogramlık normal bir bireyde 11-34 mg/gün karnitin sentezlenir. Glomerüler filtrata geçen karnitin %95'inin geri emildiği de dikkate alındığında normalde karnitin eksikliği görülmez.

Plazma ve dokulardaki karnitin düzeyleri organizmanın işlevlerini yapamayacak şekilde azalmışsa karnitin eksikliğinden söz edilir. Karnitin eksikliği primer veya sekonder olabilir. Primer karnitin eksikliğinin sıklığının 1:40.000 olduğu düşünülmektedir. Primer karnitin eksikliğinin sistemik ve miyopatik olmak üzere iki tipi vardır. Sistemik karnitin eksikliğinde plazma ve doku, miyopatik karnitin eksikliğinde ise "uptake" bozukluğu nedeni ile kas karnitin düzeyleri düşüktür.

Primer eksiklikte böbrekler ve kaslarda plazma membranından karnitin taşınmasında bozukluk vardır. Böbreklerden yüksek miktarlarda karnitin atılır. Hastalık OCTN2 genindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Primer karnitin eksikliğinin nedeni plazma membranında karnitin transporter eksikliği ve idrarla karnitin kaybedilmesidir. Hücre içinde karnitin bulunmadığında uzun zincirli yağ asitleri mito-

kondri matriksine geçemez, β -oksidasyon gerçekleşemez; enerji ve beyin kullanımı için keton yapılamaz. Mitokondri içinde açıl CoA'lar brikmeye başlar, CoA gerektiren diğer metabolik yollar da etkilenir (Krebs siklusu, piruvat oksidasyonu, amino asit metabolizması, mitokondrial ve peroksizomal β -oksidasyon).

Bir ay-yedi yaş arasında değişmekle birlikte karnitin eksikliğinin semptom ve bulguları ortalama iki yaş dolayında ortaya çıkar. Küçük çocuklarda hipoketotik hipoglisemi, daha büyüklerde iskelet ve kalp kasını tutan miyopati ile dikkate gelir. Açlıkla birlikte enfeksiyonlar ataklar için tetiği çeker.

Karnitin eksikliği üç yerde etkilerini gösterir: (1) Kalp kası: progresif kardiyomiyopati gelişir, (2) Santral sinir sistemi: hipoketotik hipoglisemi ile birlikte ensefalopati, (3) İskelet kası: miyopati gelişir.

Ensefalopatinin nedeni, hipogliseminin yanı sıra beyin kullanımı için keton üretilmemesidir. Ensefalopati ile başvuran hastalar uzamış açlık sonunda komaya girmişlerdir, çok az atetoid ve ekstrapiramidal hareketler vardır ve orta derecede hepatomegali eşlik eder. Proksimal kaslarda güçsüzlük, hipotoni ve motor gerilik bulunur. Primer karnitin eksikliği olan hastalarda kardiyomiyopati gelişir, inotrop ajanlar ve karnitine yanıt vermez. Tanı konulmaz ve tedavi edilmezse kalp yetmezliği ilerler ve ölüme götürür. Karnitin eksikliği gastrointestinal sistemde motilite bozukluğu, karın ağrısı ve ishal yapabilir. Hipokrom anemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar eşlik edebilir.

Kas karnitin eksikliğinde serum karnitin düzeyleri normal, kaslarda karnitin düşüktür. Kaslara karnitin taşıyan sistemde bozukluk olduğu düşünülmektedir. Kaslardaki karnitin eksikliğinin semptom ve bulguları çok erken ortaya çıkabileceği gibi, 10-30 yaşlarında da ortaya çıkabilir. Proksimal kaslarda değişik dereceden güçsüzlük, egzersiz intoleransı ve miyalji görülür.

