

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr. Rahmi ÖRS

**ERKEN DÖNEM KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ
ÇOCUKLARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. A. Midhat ELMACI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Harun PERU

KONYA

2008

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	ii
2. GİRİŞ.....	1
3. GENEL BİLGİLER.....	3
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
5. BULGULAR	22
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
7. ÖZET	36
8. SUMMARY	37
9. KAYNAKLAR.....	38

1. KISALTMALAR

A'	Mitral annuler geç diyastolik dalga hız
ADMA	Asimetrik dimetil arginin
AKBM	Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
CRP	C-reaktif protein
E'	Mitral annuler erken diyastolik dalga hızı
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı
HDL-K	HDL kolesterol
hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KİMK	Karotid arter intima-media kalınlığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KVS	Kardiyovasküler sistem
LDL-K	LDL kolesterol
PTH	Paratiroid hormon
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVK	Sol ventrikül kitlesi
SVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL-K	VLDL kolesterol

2. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nde en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarıdır. Erişkin KBY olan hastalarda KVS hastalıklarına bağlı mortalite genel popülasyondan 10-20 kat daha fazladır (1). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan erişkin erkeklerin %52'sinde, kadınların %49'unda KVS hastalıklarına bağlı ölüm görülmektedir (2). Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalığın sadece erişkin dönemde değil çocukluk çağından itibaren temellerinin atıldığı bilinmektedir. Ancak çocukluk çağı KBY'nde KVS hastalığı prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışma yoktur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar SDBY olan çocuklardaki mortalite için KVS hastalığının major risk faktörü olduğunu göstermiştir (3-5). Son dönem böbrek yetmezliğinde KVS hastalığına bağlı mortalite riski sağlıklı çocuklara göre 1000 kat daha fazladır (6). Genel çocukluk yaş grubunda KVS hastalıklarına bağlı ölüm oranı %3'den azdır. Son dönem böbrek yetmezlikli çocuklardan diyaliz tedavisi alan hastaların %51'i, transplantasyon olanların %37' sinde ölüm sebebi KVS hastalıklarıdır (1).

Son dönem böbrek yetmezlikli erişkinlerde KVS komplikasyonları açısından iki büyük risk faktörü aterosklerotik koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisidir (1). Ateroskleroz gelişiminde yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörleri yanında anemi, hiperparatiroidi, proteinüri, hiperhomosisteinemi, artmış lipoprotein-a seviyesi gibi üreminin kendisi ile ilişkili risk faktörleri de etkilidir. Çocukluk çağı KBY olan hastalardaki KVS komplikasyonları ile bu risk faktörleri arasında önemli bir ilişki mevcuttur ve erken dönemde asemptomatik aterosklerotik lezyon olabileceği düşünülmektedir (2,6).

Karotid arter intima-media kalınlığı (KİMK) ateroskleroz tanı ve takibinde bugün sıkça kullanılan ucuz, non-invaziv ve tekrarlanabilir bir inceleme şeklidir. Genel olarak KİMK'nın kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Bunun yanında KİMK'nın uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda koroner arter hastalığı riskinin bir göstergesi olduğu da bildirilmektedir (7,8). Erişkinlerde KİMK sistemik subklinik aterosklerozun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilmektedir (7).

Böbrek transplantasyonu sonrası ya da kronik diyaliz tedavisi alan erişkinlerde KİMK'nın arttığı tespit edilmiştir (6). Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda diyaliz

tedavisi alan pediatrik yaş grubunda da KİMK'nın arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi ortaya konulmuştur (3,4). Ancak diyaliz tedavisi almayan KBY'li çocuklarda yapılmış araştırma kısıtlı sayıdadır (9,10).

Bu çalışmada diyaliz tedavisi almayan, evre 2-4 KBY olan çocuklarda kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri araştırılmış ve KİMK ile ilişkisi incelenmiştir.

3. GENEL BİLGİLER

3. 1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evreleri

Çocuklarda kronik böbrek hastalığının tanımlanmasında şu iki kriter kullanılmaktadır (11); a) Glomeruler filtrasyon hızı (GFR)'nda azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan, biyopsi ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması, b) Böbrekte hasar belirtisi olsun veya olmasın, GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olmasıdır. Böbrek hasarı, tipik olarak sürekli ve belirti vermeyen nefron kaybı sonucunda SDBY'ne yol açar.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 19,2 (%10,8) milyon erişkinde erken dönem KBY ve yaklaşık 300 bin (%0,2) hastada ise SDBY mevcuttur (6). Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneği 2006 kayıtlarına göre erişkin SDBY nedeni ile 33950 hasta hemodiyaliz, 4103 hasta periton diyaliz tedavisi almaktadır. Aynı kayıtlarda pediatrik hastalardan elde edilen verilere göre 391 hasta hemodiyaliz, 771 hasta ise kronik periton diyaliz tedavisi almaktadır (12).

Klinik kullanımda GFR, böbrek fonksiyonlarının ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Kronik böbrek yetmezliğinin GFR'e göre evrelendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif düşük GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede GFR düşüşü	30-59
4	Ağır derecede GFR düşüşü	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

3.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalık

Erişkin KBY'nde uzun zamandan beri KVS hastalıkları özellikle de ateroskleroz, inme ve miyokard infarktüsü en sık ölüm nedeni olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde

renal replasman tedavilerindeki gelişmelerle SDBY’inde sağ kalımın uzaması geleneksel ve üremi ile ilişkili KVS risk faktörlerinin prevalansını bu hastalarda önemli ölçüde artırmıştır (2). Tablo 2’de geleneksel ve üremiye bağlı risk faktörleri gösterilmiştir.

İlginç olarak çocukluk çağında KBY tanısı alan SDBY’li erişkinlerde en sık mortalite ve morbidite nedeni KVS hastalıklarıdır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda SDBY olan çocuk ve genç erişkinlerde KVS hastalığına bağlı mortalite ve morbiditenin normal sağlıklı çocuklara göre yaklaşık 1000 kat arttığı tespit edilmiştir (6). Tek başına üremiye bağlı özellikle anemi, dislipidemi ve kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar KVS hasarını ve progresyonunu artırmaktadır (14).

Tablo 2. Geleneksel ve KBY ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel	KBY ile ilişkili
• Yaş	• Düşük GFR düzeyi
• Cins	• Proteinüri
• Irk	• Hiperparatiroidizm
• Hipertansiyon	• Anemi
• Yüksek LDL-K kolesterol	• Hipertrigliseridemi
• Düşük HDL-K kolesterol	• Artmış lipoprotein-a düzeyi
• Sol ventrikül hipertrofisi	• Hiperhomosisteinemi
• Obezite	• Bozulmuş glukoz metabolizması
• Diabetes mellitus	• Trombotik değişiklikler
• Aile öyküsü	• Kronik inflamasyon
• Sigara kullanımı	• Endotel hasarı

Son dönem böbrek yetmezlikli çocuk ve genç erişkinlerde kardiyak ölümlerin en sık sebepleri sırası ile kardiyak arrest, aritmi ve kardiyomiyopatidir. Erişkinlerde ise en sık koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğidir (5).

3.2.1. Epidemiyoloji

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tüm ölümlerin %35 ila %50’sinin nedeni KVS hastalıklarıdır (15). Çocukluk çağı KBY’nde KVS hastalığı prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışma yoktur (6). Erişkin KBY olan hastaların diyaliz başlangıcında sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oldukça fazla görülmektedir. Bir seride bu oran yaklaşık %75 bulunmuştur (16). Çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada evre 2-

4 KBY olan 25 hastanın % 24'ünde SVH tespit edilmiştir (17). Başka bir çalışmada SDBY olan 4-18 yaş arası 29 hasta diyaliz başlangıcında incelenmiş ve bunların %69'unda SVH saptanmıştır (18).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, SDBY olan çocukların diyaliz başlangıcında %13 oranında konjestif kalp yetmezliği (KKY) vardır. Mevcut kronik diyaliz tedavisi alan çocukların %34'ünde KKY bildirilmiştir (6). Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda KKY prevalansı ile ilgili veri yoktur. Kronik diyaliz tedavisi alan pediatrik hastaların %10-15'inde ateroskleroz rapor edilmiştir (6). Ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü, evre-5 KBY olan çocuk ve genç erişkinlerin %4 ila %7'sinde KVS hastalığına bağlı ölüm sebebidir (5,6).

3.2.2. Kardiyovasküler Sistem Hastalığının Oluşum Mekanizması

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda KVS hastalığının meydana gelmesinde birbirine paralel iki olgu mevcuttur. Bunlar SVH ve vasküler hasar oluşumudur (13).

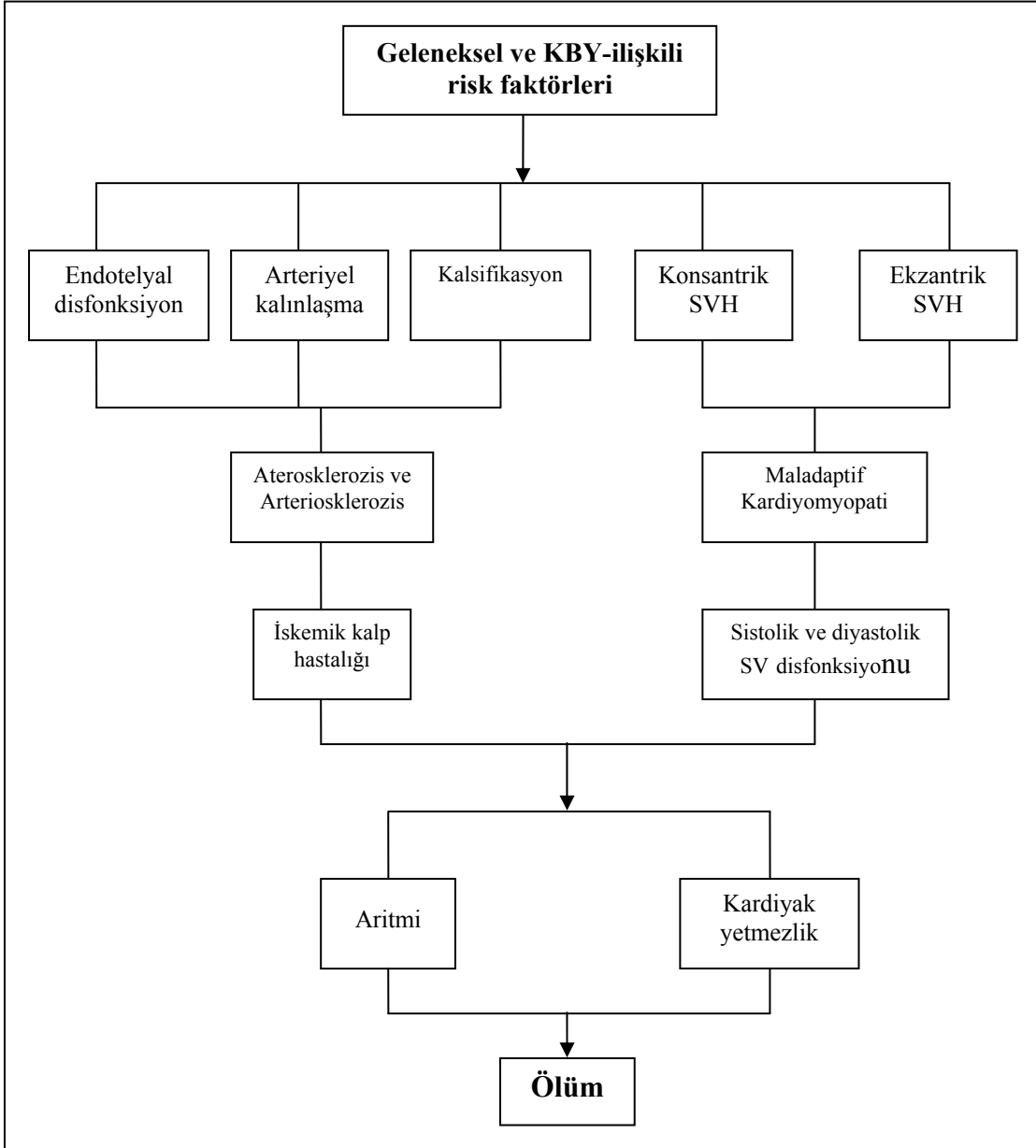
Sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta artmış hacim ve basınç yüklenmesine bağlı gelişen artmış kalp işini dengelemek için oluşan adaptif bir yanıttır. Maladaptif SVH fazında ise fazla yüklenmiş aktif miyokard hücreleri daha fazla enerji harcamaya başlarlar ve enerji üretimi ile tüketimi arasında açıklık oluşur. Enerji yetersizliği sonucu miyozit ölümü gelişir. Yaşam döngüsü devam eden miyozitlere ise daha fazla iş yükü binmeye başlar. Daha çok enerji açığı, hücre ölümü şeklinde kısır döngü oluşur ve sonuç olarak da kardiyoskleroz ve kalp yetersizliği gelişir (19). İki çeşit SVH tanımlanmıştır. Konsantrik (simetrik) hipertrofi daha çok hipertansiyonla ilişkili olup, hem septum hem de arka duvarda kalınlaşma mevcuttur ve sol ventrikül boşluk çapı normaldir. Ekzantrik (asimetrik) hipertrofi ise septumda belirgin kalınlaşma vardır ve daha çok artmış volüm yüküne bağlıdır (13,19). Kardiyak hipertrofi ile ilgili hayvan deneylerinde, basınç ve hacim yüklenmesine bağlı mekanik stresin miyokard şeklini değiştiren bir çok mekanizmayı tetiklediği gösterilmiştir (20). Bu faktörler renin-angiotensin-aldosteron sistemi, adrenerjik sistem, inflamatuvar sitokinler ve diğer otokrin ve parakrin mekanizmalardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu mekanizmalar, üremiye bağlı hemodinamik yüklenmeden bağımsız olarak bir çok humoral faktörlerdeki değişikliklerle ilişkili olabilmektedir (21, 22).

Vasküler hasar oluşumu, kardiyovasküler risk faktörlerine maruz kalma sonucunda ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon şeklindedir. Ateroskleroz süreci plak formasyonu veya ateroma oluşması ile kendini göstermektedir. Lipid yüklü monositlerin damar

endotelinde birikimi ile lipidden zengin subendotelyal makrofajlar (köpük hücreleri) oluşur. Endotel hasarının başlangıcından sonra damar düz kaslarının proliferasyonu ve damar intimasında biriken depozitler, yağlı çizgi ve plak formasyonunu meydana getirir. Nihai süreçte damar duvarının intimasında ateromalar oluşmaktadır (13, 23). Çocukluk çağı SDBY olan hastalarda subklinik aterosklerozun tespitinde intimal plaklar rapor edilmiştir (5). Son dönem böbrek yetmezlikli çocuklarda koroner, aorta ve periferik damarlardaki kalsifikasyonun orta çaplı damar kalsifikasyonu ve arterioskleroz olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezlikli çocukların otopsi serilerinde %60 oranında yumuşak doku kalsifikasyonu tespit edilmiş ve bunların %50'si diyaliz tedavisi sırasında kaybedilmiştir (24). Ateroskleroz, arteriosklerozun en yaygın görülen formudur. Arterioskleroz, arter damar duvarının kalınlaşması ve elastikiyetinde azalma ile karakterize bir grup hastalıktır (25). Arterioskleroz başlıca elastik damarlar olmak üzere tüm damarlarda sertliğe yol açar. Ateroskleroz ise daha çok damar intima ve mediasında kalınlaşma ile arteriosklerozdan farklıdır. Kronik böbrek hastalığında belirgin aterosklerotik hastalık bulunmadan arterioskleroz gelişebilir. Arterioskleroz sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğine sebep olur (13).

Vasküler kalsifikasyon damar duvarının iki tabakasında meydana gelir. İlk önce düz kas hücrelerinin bulunduğu media da daha sonra aterosklerotik plağın bulunduğu intima tabakasında oluşmaktadır. Damar kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir ve büyük elastik arterlerin nabız hızlarını artırır. Sol ventrikül hipertrofisine ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olur. Bu oluşum aort, koroner ve diğer mükül arterlerde de görülür. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda medial arter kalsifikasyonu kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir göstergesidir (26). Vasküler kalsifikasyonu tetikleyen süreç kompleks olup, metabolik, infeksiyöz, inflamatuvar ve mekanik hasarı içermektedir. Artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ya da hiperfosfatemi vasküler kalsifikasyon için en önemli iki risk faktörüdür (27). Bunun yanında kalsifikasyon inhibitör proteinlerinin (fetuin-A gibi) azlığı, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımı, kalsitriol tedavisi, hiperparatiroidi, diyaliz süresi, adinamik kemik hastalığı da diğer risk faktörleri olarak sayılabilir (28). Türkiye'den yapılan bir çalışmada SDBY olan 53 çocuk hastanın %15'inde koroner kalsifikasyon tespit edilmiş, diyaliz süresi, artmış kalsiyum alımı, yüksek serum fosforu, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve paratiroid hormon (PTH) ile kalsifikasyon arasında ilişki bulunmuştur (29). Başka bir çalışmada SDBY olan 20-30 yaş arası 16

hastanın 14'ünde koroner kalsifikasyon bulunmuş, hiperfosfate mi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve artmış kalsiyum alımı ile kalsifikasyon arasında ilişki tespit edilmiştir (30).



Şekil 1. Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hasarın oluşum mekanizması (13).

3.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında üremik hastalarda diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin artmış olduğu bilinmektedir. Genellikle erişkinlerde diyabet ve yaygın aterosklerozun komplikasyonu sonucu SDBY gelişmektedir. Bu hastalarda kardiyak hastalık başlangıcı sıklıkla KBY'nden daha öncedir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda da erişkinlere benzer şekilde aterosklerotik (erişkin tip) KVS hastalığı prevalansı yüksektir. Geleneksel risk faktörleri görülme

ihtimalinin hayatın geç dönemlerinde de devam etmesi önemli bir problemdir. Çocukluk çağı başlangıçlı KBY olan genç erişkinlerdeki KVS hastalığı ile ilgili risk faktörleri ve patolojik mekanizmalar, çocuklardaki kardiyak mortalite ve morbiditenin izahında yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kabul edilen görüş, erişkin KBY'li hastalarda geleneksel ve üremiye bağlı risk faktörlerinin KVS hastalığını artırdığı yönündedir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı Tablo 3'de gösterilmiştir (13).