Sekonder eksiklikler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Total parenteral beslenme uygulanan prematüre bebeklere karnitin desteği verilmezse karnitin eksikliği kısa sürede gelişir. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda [organik asidemiler (propionik asidüri), açıl CoA dehidrogenaz eksiklikleri (orta zincirli açıl CoA dehidrogenaz eksikliği), solunum zincir bozuklukları, “maple syrup urine” hastalığı ve ornitin transkarbamilaz eksikliği gibi], Reye sendromu, renal Fanconi sendromu, kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodializ uygulaması (kayıpların artması), total parenteral beslenme, soya ağırlıklı beslenme (sentez yetersizliği), siroz ve kaşeksi, kwashiorkor, kistik fibrozis ve prematürelikte karnitin eksikliği görülebilir. Böbrekleri immatür, sentez yetenekleri de kısıtlı olduğundan prematüre bebekler karnitin eksikliğine yatkındır. Glutarik asidüri tip II ve karnitin palmitoyl transferaz II eksikliğinde dismorfik bulgular da vardır (midfasial hipoplazi, frontal bossing). Karbamilfosfat sentetaz ve ornitin transkarbamilaz eksikliklerinde de karnitin eksikliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir, primer bozuklukla, semptom verdiği sıradaki karaciğer bozukluğu ile benzoat kullanımına bağlı olabilir. Siroz ve kronik karaciğer hastalıklarında karnitin biyosentezi etkilenir. Diyetle yetersiz alımı (lakto-ovo vejetaryan diyet) ve malabsorpsiyon sendromları da sekonder karnitin eksikliği nedenidir. Ağır derecede hasta olup katabolik evrede bulunan hastalarda da karnitin eksikliği gelişebilir.

Valproatın karnitin eksikliği meydana getirme mekanizmaları olarak; CoA'ların valproat ve metabolitleri tarafından tutulması veya valproat ve metabolitlerinin yağ asidi oksidasyon enzimlerini inhibe etmesi veya fibroblast kültürlerinde gösterildiği şekilde valproatın plazma membranından karnitin uptake'ini bozması sayılabilir. Plazma membranından uptake bozulunca karnitin böbrek tübülü hücrelerinden geri emilemez ve kas hücreleri tarafından karnitin alınmaz. HIV tedavisinde kullanılan nükleozid analogları (zidovudine (AZT), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) ve stavudine (d4T) sekonder karnitin eksikliği yaratabilir.

Avrupa'da kullanılan ve pivalik asit içeren antibiyotikler (pivampicillin, pivmecillinam ve pivcephalexin) de karnitin eksikliğine neden olabilir. Kanser kemoterapi ajanlarından ifosfamide ve cisplatin sekonder karnitin eksikliği olasılığını artırır, doxorubicin (adriamycine) alan hastalara L-karnitin verilmesinin kardiyomiyopati gelişme riskini ne derece azalttığı ise henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Sekonder eksikliklerde ise (yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve organik asidemiler) karnitin eksikliğinin nedeni açıl karnitin oluşumunun artması ve açilkarnitinlerin böbreklerden karnitin transportunu engellemesidir. Sekonder karnitin eksikliği yaratan yağ asidi oksidasyon bozukluklarında ilk ortaya çıkan semptom dilate kardiyomiyopatidir. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında kaslarda, kalpte ve karaciğerde yağ birikimi olur, kalp ve iskelet kasında miyopati ve kardiyomiyopati gelişir. Uzun zincirli açıl karnitinlerin toksik etkisi de vardır, bu nedenle aritmojenik etkiyle ani bebek ölümlerine neden olabilir.

Vitamin C eksikliğinin erken belirtilerinden biri olan yorgunluğun L-karnitin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Laboratuvar bulguları

Letarji, konvülsiyon, apne ve bilinç bulanıklığı acil polikliniklere başvuran hastalarda kan şekeri bakılmalıdır. Hipoglisemi yanında keton bulunmaması ya da zayıf bir keton reaksiyonu elde edilmesi karnitin eksikliği olasılığını akla getirmelidir. Karaciğer enzimleri, kan amonyak düzeyi, ürik asit, kreatin kinaz, laktik asit düzeyleri ölçülmeli, koagülasyon testleri yapılmalıdır. Özellikle de Reye benzeri tablo ile başvuranlarda kan amonyak düzeylerinde orta derecede bir artış, transaminazlarda orta derecede bir yükselme vardır. Kan gazları incelemesinde metabolik asidoz saptanır. Karnitin böbrek tübülülerinden itrahta ürik asitle yarıştığından ürik asit düzeyleri artar. Serumda kreatin kinaz düzeyleri artar. Solunum zincir bozukluklarında kan laktatı yükselir. Protrombin zamanı uzamıştır. Moleküler analizler-

le de OCTN2 genindeki mutasyonlar araştırılabilir.