Tablo 3. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı

Risk Faktörleri	KBY (prediyaliz)	Diyaliz	Transplant
Hipertansiyon	% 48	% 52-75	% 63-81
Dislipidemi	% 25-53	% 33-87	% 55-84
Anemi	% 48	% 40-67	% 32-64
Hiperparatiroidizm	% 32,6-43,7	% 58	-
Hiperhomosisteinemi	-	% 87-92	% 25-100
CRP yüksekliği	-	% 76	% 16
Hipoalbuminemi	-	% 40-60	-

3.3.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi ve Disfonksiyonu

Erişkin KBY'li hastalarda diyaliz başlangıcında SVH sıklıkla saptanmaktadır, bir seride bu oran %75 bulunmuştur (16). Hem genel popülasyonda hem de diyaliz hastalarında SVH kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (6).

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda yapılan bir çok çalışma artmış SVH prevalansını göstermektedir (14,15,28). Çocuklarda SVH böbrek yetmezliğinin hafif ve orta olduğu dönemlerde başlayarak böbrek fonksiyonları kötüleştikçe ilerlemektedir. Mitsnefes ve arkadaşları (17), evre 2-4 KBY olan 25 çocukta SVH'ni sol ventrikül kitle indeksine (SVKİ) göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada SVKİ ile KBY evresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre KBY'li çocuklarda sol ventrikül

fonksiyonlarında daha fazla anormallik saptanmıştır. Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, evre-5 KBY'li hastalar diyaliz başlangıcında değerlendirilmiş, %69'unda SVH ve %83'ünde anormal sol ventrikül geometrisi tespit edilmiştir (18). Johnstone ve arkadaşları (31), KBY olan hastalarda yaptıkları çalışmada %22 oranında SVH bulmuş ve SVH'nin yüksek serum kreatinin değerleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Postmortem çalışmalar SDBY olan hastaların %50'sinden fazlasında SVH olduğunu göstermiştir (32). Küçük çaplı retrospektif çalışmalar daha iyi kan basıncı ve volüm kontrolü ile diyaliz tedavisi alan genç hastalarda SVH'nde gerileme olabileceğini göstermiştir (18,33). Ancak başka bir çalışmada, diyaliz tedavisi alan çocukların 2 yıllık takibinde SVH'nin ciddi seyrettiği ve gerilemediği bildirilmiştir (34).

Çocuklardaki kardiyak hipertrofi nedenleri erişkin KBY'li hastalara benzer özelliktedir. Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda, prediyaliz, diyaliz ve transplant hastalarında düşük hemoglobin düzeyi ile SVKİ arasında ilişki bulunmuştur (35-38). Ancak erişkin hafif ve orta derecedeki KBY'li ya da kronik diyaliz alan hastalardaki çalışmalar aneminin düzeltilmesinin SVH'nin gerilemesine katkı sağlamadığını göstermiştir (39-42). Bu çalışmalardaki hastaların anemisi sınırdan olup, çok ağır anemili hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'ne nasıl bir fayda sağlayacağı bilinmemektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'nde azalma sağladığı gösterilmiştir (43).

Erişkin KBY'li hastalarda yapılan bir çok çalışmada PTH ile SVH arasında ilişki tespit edilmiştir (44,45). Evre 2-4 KBY'li çocuklarda yapılan bir çalışmada artmış PTH düzeyi ile SVH derecesinin ilişkili olduğu bulunmuştur (37).

Erişkin KBY'li hastalarda hipertansiyon, SVH gelişimi ile direkt ilişkilidir (46). Bu durum KBY olan çocuklarda belirsizdir. Sol ventrikül hipertrofisi ile kan basıncı arasındaki ilişki sadece SDBY'nde tespit edilmiştir (35,47). Prediyaliz KBY'li çocuklarda, ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile yapılan çok merkezli bir çalışmada kan basıncı ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (36). Bu durum, hipertansiyonun erken evre KBY'ndeki SVH patogenezinde çok küçük bir rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak prospektif yapılan çalışmalarda gece artan sistolik kan basıncı değerlerinin SVKİ artışında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu ise

persistan ve kronik kan basıncı artışının SVH gelişmesinde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir (37).

Sistolik disfonksiyonun sıklıkla erken kalp yetmezliği ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirildiği erişkinlere zıt olarak, KBY'li çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyon korunmuştur (13). Diğer taraftan KBY'li çocuklarda, kardiyak fonksiyon anormalliğinin başlangıç bulgusu olan diyastolik disfonksiyon genellikle mevcuttur. Mitral akım velositesinin Doppler ile ölçülmesi, sol ventrikül diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan metoddur (13). Goren ve arkadaşları (48), bu metodu kullanarak diyaliz tedavisi alan çocuklarda sol ventrikül relaksasyonunun (E/A oranı) kontrol grubuna göre azaldığını göstermişlerdir. Johnstone ve arkadaşları (31), kronik periton diyalizi ve preterminal böbrek yetmezliği olan çocuklarda E/A oranının azaldığını tespit etmekle birlikte, bu hastaların hiç birinde E/A oranı anormal olarak kabul edilen 1.0'ın altında değildi. Fakat transmitral Doppler akımı ve dolayısıyla E/A oranı, sol atrial basınç ve preload gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu durum hipervolemili ileri evre KBY hastaları için önemlidir. Bugün ise diyastolik fonksiyonları değerlendirmede daha güvenilir yöntem olan doku Doppler görüntüleme kullanıma girmiştir (13). Yapılan çalışmalar E/A'ya zıt olarak doku Doppler sonuçlarının yüke daha az bağımlı ve daha doğru diyastolik fonksiyon ölçümleri sağladığını göstermiştir (49,50). Bu çalışmalarda kronik diyaliz alan çocukların diyastolik fonksiyonu hafif ve orta derecedeki KBY olan veya postransplant hastalara göre önemli ölçüde bozulmuştur. Diyaliz hastalarında bozulmuş diyastolik fonksiyonlar anemi, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve SVH ile ilişkiliydi. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda diyastolik disfonksiyonun klinik önemi bilinmemektedir. Bu hastalarda anormal diyastolik fonksiyonun, sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişmesini gösterip göstermeyeceği ile ilgili prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

3.3.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon yaş, boy ve vücut ağırlığına göre sistolik veya diyastolik basıncın tekrarlayan ölçümlerde 95 persentilin üzerinde olmasıdır. Çocukluk yaş grubunun %7'sinde SDBY'nin primer nedenidir. Patogenez multifaktöriyeldir ve primer böbrek hastalığı, ekstraselüler sıvı volümünde artış, sodyum alımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, obezite, endotelial ilişkili faktör değişiklikleri, eritropoetin uygulanması ve artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunu içermektedir (6).

Hipertansiyon SVH ve disfonksiyonu, kardiyak yetmezlik ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür ve prediyaliz KBY'li çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir (6). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu prediyaliz KBY hastalarında hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde etkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada 2-17 yaş arası GFR'leri 75 ml/dk/1.73 m² ve altında olan 3834 hasta incelenmiştir. Hastaların %48'inde hipertansiyon tespit edilmiş, %41'inde sadece sistolik hipertansiyon, %28'inde sadece diyastolik hipertansiyon, %34'ünde ise hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon mevcuttur. Hipertansiyon etnik köken, obezite, yaş, GFR ve primer böbrek hastalığının tipi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca GFR'i 50-75 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda GFR'deki hızlı düşüşler ile hipertansiyon arasında ilişki tespit edilmiştir (51). Prospektif, randomize, 2 yıllık çok merkezli bir çalışmada 191 KBY'li çocuk hastada (2-18 yaş arası) hipertansiyon ve proteinürinin KBY'nin ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52). Bu çalışmada hipertansiyonlu hastalardaki kan basıncının sirkadien ritmi değişmiş ve AKBM uygulaması ile hipertansiyon prevalansının daha yüksek olabileceği bildirilmiştir.

Çocukluk yaş grubu için optimum kan basıncı seviyelerinin, KBY ve KVS hastalığının ilerlemesini geciktirdiği bilinmese de, yapılan çalışmalar kan basıncının etkin olarak düşürülmesi ve olası renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonunun inhibe edilmesinin haklılığını göstermektedir (6). Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyonun olası sonuçları Tablo 4'de verilmiştir (19).

Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyonun Sonuçları

<ul style="list-style-type: none">▪ Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemiye bağlı olarak KBY'nin gidişatında bozulma▪ Damar duvar kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi▪ Aterosklerotik damar hastalıkları▪ Elastik arterlerin kompliyansında değişme▪ Endotel hücre disfonksiyonu▪ Sol ventrikül hipertrofisi▪ Sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik, diyastolik)▪ Konjestif kalp yetersizliği

3.3.3. Anemi

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin primer sebebi eritropoetin eksikliğidir (6). Glomeruler filtrasyon hızının 35 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile

eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Erişkin KBY olan hastalarda anemi artmış kardiyak debiye neden olur ve SVH, sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliği için risk faktörüdür (16,53). Klinik uygulamada GFR 60 ml/dk/1.73 m² altında olan hastalarda aneminin araştırılması ve evre-5 KBY'li çocuk ve erişkinde hemoglobinin 11-12 g/dl arasında tutulması tavsiye edilmektedir (6).

Çocukluk yaş grubundaki araştırmalar prediyaliz KBY'li hastalarda anemi prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (6). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubunun verilerine göre başlangıç anında GFR 75 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan 4186 hastanın %46'sında hemoglobin değeri 11 g/dl'nin altında bulunmuştur (51). Amerika ulusal veri bankasının kayıtlarına göre evre-5 KBY'li tüm çocuklarda (0-19 yaş) kronik diyalizin başlangıcında ortalama hemoglobin değeri 9,1 gr/dl'dir (6). Bu çocukların sadece %37'si diyaliz tedavisi öncesinde eritropoetin kullanmıştır. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu, evre-5 KBY'li çocuklarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (54). Bu çalışmada 0-17 yaş arası 1942 pediatrik hastanın %67'sinde anemi tespit edilmiş ve aneminin mortaliteyi %52 artırdığı gösterilmiştir. Anemili hastalarda major ölüm sebebi kardiyopulmoner hastalıktır ve bu da ölümlerin %22'sinden sorumludur. Sonuç olarak prediyaliz KBY'li çocuklarda da anemi tedavisinin evre-5 KBY'ndeki gibi optimal şekilde yapılması önerilmektedir.

3.3.4. Dislipidemi

Dislipidemi geleneksel bir risk faktörü olup erişkin KBY olan hastalarda yüksek prevalans göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında hiperlipidemi ile ilgili ilk bulgu genellikle hipertrigliseridemidir. Hastaların %40-50'sinde trigliserid düzeyi 200 mg/dl'den yüksek, %20-30'unda total kolesterol düzeyi 240 mg/dl, LDL kolesterol (LDL-K) düzeyi 130 mg/dl'nin üzerindedir (55).

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda dislipidemi ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Bununla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, HDL kolesterol (HDL-K), LDL-K ve trigliserid değerlerindeki anormalliklerin erken aterosklerotik lezyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (56,57). Lipid düzeyleri yaş, cins ve pubertal duruma göre değişmektedir. Bu nedenle çocuklarda dislipidemiyin tanımı yayınlanan verilere göre yapılmalıdır. Evre-5 KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı yüksektir. Bununla ilgili yayınlanan prevalans oranları hiperkolesterolemi için

%14-71, yüksek LDL-K düzeyi için %29-87, düşük HDL-K düzeyi için %19-84 arasındadır (6,13). Evre-5 KBY'li çocuklarda hipertrigliseridemi tanımı için ortak bir fikir birliği yoktur. Bir çok çalışma kontroller ile kıyaslandığında ortalama değerleri yüksek bulunmuştur (13). Chavers ve arkadaşlarının (58) yaptığı bir çalışmada transplantasyon öncesi 54 çocuk hastadan 29'unda (%54) trigliserid seviyeleri 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur.

Prediyaliz KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Querfeld ve arkadaşları (59), lipoprotein-a ve apoprotein-a düzeylerini KBY'li çocuk, adolesan ve genç erişkinde araştırmıştır. Lipoprotein-a kolesterolden zengin ve primer olarak LDL-K kolesterol ve apoprotein-a içermektedir. KBY'li hastalarda hipertrigliserideminin yanı sıra artmış plazma lipoprotein-a düzeyi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (55). Querfeld ve arkadaşlarının (59) çalışmasında diyaliz tedavisi almayan ve GFR 70 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan 20 hasta alınmış ve bu hastaların %40'ında lipoprotein-a düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubuyla kıyaslandığında KBY'li hastaların ortalama trigliserid, VLDL kolesterol (VLDL-K) ve total kolesterol düzeyleri yüksek, HDL-K'nin düşük olduğu bulunmuştur. Berger ve arkadaşları (60), 4-18 yaş arası prediyaliz KBY'li 21 hastanın %12'sinde artmış kolesterol, %27'sinde artmış trigliserid, %43'ünde anormal bir lipid değeri olduğunu bildirmiştir. Klinik uygulamada evre-5 KBY olan adolesanlarda dislipideminin araştırılması ve tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (13).

3.3.5. Hiperhomosisteinemi

Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonu için önemli bir belirleyicidir ve azalan böbrek rezervi ile homosistein düzeyleri arasında yakın bir ilişki vardır. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda homosistein düzeyleri normal şahıslara oranla en az 3-4 kat artmakta normal populasyonda %5-7 olan hiperhomosisteinemi prevalansı %85-90'a ulaşmaktadır (61).

Kronik böbrek yetmezliği olan erişkinlerde yapılan çalışmalar artmış homosistein düzeyinin KVS mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (62,63). Plazma homosistein konsantrasyonu ile kreatinin düzeyi arasında pozitif, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon mevcuttur (61).

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda hiperhomosisteinemi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi üremik çocuklarda da homosistein

düzeylerinin yaşla paralel olarak arttığı bilinmektedir (64). Erişkinlerdekine benzer şekilde üremik çocuk hastalarda da hiperhomosisteinemi geliştiği, bunun son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden önce ortaya çıktığı ve renal transplantasyon yapıldıktan sonraki dönemlerde de sebat ettiği gösterilmiştir (64,65). Çocukluk yaş grubunda konservatif tedavi ile izlenen prediyaliz dönemdeki hastaları, hemodiyaliz hastalarını ve renal transplantasyon hastalarını kapsayan bir çalışmada tüm gruplarda plazma homosistein düzeyleri aynı yaştaki sağlıklı çocuklara oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (64).

Üremide homosisteinin remetilasyonu veya folik asid, piridoksin ve vitamin B₁₂ eksiklikleri plazma homosistein düzeylerinde kısmi bir yükseklığe neden olsa da, bu vitaminlerin normal düzeylerde olduğu üremik hastalarda da hiperhomosisteinemi görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda homosistein konsantrasyonunu düşürmek için folat, piridoksin ve vitamin B₁₂ tedavileri denenmiş ve sadece folatın yararlı olduğu gösterilmiştir. Üremik çocuk hastalarda folat tedavisi ile homosistein düzeylerinde düşüş elde edilebildiği halde hiperhomosisteinemi tedavisinde kullanılacak optimum folat dozu tam olarak belirlenememiştir (61).

3.3.6. Hiperparatiroidizm

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizme sıklıkla rastlanılmaktadır. Paratiroid hormon tüm dokularda intraselüler kalsiyum içeriğini artırır ve hücrelerden kalsiyum atılımını sağlayan mekanizmalar bozulur (66,67). Bu durum invitro olarak kardiyak miyozitlerin kontraksiyon gücünü artırırken ömrünü azaltır. Paratiroid hormon bağımlı kalsiyumun hücre içine sürekli girişi, mitokondrial oksidasyon ve ATP üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüksek kalsiyum ve düşük ATP sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür.

Hiperparatiroidizmin, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar veya vitamin D ile tedavisi yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olacak hiperkalsemi ve artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ile sonuçlanır (2). Kalsifikasyonun en önemlisi de koroner arterlerde oluşmaktadır. Oh ve arkadaşları (68), çocukluk çağında SDBY tanısı almış 39 genç erişkin hastada yaptıkları çalışmada %92 oranında koroner arterlerde kalsifikasyon tespit etmişlerdir. Vasküler kalsifikasyon kümülatif serum kalsiyumu, kalsiyum-fosfor çarpımı, paratiroid hormon, C-reaktif protein (CRP) ve homosistein ile korele iken KİMK ile korele değildi. Mitsnefes ve arkadaşları (10), prediyaliz ve SDBY hastalarında yaptıkları çalışmada anormal kalsiyum-fosfor metabolizmasının artmış KİMK ve vasküler

disfonksiyonla korele olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak KBY olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür (2).

3.3.7. C-reaktif Protein

Bir akut faz reaktanı olan CRP seviyesi inflamasyon ve doku hasarının varlığını göstermektedir. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli bir etken olduğu bilinmektedir (69). Yükselmiş serum CRP sistemik inflamasyonun bir belirteci olup, KBY olan hastalarda kardiyak morbidite ve kardiyak ölümlerin güçlü bir göstergesidir (70,71).

CRP ölçümü için kullanılan mevcut yöntemlerin saptama sınırı 3-5 mg/L iken yeni geliştirilen yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleri 0,007 mg/L'ye kadar CRP düzeylerini saptayabilme olanağı sağlamaktadır. Böylece kronik, hafif inflamasyon varlığının tespiti mümkün olmaktadır (69).

Çocuklarda kronik inflamasyon prevalansı ve klinik sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklardan (prediyaliz ve diyaliz) ilk elde edilen bilgilere göre yaklaşık %40'ında CRP seviyesi 1 mg/L'nin (ortalama 4 mg/L) üzerindedir. Ve bu değer erişkin KVS hastalığı için orta derecede risk faktörüne eşdeğerdedir (70).

3.3.8. Diğer Risk Faktörleri

Albuminin antioksidan özelliği nedeniyle ve düşük albumin düzeyi olanların artmış oksidatif stres nedeniyle ateroskleroza yatkınlığı fazladır. İnflamasyon varlığında serum albumin düzeyi belirgin şekilde baskılanmaktadır. Bu da artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastaların daha düşük serum albumin düzeyine sahip olacağını düşündürmektedir. Serum albumin düzeyi özellikle SDBY hastalarında sağ kalımın önemli bir göstergesidir (72).