Primer karnitin eksikliğinde plazma karnitin düzeyleri normalin %5'inin altına inmiştir, açıl-karnitinler de aynı oranda azalmıştır. Açıl-karnitin/serbest karnitin oranı normaldir. Sekonder karnitin eksikliklerinde esterleşmiş karnitin miktarı artmıştır. Primer karnitin eksikliğinde böbrek tübülülerinden karnitin geri emilimi olmadığından idrarla karnitin itrahi artar.

Primer karnitin eksikliğinde idrarla organik asit atılımı normaldir. Yağ asidi oksidasyonu bozukluklarında ise akut kriz sırasında dikarboksilik asidüri olur. Kriz dışındaki dönemlerinde yapılacak incelemeler normal sonuç verir, bu nedenle, akut kriz sırasında örnek alınması önemlidir. Sekonder eksiklik nedenlerinin belirlenebilmesi için tandem mass spektrometrisi ile açıl karnitin profili yapılması gerekir.

Primer ve sekonder karnitin eksikliklerinde akciğer grafilerinde kalp gölgesi büyümüş olarak saptanır. Kardiyomiopati tanısı için ekokardiyografi yardımcıdır. EKG'de ventriküler hipertrofi bulguları, translokaz ve CPT-II eksikliklerinde kardiyak aritmilere rastlanabilir. Santral sinir sistemi görüntülemelerinde sekonder karnitin eksikliklerinde değişikliklere rastlanabilir (glutarik asidüri tip II'de kistik lezyonlar, mitokondrial hastalıklarda bazal ganglia tutulumu gibi).

Deri fibroblast kültürlerinde karnitin transport bozukluğu gösterilebilir. Miyopatik tipte primer karnitin eksikliğini gösterebilmek amacı ile kas dokusunda da karnitin ölçümü yapılmalıdır. Karaciğer ve kas biyopsilerinde yağlanma görülür.

Tedavi

Akut krizle (hipoketotik hipoglisemi, ensefalopati, hepatomegali) gelen hastalara %10'luk dekstroz başlangıçta 10 mg/kg/dakika hızında verilmeli, daha sonra infüzyon hızı kan şekere göre ayarlanmalıdır. Primer karnitin

eksikliği düşünülen hastalara intravenöz karnitin (100-200 mg/kg/gün, 3-4 doza bölünerek) desteği verilmelidir. Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon eksikliği olan hastalarda metabolik yükü arttıracığından karnitin verilmesi zararlı olabilir. Karnitin toksik metabolitlerin bağlanıp vücuttan atılmasına da yardımcı olur. Kardiyomiopatisi için hastaya tıbbi destek verilmelidir.

Akut kriz sonrası karnitin tedavisine oral yolla devam edilmesi (100-200 mg/kg/gün, 3-4 doza bölünerek) ketogenez ve kalp işlevlerini düzenler, büyüme ve kognitif performans daha iyi olur.

Karnitini düzenli kullandıkları sürece primer karnitin eksikliğinde diyet uygulamasına gerek yoktur. Gece açlık sonrası sabaha karşı hipoglisemi gelişmesini önlemek için akşam yatarken pişmemiş mısır nişastası verilir.

Primer karnitin eksikliğinde L-karnitin tedavisi ile karnitin düzeyleri normale yakın düzeylere erişir, kas karnitin düzeyinde artma bu denli belirgin değildir.

Primer karnitin eksiklikleri dışında organik asidemilerde asit metabolit atılımını hızlandırmak ve karnitin açığını kapatmak amacıyla, valproik asit kullanmakta olan epileptik hastalarda, renal Fanconi sendromunda ve malabsorpsiyon sendromlarında ve diyaliz altında olan kronik böbrek hastalarında karnitin kullanılabilir.