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların %50'den fazlasında glukoz intoleransı görülmektedir. Glukoz intoleransı ve insülin rezistansının derecesi kan üre seviyesi ile doğrudan ilişkilidir (66). Transplantasyon öncesi çocuklarda yapılan araştırmalar, anormal glukoz tolerans testinin varlığını göstermiştir (73). Son zamanlarda prediyaliz KBY'li çocuklarda yapılmış bir çalışmada hiperinsülinemi ve yükselmiş tümör nekrozis faktör-alfa birlikteliğinin kardiyovasküler riski artırdığı bildirilmiştir (74).

Asimetrik dimetil arginin (ADMA) endojen nitrik oksit sentez inhibitörü ve oksidatif stresin belirteci olup, yüksek ADMA düzeyinin diyaliz hastalarında kardiyovasküler olay riskini %34, ölüm riskini %52 artırdığı gösterilmiştir (75). Adipokinler (leptin ve adinopektin) yağ dokusunda üretilir ve lipid ve glukoz metabolizmasının regülasyonu ile ilişkilidir. Anormal adipokin seviyeleri ile insülin rezistansı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur ve KBY olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olduğu bildirilmiştir (76).

Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda KVS hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık %14'ünden aritmiler sorumludur. Prediyaliz KBY olan çocuklarda aritmi prevalansı ile ilgili benzer bilgi bulunmamaktadır (6). Kronik böbrek yetmezliği ve SDBY olan çocuklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditesini artıran potansiyel neden düzeltilmiş QT (QTc)'i uzatan aritmilerin gelişmesidir (1). Ancak KBY ve SDBY'li çocuklarda uzamış QTc hakkında çok az bilgi vardır (1,6). Ülkemizden yapılan bir çalışmada KBY olan çocuklarda uzamış QTc insidansı yüksek bulunmuştur (77).

3.4. Karotid Arter İntima Media Kalınlığı

Aterosklerozun klinik belirti ve bulgularının saptanabilmesi için lezyonların orta ya da ileri evre olmaları gerekmektedir. Erken evrelerde aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki eş zamanlı dilatasyon sonucu lümen çapını azaltmadan ilerleyebilmektedir. Erken dönemdeki bu değişiklikler iki boyutlu B-mod ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Karotid arter intima media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (8,78). Pignoli ve arkadaşları (78), ultrasonografik ve histolojik ölçümlerin uyumluluğunu aterosklerotik ve sağlıklı karotid arterlerinde göstermişlerdir. Ölçümlerde daha sabit ve tekrarlanabilir olduğu için karotidin arka duvarı kullanılmıştır. Ateroskleroz karotid arterinde genellikle bifurkasyondan başlar ve proksimal olarak arteria karotid komminise doğru ilerler. İnternal karotid arterde daha ziyade fokal plak oluşumu görülmekte iken, karotid komministe kalınlaşma diffüz olmakta, bu nedenle ölçümlerde karotid komminis tercih edilmektedir (79).

Ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme gösterir, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu vermektedir (80). Çocukluk ve adölesan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilmesi risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken

değişiklikler KİMK'nın artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (81).

Karotid arter intima media kalınlığının ultrasonografi ile görüntülenmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. Karotid arter intima media kalınlığının artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, mediannın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyonda gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken ilk bulgudur (82,83). Sağlıklı erişkinlerde normal KİMK 0.25-1,0 mm olarak kabul edilmektedir. Karotid arter intima media kalınlığı yaş ile ilişkilidir ve yılda 0.01-0.02 mm artış gösterir (8).

Karotid arter intima media kalınlığı, değişik kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalıklarda artmıştır ve kardiyak infarktüs ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (8). Erişkin SDBY hastalarında yapılan çalışmalar KİMK ile vasküler hasarın ilişkisini göstermiştir (84,85). London ve arkadaşları (84), 70 SDBY'li hastada KİMK'nın posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Zoccali ve arkadaşları (85), 138 SDBY'li hastada yaş, serum CRP düzeyi, plazma homosistein düzeyi, diyaliz süresi ve kan basıncının KİMK'nı etkileyen bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir.

Değişik hasta gruplarında yapılan çocukluk çağı çalışmalarda subklinik ateroskleroz ile KİMK arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir (86,87). Primer hipertansiyon tanısı ile takip edilen 10-18 yaş arası 28 hastada yapılan bir çalışmada KİMK'nın kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir (88). Son zamanlarda SDBY'li ve az sayıdaki prediyaliz KBY'li çocuklarda yapılan kesitsel çalışmalar KİMK'nın subklinik ateroskleroz tespitinde önemini ortaya koymaktadır ve erken dönemde vasküler hasarın saptanması mümkün olabilmektedir (3,4,68,10,89). Oh ve arkadaşları (68), çocukluk çağında tanı alan 39 SDBY hastasında KİMK'nın kontrollere göre artmış olduğunu ve kümülatif kalsiyum düzeyi ve diyaliz süresinin KİMK için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Mitsnefes ve arkadaşları (89), transplantasyon yapılan 31 hastada KİMK'nın kontrol grubuna göre artmış olduğunu ve yüksek sistolik kan basıncı ile KİMK'nın ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir pediatrik çalışmada 44 prediyaliz (evre 2-4) ve 16 SDBY hastasında KİMK sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve artmış kalsiyum-fosfor çarpımının KİMK'nda belirleyici rol oynadığı

bildirilmiştir (10). Poyrazoğlu ve arkadaşları (4), 34 SDBY hastasında KİMİK ile SVKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı arasında anlamlı pozitif ilişki tespit etmişler, SVKİ'nin KİMİK için bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada Saygılı ve arkadaşları (3), SDBY olan çocuklarda KİMİK'nin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından, 1 yıl ve daha uzun süreli takip edilen KBY'li 32 çocuk ile uygun yaş ve cinsiyetteki 20 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta grubu diyaliz tedavisi almayan ve GFR 15-89 ml/dk/1.73 m² olan çocuklardan oluşturuldu. Primer miyokardiyal, yapısal ve konjenital kalp hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı.

Tüm vakaların antropometrik ölçümleri alındı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ağırlık ölçümleri, NAN marka mekanik tartı cihazında yapılarak kilogram cinsinden kaydedildi. Boyları, standart tipte stabil boy ölçüm cihazı ile ayakta dik pozisyonda ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Vakaların vücut kitle indeksi (VKİ); Ağırlık (kg) / Boy (m)² formülü ile hesaplanarak kaydedildi. Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık dinlenme sonrası yatar pozisyonda, uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı.

Vakalardan 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar düz tüplere konulup santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve hemen çalışıldı. Biyokimyasal analiz SÜMTF Merkez Biyokimya laboratuvarında, hemogram analizi SÜMTF Hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Vitamin B₁₂, folik asit ve PTH Immulite 2000 otoanalizöründe, DPC firmasına ait ticari kit kullanılarak Immunometric Assay metoduyla çalışıldı. Serum üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, açlık kan şekeri, hs-CRP, albumin, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, lipoprotein-a düzeyleri Beckman Coulter Synchron LX System'lerinde çalışıldı. Serum LDL-K düzeyleri ise $TK = LDL-K + HDL-K + TG / 5$ formülüyle hesaplandı. Serum homosistein düzeyi High Performance Liquid Chromatography metodu ile çalışıldı.

Vakaların ekokardiyografi ve KİMK ölçümü hastanemiz Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler Philips Sonos 5500 marka renkli Doppler cihazı kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül kitlesi (SVK)'nin hesaplanması için kullanılan parametreler M-mod ekokardiyografi yöntemi ile ölçüldü. Vakaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonları doku Doppler inceleme ile değerlendirildi. Doku Doppler parametreleri, mitral annuler velositelerin apikal dört boşluktan ölçülmesi ile elde edildi. Lateral ve septal mitral annuler erken diyastolik dalga hızı (E'), lateral ve septal mitral annuler geç diyastolik dalga hızı

(A') ölçümleri yapıldı ve E' / A' oranı hesaplandı. Her bir doku Doppler parametresi için 3 ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alınarak kaydedildi.

Sol ventrikül kitlesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (90).

$$\text{Sol ventrikül kitlesi} = [0.8 \{1.04(x-y)\}] + 0.6$$

$$x = (IVSDd + LVDd + LVDç)^3$$

$$y = (LVDç)^3$$

IVSD= İnterventriküler septum diyastol kalınlığı

LVD= Sol ventrikül diyastol arka duvar kalınlığı

LVD= Sol ventrikül diyastol sonu çapı

Sol ventrikül kitlesinin, boyun metre cinsinden 2.7 üssü alınıp boya bölünmesiyle SVKİ hesaplandı ve birimi $\text{g/m}^{2.7}$ olarak ifade edildi. Sol ventrikül hipertrofisi; Sol ventrikül kitle indeksi $> 38 \text{ g/m}^{2.7}$ olan vakalarda tanımlandı (91).

Karotid arter intima media kalınlığı ölçümü Philips Sonos 5500 marka renkli Doppler cihazında 7.5 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı. Ölçümler olgu yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken yapıldı. Ana karotid arka duvar kalınlığı karotid bulbusunun 10 mm alt kısmından görüntüler alınarak elde edildi, iki ekojenik çizgi saptandı. Dış çizgi medial adventisyanın, iç çizgi ise luminal intimanın sınırı kabul edildi. İki paralel çizgi arasındaki uzaklık ise intimal medial kalınlığı gösteriyordu. Her olguda 3 ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı.

Kreatinin klirensi Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı (92);

$$\text{Kreatinin Klirensi} = k \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$$

$$k = 2-12 \text{ yaş çocuklarda } 0.55$$

$$k = 13 \text{ yaş üzeri kızlarda } 0.55$$

$$k = 13 \text{ yaş üzeri erkeklerde } 0.7$$

İstatistiki analiz; SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı sonuçları; ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında *student t* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Parametrelerin birbiri ile ilişkisini incelemeye *Pearson korelasyon katsayısı* kullanıldı. Tüm sonuçlar için *p* değeri 0.05'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 32 hastadan 21'i erkek, 11'i kız, ortalama yaş 9.85 ± 4.41 yıldır. Kontrol grubunda 12 erkek, 8 kız, ortalama yaş 10.35 ± 2.41 yıl olup hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hastaların ortalama KBY süresi 2.57 ± 1.41 yıl olup hasta ve kontrol grubu arasında VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 5. Vakaların yaş, cinsiyet, takip süresi, vücut kitle indeksi ve kan basıncı dağılımları

Parametreler	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	$9.85 \pm 4.41^*$	$10.35 \pm 2.41^*$	>0.05
Erkek/Kız sayısı	21 / 11	12 / 8	>0.05
Takip Süresi (yıl)	$2.57 \pm 1.41^*$	-	
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	$16.52 \pm 2.32^*$	$17.96 \pm 3.35^*$	>0.05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	$103.75 \pm 16.94^*$	$101.50 \pm 12.47^*$	>0.05
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	$68.44 \pm 12.40^*$	$65.50 \pm 10.11^*$	>0.05

**Ortalama±Standart sapma*

Hastalarımızın KBY sebepleri Tablo 6'da gösterilmiş olup en sık neden olarak reflü nefropatisi tespit edilmiştir.

Tablo 6. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda primer hastalık sebepleri

Hastalık	Sayı (n=32)
Vezikoüreteral Reflü	14
Obstrüktif Üropati	6
Konjenital Displazi / Hipoplazi	3
Kronik Glomerulonefrit	2
Ailevi Hipomagnezemi Hiperkalsiüri Nefrokalsinozis	2
Amiloidoz	1
Sistinozis	1
Juvenil Nefronofitizi	1
Hemolitik Üremik Sendrom	1
Bilinmeyen	1

Hastaların ortalama kreatinin düzeyi 2.47 ± 1.17 mg/dl, ortalama GFR değeri 36.97 ± 22.48 ml/dk/1.73 m², ortalama hemoglobin düzeyi 11.27 ± 2.06 g/dl bulunmuştur. Ortalama GFR, serum albumin ve kan hemoglobin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p < 0.05$). Hasta grubunun serum glukoz ve hs-CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun glomeruler filtrasyon hızı, hemoglobin ve bazı biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	p
Üre (mg/dl)	$110.47 \pm 61.4^*$	$25.55 \pm 2.94^*$	<0.05
Kreatinin (mg/dl)	$2.47 \pm 1.17^*$	$0.53 \pm 0.11^*$	<0.05
GFR ^a (ml/dk/1.73 m ²)	$36.97 \pm 22.48^*$	$124.14 \pm 27.77^*$	<0.05
Hemoglobin (g/dl)	$11.27 \pm 2.06^*$	$12.86 \pm 1.22^*$	<0.05
Glukoz (mg/dl)	$89.41 \pm 10.89^*$	$89.05 \pm 9.60^*$	>0.05
Albumin (g/dl)	$4.00 \pm 0.43^*$	$4.41 \pm 0.31^*$	<0.05
hs-CRP ^b (mg/L)	$4.55 \pm 4.38^*$	$3.90 \pm 1.15^*$	>0.05

*Ortalama±Standart sapma, ^aGlomeruler filtrasyon hızı, ^bYüksek duyarlılık C-reaktif protein

Hasta grubunda ortalama serum fosfor, PTH ve kalsiyum-fosfor çarpım sonucu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilirken ($p < 0.05$), ortalama serum kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun kalsiyum, fosfor ve parat hormon değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	p
Kalsiyum (mg/dl)	$9.38 \pm 0.53^*$	$9.56 \pm 0.40^*$	>0.05
Fosfor (mg/dl)	$5.19 \pm 0.73^*$	$4.61 \pm 0.77^*$	<0.05
Kalsiyum x Fosfor (mg ² /dl ²)	$48.54 \pm 6.66^*$	$44.04 \pm 7.73^*$	<0.05
Parat hormon (pg/ml)	$414.28 \pm 396.25^*$	$37.19 \pm 30.58^*$	<0.05

*Ortalama±Standart sapma

Hasta grubunda ortalama serum trigliserid ve lipoprotein-a değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama total kolesterol, LDL-K, HDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun kan lipid düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	p
Kolesterol (mg/dl)	149.56±30.45*	142.60±20.57*	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	143.22±81.39*	70.65±33.22*	<0.05
LDL-K ^a (mg/dl)	71.45±24.03*	80.54±23.70*	>0.05
HDL-K ^b (mg/dl)	50.38±12.68*	48.45±12.45*	>0.05
Lipoprotein-a (mg/dl)	16.88±15.18*	9.22±7.95*	<0.05

*Ortalama±Standart sapma, ^aLDL-Kolesterol, ^bHDL-Kolesterol

Hasta grubunda ortalama serum homosistein değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama vitamin B₁₂ ve folik asid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asid değerleri

Parametreler	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	p
Homosistein (µmol/L)	15.57±6.05*	8.26±2.71*	<0.05
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	430.56±246.51*	323.10±176.11*	>0.05
Folik asid (ng/ml)	9.11±5.50*	9.12±3.51*	>0.05

*Ortalama±Standart sapma

Hasta grubunda KİMK ve SVKİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Hastaların %31'inde SVH saptanmıştır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde hasta grubunda lateral E'/A' ve septal E'/A' oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit

edildi ($p < 0.05$). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Hasta grubunda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Sol ventrikül kitle indeksi ile serum fosfor ve PTH düzeyi arasında pozitif, hemoglobin düzeyi ve GFR arasında negatif korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

Karotid arter intima media kalınlığı ile GFR, hemoglobin, albumin, fosfor, Ca x P, PTH, trigliserid, homosistein, lipoprotein-a arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 11. Vakaların karotid arter intima media kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi ve doku Doppler ekokardiyografi değerleri

Parametreler	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	p
KİMK ^a (cm)	0.032 ± 0.03*	0.030 ± 0.03*	<0.05
SVKİ ^b (g / m ^{2.7})	37.82 ± 15.14*	29.27 ± 5.43*	<0.05
SVH ^c	10 (%31)	-	
E' lateral (cm/s)	14.72 ± 3.46*	17.76 ± 2.08*	<0.05
A' lateral (cm/s)	8.56 ± 2.29*	7.04 ± 0.82*	<0.05
E' septal (cm/s)	12.81 ± 3.50*	13.98 ± 0.93*	<0.05
A' septal (cm/s)	8.22 ± 2.04*	6.49 ± 0.54*	<0.05
E' / A' lateral	1.81 ± 0.39*	2.62 ± 0.32*	<0.05
E' / A' septal	1.59 ± 0.38*	2.15 ± 0.23*	<0.05

*Ortalama±Standart sapma, ^aKarotid arter intima media kalınlığı, ^bSol ventrikül kitle indeksi,

^cSol ventrikül hipertrofisi

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Erişkin KBY ve SDBY olan hastalarda yapılan araştırmalar, en önemli mortalite ve morbidite nedeninin KVS hastalıkları olduğunu göstermiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan erişkinlerde KVS komplikasyonları açısından iki önemli risk faktörü aterosklerotik koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörleri yanında üreminin kendisi ile ilişkili risk faktörleride etkili olmaktadır. Normal populasyon ile karşılaştırıldığında üremik hastalarda diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin artmış olduğu bilinmektedir. Genellikle erişkinlerde diyabet ve yaygın aterosklerozun komplikasyonu sonucu SDBY gelişmektedir (1,2).

Son yıllarda renal replasman tedavilerindeki gelişmeler KBY'li hastaların sağ kalımını ergenliğe kadar uzattığı için KVS hastalıklarının prevalansı, çocukluk ve erişkin dönemde giderek artmaktadır (1). Çocukluk çağında KBY tanısı almış SDBY'li erişkinlerde en sık ölüm sebebinin KVS hastalıkları olması, aterosklerotik sürecin hayatın erken dönemlerinde başladığını düşündürmektedir. Nitekim KBY olan çocuklarda yapılan kesitsel çalışmalar subklinik ateroskleroz varlığını ve KVS hastalıklarının mortalite için major risk faktörü olduğunu göstermektedir (3,4,10,68). Genel pediatrik yaş grubunda KVS hastalıklarına bağlı ölüm oranı %3'den azdır. Son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklardan diyaliz tedavisi alan hastaların %51'i, transplantasyon yapılanların %37'sinde ölüm sebebi KVS hastalıklarıdır (1).