Erişkinlerde iskemik kalp hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Koroner hastalığı olanlarda karnitin taşikardiyi azaltmakta, egzersiz toleransını arttırmakta, iskemi bulgu ve semptomlarını azaltmaktadır. Stabil anjina pectoris ve başlangıç halinde kalp yetmezliği olan hastalarda miyokardial fonksiyonları ve hastaların genel durumunu düzeltmektedir. Kardiyojenik şok ve kardiyak aritmi tedavisinde kullanılabileceği yolunda veriler bulunmaktadır. Bütün bu etkilerini bozulmuş kalp metabolizmasını düzenleyerek gerçekleştirmektedir. Karnitin başlıca sentez yerlerin-

den birinin böbrekler olduğu hatırlanacak olursa, kronik böbrek hastalarında serbest karnitin miktarı azalmaya başlar ve diyalizle serbest karnitin fraksiyonundaki bu açık daha da belirgin hale gelir. Bu nedenle, diyaliz uygulanmakta olan kronik böbrek hastaları karnitin eksikliği açısından yakından izlenerek uygun zamanda ve uygun dozda karnitin verilmeye başlanmalıdır. Deneysel çalışmalar diyabetes mellitusta insulin yanında verilen karnitinin kronik vakalarda kalp fonksiyon bozukluklarını önleyebileceğine işaret etmektedir.

Yaşlı sıçanlarda yapılan deneylerde yaşlı sıçanlara karnitin desteği verilmesinin yaşlılığa bağlı mitokondrial işlev değişikliklerini düzelttiği saptanmıştır. Kludikasyonu olan hastalara karnitin desteği verildiğinde yürüme mesafesinde artma sağlamıştır.

KOENZİM Q₁₀ (UBİKÜİNON)

İlk olarak 1957 yılında sığır kalbi mitokondriyelerinden elde edilmiş, 1958 yılında da kimyasal yapısı aydınlatılmıştır. Mitokondrielerde oksidatif fosforilasyonda rolü vardır ve kuvvetli bir antioksidandır.

Yapısal olarak vitamin K₄'e benzer. Enerji gereksinimini yüksek dokuların hücrelerinde (kalp, karaciğer, kaslar, pankreas) yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Toplam vücut koenzim Q₁₀ havuzu 0.5-1.5 gr'dır. Normal kan düzeyleri 0.7-1.0 µg/ml arasında değişir. Vücutta tirozinden başlayarak sekiz basamaklı bir reaksiyonla sentezlenir, bu sentez için folik asit, niasin, riboflavin ve pridoksine gereksinim vardır. Bunlarının birinin eksikliği koenzim Q₁₀ eksikliğine yol açar.

Bağırsaklardan yavaş emilir, ağızdan alınımından 5-10 saat sonra zirve serum değerlerine ulaşılabilir. Absorpsiyonu için gastrointestinal kanalda yağ bulunmasına gereksinim vardır. Kilomikronlarla karaciğere taşınır ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ile dolaşıma verilir. Tam metabolik sonucu henüz aydınlatılmamıştır. Yarılanma süresi 34 saattir. Bü-

yük ölçüde safra ile atılır. Ağızdan verilen dozun %60'ı dışkıdan elde edilebilir.

İşlevleri

Koenzim Q₁₀'nun vücudumuzda iki temel görevi vardır: hücrede enerji üretimine yardımcı olma ve antioksidan işlevi.

Koenzim Q₁₀ mitokondri iç membranında yerleşiktir ve üç mitokondrial enzimin (kompleks I, II ve III) kofaktörü olarak oksidatif fosforilasyonda önemli bir rolü vardır. Elektronları flavoproteinler ve sitokromlar arasında hareket ettirir ve taşır. Elektron transfer zincirinde açığa çıkan her elektron çifti ilk önce koenzim Q₁₀ ile etkileşmelidir. Bu nedenle koenzim Q₁₀, mitokondrielerde enerji üretiminde önemlidir.

Koenzim Q₁₀'nun antioksidan görevi de vardır. Lipid ve protein peroksidasyonunu önler ve serbest radikalleri yakalar. Koenzim Q₁₀ oksidasyon-redüksiyon döngüsü içinde çalışır. Koenzim Q₁₀'nun lipid peroksidasyonunu önlemede vitamin E kadar etkin olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin E ile sinerjistik olarak da çalışır. Koenzim Q₁₀ kendi kendine rejene olabilen yağda eriyen bilinen tek doğal antioksidandır.

Bunların dışında koenzim Q membranında fosfolipid etkileşimini düzenler, prostaglandin (özellikle prostasiklin) metabolizmasını artırır. Koenzim Q₁₀ miyokardial kalsiyum bağımlı kanalları stabilize eder ve ATP sentezi için gerekli metabolitlerin azalmasını önler. İskemik kalp hastalığında kanın viskozitesini azaltır ve kalp kaslarına olan kan akımını düzenler.

Gereksinim

Vücudumuzda her hücrede bulunan doğal bir besleyicidir. Balık (sardalya, uskumru), etler (özellikle karaciğer, böbrek ve kalp gibi organ etleri), soya yağı, fıstık zengin koenzim Q₁₀ kaynaklarıdır. Isı, nem ve direkt ışınlar ve oksidan ajanlar kullanıma elverişli koenzim Q₁₀'nun kaybına neden olur

Miktar

Günlük diyetle alınan miktar 2-20 mg/gün'dür. Bunun çoğu et ve balıktan gelir. 30-60 mg/gün destek, koenzim Q₁₀ eksikliği gelişmesini önler ve 0.7-1.0 µg/ml'lik normal serum konsantrasyonlarını devam ettirir.

Eksikliği

Eksiklik nedenleri diyetle alımının yetersiz olması, biyosentezinin bozulması (Zocor, Mevacor veya Pracachol gibi statin grubu lipid düşürücü ilaçlar; adriamisin gibi kemoterapötik ilaçlar, β-blokörler, trisiklik antidepresanlar, fenotiazin grubu ilaçlar), kullanımının artması (AIDS, kanser ve hipotiroidi gibi) veya bunların değişik birleşimleridir. Kronik malnütrisyon ve kaşekside alım azalmıştır. Yaşla birlikte serum koenzim Q₁₀ düzeyleri azalır. Seksen yaşına gelindiğinde 19-21 yaşlardakine göre koenzim Q₁₀ düzeylerinde %65 oranında azalma olur. Konjestif kalp yetmezliği, kardiyomi-

yopati, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon ve periodontal hastalıklarda da koenzim Q₁₀ düzeylerini azaltan nedenler arasındadır.

Koenzim Q₁₀ eksikliğinin semptom ve bulguları arasında yorgunluk, kas ağrıları, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, angina pectoris ve kronik dişeti hastalıkları sayılabilir.

Toksisitesi

60-100 mg/gün miktarlarında alındığında epigastrik rahatsızlık hissi, iştahta azalma, bulanıklı ve ishale yol açar. Doz azaltılması ile bu yakınmalar kaybolur. 300 mg/gün üzerindeki dozlarda LDH ve SGOT artar. Gece geç saatlerde alınırsa uykusuzluk yaratır.

Tedavi

Koenzim Q₁₀ Tablo I'de belirtilen hastalık ve durumlarda tedavi amacıyla kullanılabilir.

Tablo I. Koenzim Q₁₀'nun tedavi amaçlı kullanılabilceği durumlar.

Kardiyovasküler hastalıklar

- Aterosklerotik/iskemik kalp hastalığı
- Kronik kalp yetmezliği
- Toksinlerin indüklediği kardiyomiyopati
- Hipertansiyon
- Aritmiler

Nörodejeneratif hastalıklar

- Nörojenik atrofik hastalık
- Musküler distrofi

Kanser

- Meme
- Akciğer
- Prostat
- Pankreas
- Kolon

Periodontal hastalık

- Gingivanın enflamasyonu

İmmün yetmezlik hastalıkları

- AIDS

Tablo II. Çeşitli hastalık ve durumlarda alınması önerilen koenzim Q₁₀ miktarları

Hastalık	Doz (mg/gün)
Kardiyovasküler	
Kronik kalp yetmezliği	100-200
Stabil anjina	150-200
Hipertansiyon	100-200
Kardiyotoksisite	50
Kardiak cerrahi/aritmi	100-200
Diğerleri	
Meme kanseri	90-390
Periodontal hastalık	50
İmmün bozukluk	100

Tedavi edici dozları 100-200 mg/gün, meme kanserinde 90-390 mg/gün'dür (Tablo II). Günlük alınan miktar 100 mg'ın üzerine çıktığında yan etkileri önlemek için toplam doz bölünerek verilmelidir. En yüksek yarar sağlayabilmek için de yağ içeren yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Koenzim Q10 bir hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörü ile birlikte alındığında endojen koenzim Q10 sentezi etkilenir. HMG CoA redüktaz bir koenzim Q10 öncüsü olan mevalonik asit sentezini azaltır. Koenzim Q10 ile varfarinin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Varfarinin anti-koagulan etkisini antagonize eder.