Üremik hastalarda SVH en önemli yapısal bozukluklardan birisidir ve kronik basınç veya volüm yüküne karşı gelişen adaptif bir yanıttır. Başlangıçta faydalı bir cevap iken zamanla koroner perfüzyon bozulur ve miyozit ölümü gelişir (19). Son dönem böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda SVH kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve sıklıkla kronik hipertansiyona sekonder gelişmektedir. Postmortem çalışmalar SDBY olan hastaların %50'sinden fazlasında SVH olduğunu göstermiştir (6,32). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda SVH, böbrek yetmezliğinin hafif ve orta olduğu dönemde başlamaktadır ve böbrek fonksiyonları azaldıkça ilerleme gösterir (13). Mitsnefes ve arkadaşları (17), evre 2-4 (GFR 20-75 ml/dk/1.73 m²) KBY'li 25 çocukta (6-25 yaş) SVH'ni SVKİ'ne göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Evre-5 KBY olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 4-18 yaş arası 29 hasta diyaliz başlangıcında değerlendirilmiş, 20 hastada (%69) SVH ve 24 hastada (%83) anormal sol ventrikül geometrisi tespit edilmiştir (15). Evre 2-4

KBY'li 31 çocuğun 2 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada, başlangıçta %19 bulunan SVH oranı takip sonunda %39'a yükselmiştir (37). Çalışmamızda hasta grubunun SVKİ kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Literatüre uygun olarak hastalarımızın %31'inde SVH tespit edilmiştir.

Erişkin KBY olan hastalarda hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon sıklıkla mevcuttur. Sistolik disfonksiyon oldukça yüksek prevalansa sahip olup bu hastalarda erken kalp yetmezliği ve azalmış sağ kalımı gösterir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon prevalansı kronik diyaliz alan erişkinlerde yüksektir ve genellikle sistolik sol ventrikül disfonksiyonundan önce oluşmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda sıklıkla sol ventrikül sistolik fonksiyonlar korunurken, kardiyak fonksiyon anormalliğinin başlangıç bulgusu olan diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (13). Çok az sayıda çalışma KBY'li pediatrik hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu araştırmıştır. Goren ve arkadaşları (48), SDBY olan 25 çocuk hastada kontrol grubuna göre sol ventrikül relaksasyonunun (E/A oranı) bozulduğunu bildirmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan prediyaliz (GFR 5-70 ml/dk/1.73 m²) 20 çocukta yapılan bir çalışmada SVKİ'ndeki artışa ilaveten sol ventrikül diyastol sonu boyutunda ve arka duvar kalınlığında anormallik tespit edilmiştir (93). Johnstone ve arkadaşları (31), KBY olan çocuklardan prediyaliz 32 hasta ve kronik periton diyaliz tedavisi alan 10 hastanın E/A oranında kontrol grubuna göre azalma tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmalarda miyokard fonksiyonu klasik ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Klasik ekokardiyografi semikantitatif ve kısmen subjektif bir ölçümdür. Sol atrial basınç ve preload gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir ki bu durum volüm yükü çok değişken olan KBY'li hastaları değerlendirmede uygun değildir. Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede doku Doppler görüntüleme objektif ve kantitatif bir inceleme tekniği olup direkt olarak mekanik duvar fonksiyonunu göstermektedir. Doku Doppler görüntüleme klasik Doppler ekokardiyografiye göre mitral akım velositesi paternlerinden (restriktif veya bozulmuş relaksasyon) etkilenmeksizin sol ventrikül relaksasyon anormalliklerini göstermektedir. Ayrıca SVH olan hastalarda sol ventrikül relaksasyon bozukluklarını tespit etmede daha spesifiktir (13,94). Hayashi ve arkadaşları (94), erişkin KBY olan (prediyaliz) 40 hastada yaptıkları çalışmada sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede doku Doppler görüntülemenin klasik ekokardiyografiye göre daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Saygılı ve arkadaşları (95), SDBY olan 24 pediatrik hastada doku Doppler inceleme yapmışlar, lateral ve septal mitral annuler geç diyastolik dalga hızını (A') kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, lateral ve septal E' / A'

oranını da anlamlı düzeyde düşük tespit etmişlerdir. Çocukluk çağı evre 2-4 KBY'li 33 hasta ve SDBY olan 17 hastada yapılan bir çalışmada sol ventrikül diyastolik fonksiyonları doku Doppler inceleme ile araştırılmıştır (49). KBY ve kronik diyaliz alan çocuklarda septal mitral annuler peak velositeleri (Em) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmada diyaliz hastalarının daha kötü diyastolik fonksiyona sahip olduğu (KBY'ne göre daha düşük E' / A' oranı ve daha düşük Em) bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonları doku Doppler görüntüleme yapılarak araştırılmıştır. Kronik böbrek yetmezlikli çocukların septal ve lateral mitral annuler erken diyastolik dalga hızı (E') kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, septal ve lateral mitral annuler geç diyastolik dalga hızı (A') anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu (kontrol grubuna göre düşük E' / A' oranı) mevcuttu. Bu bulgu, sol ventrikül fonksiyon anormalliklerinin, KBY olan çocuklarda böbrek yetmezliğinin başlangıç evrelerinde gelişebildiğini desteklemektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyon anormalliği arasında ilişki mevcuttur (10,13). Mitsnefes ve arkadaşları (10), KBY'li prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan 60 çocuk hastada diyastolik disfonksiyon tespit etmiş ve bunun SVKİ ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buna karşı Atalay ve arkadaşları (96), prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan 39 çocuk hastada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile SVKİ arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Prediyaliz KBY olan çocuklarda yapılan başka bir çalışmada SVKİ ile diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (49). Çalışmamızda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (E'/A' oranı) ile SVKİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Kardiyovasküler hastalık açısından risk taşıyan bireylerde ateroskleroz çocukluk döneminden başlayarak sessiz bir ilerleme gösterir ve ileri yaşlarda klinik bulgu vermektedir (80). Erişkinlerde KİMK, sistemik subklinik aterosklerozun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilmektedir (7). Değişik kardiyovasküler risk faktörleri bulunan gruplarda KİMK artmıştır ve kardiyak infarktüs yada inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (8). Son dönem böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda KİMK'nın kontrol grubuna göre arttığı ve karotid ateroskleroz varlığı bildirilmiştir (84,85). KİMK çocuklarda değişik hasta gruplarında araştırılmış ve primer hipertansiyon, obezite ve diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre artmış olduğu bildirilmiştir (86-88). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda yapılan kesitsel çalışmalar subklinik ateroskleroz varlığını göstermiştir (3,4,10,68). Saygılı ve arkadaşları (3), SDBY olan 22 pediatrik

hastada KİMK'nın kontrollere göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Mitsnefes ve arkadaşları (89), 6-21 yaş arası 31 transplant hastasında KİMK'nın artmış olduğunu bildirmiştir. Çocukluk çağı KBY (evre 2-4) olan 44 hastada yapılan başka bir çalışmada KİMK'nın kontrol grubuna göre artmış olduğu tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda hasta grubunun ortalama KİMK kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatüre uygun olarak erken dönem KBY'li çocuklarda subklinik ateroskleroz varlığını desteklemektedir.

Aterosklerotik süreç arterlerin elastikiyetinde azalma, damar duvarında kalınlaşma ile kalpte artmış iş yüküne sebep olur ve sonuçta SVH oluşumuna sebep olabilmektedir (13,25). Literatürde SDBY olan hastalarda KİMK ile SVKİ arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (4,84). London ve arkadaşları (84), erişkin SDBY olan hastalarda KİMK ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit etmiştir. Poyrazoğlu ve arkadaşları (4), SDBY olan çocuk ve genç erişkin hastalarda KİMK ve SVKİ arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmaların aksine Çivilibal ve arkadaşları (99), SDBY olan 39 pediatrik hastada KİMK ile SVKİ arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Mitsnefes ve arkadaşlarının (10), evre 2-4 KBY'li 44 çocukta yaptığı bir çalışmada SVKİ ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda KİMK ile SVKİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu durum hastalarımızın yaş ortalamasının daha küçük ve risk faktörlerine maruz kalma açısından takip süresinin kısa olması ile izah edilebilir.