İNOSİTOL

İnositoller altı karbonlu bir yapıya sahiptir, dokuz izomeri vardır ve bunlar içinde santral sinir sisteminde yüksek miktarlarda bulunan myo-inositoldür. Yapısal olarak glukozaya benzer. Beslenme açısından aktif şekli olan myo-inositol fosfatidilinositolün bir bileşenidir ve hücre membran bütünlüğü için gereklidir.

İnositol önemli bir diyet ve hücre bileşenidir. Memelilerde inositol serbest ve fosforile olarak bulunur. Membrana bağlı halde bulunan fosfatidilinositoller, fosfolipaz C ile karşılaşıncaya ön-

ce diaçilgliserol daha sonra da inositol fosfat meydana gelir. Spesifik enzim ve substratlara göre mono-, bi-, tri- ve tetrafosfat inositoller oluşur. En son ürün de inositoldür.

İşlevleri

Fosfatidilinositolün biyolojik membranlarda önemli işlevleri vardır. Dış uyaranlara karşı hücre yanıtının düzenlenmesi ve/veya sinirsel iletim, çeşitli spesifik proteinler ile etkileşerek enzim aktivitelerinin düzenlenmesi bunların başlıcalarıdır.

Medulla spinalisteki sinirlerde, beyinde ve beyin - omurilik sıvısında yüksek düzeylerde bulunur. Hücre membranlarında ikincil bir "messenger" gibi hareket eder.

Lesitin yapımını arttırarak yağ metabolizması ve kan kolesterolünde düşüğe yardımcı olur. Kolin üzerinden de ateroskleroza önler.

Kaynakları

Et, sığır kalbi, sığır karaciğeri, maya, tahıl tanelerinin bütünü, buğday tohumu, meyvalar, kuru yemişler, baklagiller, soya, süt, yumurta, turuncgiller ve sebzelerde bol bulunur. Birçok besinde bulunması yanı sıra hücrelerce de sentezlenir.

Glikozil-fosfatidilinositol (GPI) asetilkolinesteraz, alkalin fosfataz, membran dipeptidazı ve 5-nükleotidaz gibi enzimleri membrana bağlar.

Günde 100 mg desteği önerilmektedir. Diyetle günlük olarak alınan inozitol ortalama 1 gr kadardır.

İnositol oksidan ajanlara ve kahve tüketimine duyarlıdır. Uzun süre antibiyotik kullananlar ve çok fazla kahve içenlerde inositol gereksinimi artmıştır.

Eksikliği

Santral sinir sisteminde inositol konsantrasyonunda değişiklik olduğunda beyinde sinyal iletimi bozulur ve nörolojik hastalık tablosu ortaya çıkar.

Eksikliğinde kan kolesterol düzeylerinde artma, kabızlık, egzema ve saçlarda dökülme görülür.

Toksitesisi

İnsanlarda çok yüksek dozlara çıkıldığı zaman bile toksik etkiye rastlanmamıştır. İshal, deri, gözler ve solunum sisteminde irritasyon görülebilir.

Tedavi

Diyabetes mellituslu hastalarda, kronik böbrek yetmezliğinde, galaktozemide ve multiple sklerozda inositol metabolizmasında değişiklikler olmaktadır. İnositol depresyon, Alzheimer hastalığı, panik atakları ve obsesif kompulsif bozuklukların, otizm, posttravmatik stres tedavisinde kullanılmaktadır. Çocuklardaki respiratuvar distes sendromunun tedavisinde de başarılı bulunmuştur. Analjezik olarak da etkin olduğu anlaşılmıştır.

Tedavi edici dozu 500-1000 mg/gün arasında değişmektedir. Yüksek dozlarda depresyon, panik bozuklukları ve obsesif kompulsif bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Son çalışmalarda folat tedavisine dirençli nöral tüp

defektlerinde etkili olduğu konusunda bilgiler elde edilmektedir. Folatla birlikte inositol kullanıldığında nöral tüp defektlerinin büyük ölçüde kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Karnitin

1. Ahmad S. Carnitine, kidney and renal dialysis. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (eds). L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London: Academic Press, 1992: 381-400.
2. Bouvier G. Nutrition. L-carnitine for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV. HIV Clin 2002; 14: 8.
3. Cemeroglu AP, Kocabas CN, Coskun T, Gurgey A. Low serum carnitine concentrations in healthy children with iron deficiency anemia. Pediatr Hematol Oncol 2001; 18: 491-495.
4. Chace DH, Pons R, Chiriboga CA, et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. Pediatr Res 2003; 53:823-829.
5. Coşkun T. Beta oksidasyon defektleri. Haktan M, Aydın A, Çam H, Fıçıcıoğlu C (eds). Metabolizma Hastalıklarında Yenilikler. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 1993: 76-85.
6. Coşkun T. Karnitin: klinik önemi ve uygulamaları. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (ed). Pediatride Gelişmeler. Ankara: Sinem Ofset, 1996: 477-483.
7. Dipalma JR. Carnitine deficiency. Am Fam Physician 1988; 38: 243-251. Engel AG, Rebouche CJ. Carnitine metabolism and inborn errors. J Inher Metab Dis 1984; 7 (Suppl 1): 34-43.
8. Ergur AT, Tanzer F, Cetinkaya O. Serum-free carnitine levels in children with heart failure. J Trop Pediatr 1999; 45: 168-169.
9. Feller AG, rudman D. Role of carnitine in human nutrition. ; J Nutr 1988; 118: 541-547.
10. Meyburg J, Schulze A, Kohlmüller D, Linderkamp O, Mayatepek E. Postnatal changes in neonatal acylcarnitine profile. Pediatr Res 2001; 49: 125-129.

11. Novak M. Carnitine supplementation in soy-based formula-fed infants. *Biol Neonate* 1990; 58 (Suppl 1): 89-92.
12. Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, et al. Carnitine: metabolism and clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 3-12.
13. Tanzer F, Uzunsel S, Atalay A. Plasma free carnitine levels in children with malnutrition. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 133-137.
14. Toksoy HB, Tanzer FN, Atalay A. Serum carnitine, beta-hydroxybutyrate and ammonia levels during valproic acid therapy. *Turk J Pediatr* 1995; 37: 25-29.
15. Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJR, et al. Plasma carnitine deficiency. Clinical observations in 51 pediatric patients. *Am J Dis Child* 1987; 141: 660-665.
16. Winter SC, Vance WH, Zorn EM, et al. Carnitine deficiency in paediatrics: experience at Valley Children's Hospital, Fresno, California. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (eds). *L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*. London: Academic Press, 1992: 209-221.
17. Yaris N, Akyuz C, Coskun T, Buyukpamukcu M. Serum carnitine levels of pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 1-8.
18. Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyuz C, Buyukpamukcu M. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 165-170.

Koenzim Q10 (Ubiquinon)

19. Basu TK, Dickerson JW. *Vitamins in Human Health and Disease*. Oxon: CAB International, 1996: 249.
20. Coenzyme Q10. http://www.micromedex.com/products/demos/webready/consumer/AltC.../data_014.htm

21. Coenzyme Q10. Merck Reagents Chemicals Diagnostics. 1996: 437.
22. Hara K, Yamashita S, Fujisawa A, Ishiwa S, Ogawa T, Yamamoto Y. Oxidative stress in newborn infants with and without asphyxia as measured by plasma antioxidants and free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:244-248.
23. International Coenzyme Q10 Association. <http://www.csi.unian.it/coenzymeQ/the-first.html>
24. Rahman S, Hargreaves I, Clayton P, Heales S. Neonatal presentation of coenzyme Q10 deficiency. *J Pediatr* 2001; 139: 456-458.
25. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl: S75-S81.

Inositol

26. Basu TK, Dickerson JW. *Vitamins in Human Health and Disease*. Oxon: CAB International, 1996: 248-249.
27. Berry GT, Wu S, Buccafusca R, et al. Loss of murine Na⁺/myo-inositol cotransporter leads to brain myo-inositol depletion and central apnea. *J Biol Chem* 2003; 278:18297-18302.
28. Inositol. <http://anrvitamins.com/glossary/inositol.html>
29. Inositol: Clinical applications for exogenous use. <http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/inositol3-6.html>
30. Wang H, Han Y, Wu B. Roles of protein kinase C and inositol(1,4,5)-trisphosphate in the pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115:829-832.