Hipertansiyon, KBY olan hastalarda sıklıkla gözlenmektedir ve sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu için risk faktörüdür (6). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu verilerine göre hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde önemli derecede etkili ve bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir (51). Bu çalışmada KBY'li 3834 hasta kayıtları incelenmiş ve %48'inde hipertansiyon tespit edilmiştir. Erişkin KBY olan hastalarda hipertansiyon SVH gelişimi ile direkt ilişkilidir (46). Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda SVH ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (35,47). Matteuchi ve arkadaşlarının (36) KBY'li evre 2-4 156 çocukta yaptıkları çalışmada, SVH ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çocukluk çağı prediyaliz ve diyaliz hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada SVKİ ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (10). Çalışmamızda hasta grubunun ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durum hastaların

antihipertansif tedavi kullanmaları ve kan basınçlarının normal düzeylerde seyretmesine bağlı olabilir. Hasta grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı ile SVKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu hipertansiyonun erken dönem KBY olan çocuklarda SVH patogenezinde çok küçük bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak literatürde KBY'li hastalarda gece artan sistolik kan basınç değerleri ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olduğuna dair yayınlar dikkate alınır (37), bu konu ile ilgili erken dönem KBY olan çocuklarda uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipertansiyon ateroskleroz gelişimi için geleneksel risk faktörleri arasındadır. Diyaliz ve transplant hastalarında yapılan pediatrik çalışmalarda KİMK ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (4,89). Literatürde erken dönem KBY olan hastalarla ilgili veri sayısı çok azdır. Mitsnefes ve arkadaşları (10), evre 2-4 KBY'li 44 çocukta KİMK'nın kontrollere göre artmış olduğunu ve KİMK ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun KİMK ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Hipertansiyon sol ventrikül diyastolik disfonksiyon gelişimine sebep olabilmektedir. Diyaliz hastalarında volüm yükü diyastolik disfonksiyon gelişiminde önemli iken prediyaliz KBY'li hastalarda aşırı basınç yükü daha önemlidir (49). Hayashi ve arkadaşları (94), erişkin KBY'li hastalarda sistolik kan basıncı ile diyastolik disfonksiyon arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Çocukluk çağı evre 2-4 KBY olan 33 hastada yapılan bir çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyon varlığı tespit edilmiş ve diyastolik disfonksiyon ile kan basıncı arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (49). Çalışmamızda hasta grubunda sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anemi evrensel bir sorundur. Son dönem böbrek yetmezliği olan çocuk ve erişkinlerde hemoglobin düzeyinin 11-12 g/dl arasında tutulması tavsiye edilmektedir (6). Çocukluk çağında yapılan çalışmalarda, prediyaliz, diyaliz ve transplant hastalarında düşük hemoglobin düzeyi ile SVKİ arasında ilişki bulunmuştur (35-38). Mitsnefes ve arkadaşları (35), diyaliz tedavisi alan 64 hastada SVH oranını %75 olarak bulmuş ve SVH ile düşük hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Evre 2-4 KBY olan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, düşük hemoglobin düzeyi SVKİ'ni etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (36). Çalışmamızda KBY'li çocukların ortalama hemoglobin düzeyi 11,2 g/dl olup kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. SVKİ ile hemoglobin düzeyi arasında

anlamli düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir (p<0.05). Bu bulgu erken dönem KBY olan çocuklarda SVH gelişmesinde düşük hemoglobin düzeyinin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anemi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki diyaliz tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir (49,97). Gruppen ve arkadaşları (97), çocukluk çağında SDBY tanısı almış genç erişkinlerde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile uzun süreli anemi arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit etmiştir. Çocukluk çağı prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, kronik diyaliz hastalarında diyastolik fonksiyonların daha kötü ve düşük hemoglobin düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Erken dönem KBY (evre 2-4) olan çocuklarda yapılan başka bir çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (98). Çalışmamızda literatüre uygun olarak hemoglobin düzeyi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı arasında önemli bir ilişki mevcuttur ve SDBY olan erişkin hastalarda hiperlipideminin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir (1). Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda dislipideminin ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hasar ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar mevcut değildir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda dislipidemi ile ilgili ilk bulgu genellikle hipertrigliseridemi (55). Chavers ve arkadaşları (58), çocukluk çağı 54 hastanın %54'ünde transplantasyon öncesi bakılan trigliserid düzeyini 200 mg/dl'den yüksek bulmuştur. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hipertrigliserideminin yanı sıra artmış lipoprotein-a düzeyi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (55). Qerfeld ve arkadaşları (59), diyaliz tedavisi almayan 20 KBY'li hastada %40 oranında artmış lipoprotein-a düzeyi tespit etmiştir. Poyrazoğlu ve arkadaşlarının (4), SDBY olan 34 çocukta yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hasta grubunun serum lipoprotein-a ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Total kolesterol, LDL-K ve HDL-K açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Ateroskleroz gelişiminde patogenezi multifaktöriyeldir ve dislipideminin KBY olan hastalarda ateroskleroz gelişimine katkısı hususunda değişik sonuçlar bildirilmiştir (10,68,99,100). Çivilibal ve arkadaşları (99), kronik diyaliz tedavisi alan 39 çocuk ve adolesanda serum lipid düzeyleri ile KİMK arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir.

Ohkuma ve arkadaşları (100), erişkin periton diyaliz tedavisi alan 59 hastada lipoprotein-a ve LDL-K düzeyi ile KİMK arasında ilişki olduğunu, lipoprotein-a'nın KİMK'ni etkileyen bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlara zıt olarak Oh ve arkadaşlarının (68), SDBY olan genç erişkinlerde yaptığı çalışmada KİMK ile lipid düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Çocukluk çağı KBY ve transplant hastalarında yapılan çalışmalarda KİMK ve lipid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (10,89). Çalışmamızda KİMK ile serum lipid düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu erken dönem KBY olan çocuklarda dislipideminin ateroskleroz gelişiminde etkin bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

Erişkin KBY olan hastalarda artmış serum homosistein düzeyi KVS mortalitesi için bağımsız bir risk faktörüdür (62,63). Yapılan çalışmalar erişkin SDBY olan hastalarda hiperhomosisteinemi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermiştir (68,85,100). Çocukluk çağı KBY olan hastalarda yapılan çalışmalar artmış serum homosistein düzeyleri bildirilmiştir (4,64,65,99). Çalışmamızda da hasta grubunun serum homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Oh ve arkadaşları (68), SDBY olan 39 genç erişkinde plazma homosistein düzeyinin KİMK'ni etkileyen bağımsız bir değişken olduğunu bildirmiştir. Çivilibal ve arkadaşları (99), SDBY olan çocuklarda yaptıkları çalışmada homosistein düzeyi ile KİMK arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir. Bu çalışmalara zıt olarak Preston ve arkadaşları (101), erişkin KBY (prediyaliz) olan 114 hastada yaptıkları çalışmada KİMK ile homosistein düzeyi arasında anlamlı korelasyon tespit etmemiştir. Poyrazoğlu ve arkadaşları (4), SDBY olan çocuklarda KİMK ile homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Çalışmamızda KİMK ile serum homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve sekonder hiperparatiroidizm üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri arasında önemli bir yer tutar. Diyaliz hastalarında hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve hiperparatiroidizm kardiyovasküler mortalitenin bağımsız belirleyicileridir (102). Son dönem böbrek yetmezliği olan genç erişkinlerde KİMK ile kümülatif serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile kümülatif kalsiyum-fosfor çarpımı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (68). Mitsnefes ve arkadaşları (10), prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan çocuklarda yaptığı çalışmada, SVKİ ile serum fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı ve PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Ayrıca prediyaliz KBY olan hastalarda KİMK ile serum fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı ve SVKİ arasında pozitif

korelasyon olduğu bildirilmiştir. Evre 2-4 KBY'li çocukların iki yıl takip edildiği bir çalışmada, SVH tespit edilen hastalarda ortalama PTH düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (37). Saygılı ve arkadaşları (3), SDBY olan çocuklarda KİMK ile serum fosfor ve PTH arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Matteuchi ve arkadaşları (36), erken dönem KBY olan 156 çocukta SVKİ ile GFR arasında negatif, serum fosfat düzeyi ile pozitif korelasyon tespit etmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda serum fosfor, PTH ve kalsiyum-fosfor çarpımı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatüre uygun olarak SVKİ ile serum fosfor ve PTH düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. SVKİ ile GFR arasında ise negatif korelasyon mevcuttu. Karotid arter intima media kalınlığı ile serum fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı ve PTH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bulgularımız erken dönem KBY olan çocuklarda hiperfosfatemi ve hiperparatiroidizmin SVH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kronik inflamasyon ve malnütrisyon kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Serum CRP düzeyindeki artış ile KBY olan hastalardaki mortalite ve morbidite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (70,71). Malnütrisyon tespitinde sıklıkla kullanılan parametre serum albumin düzeyidir. Erişkin SDBY olan hastalarda serum albumin düzeyi sağ kalım ile yakından ilişkilidir (72). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda kronik inflamasyonla ilgili veri sayısı çok azdır. Oh ve arkadaşları (68), SDBY olan hastalarda KİMK ile serum albumin ve CRP arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Litwin ve arkadaşları (103), KBY ve diyaliz hastalarında KİMK ile serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon bulmuş, KİMK ile CRP arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Çivilibal ve arkadaşları (99), SDBY olan çocuklarda serum albumin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, CRP düzeyini ise anlamlı derecede yüksek tespit etmiştir. KİMK ile serum albumin ve CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hasta grubunun hs-CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hasta grubunun serum albumin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi. Hasta grubunda serum albumin düzeyi 2 hastada (%6) normal sınır olan 3.5 g/dl'nin altındaydı. Çalışmamızda KİMK ile serum albumin ve hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuçta; erken dönem (evre 2-4) KBY olan çocuklarda subklinik ateroskleroz varlığı, %31 oranında sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon

bozukluğu tespit edilmiştir. SVKİ ile serum fosfor ve PTH düzeyi arasında pozitif, hemogloblin düzeyi ve GFR arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliğinde üremi ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertrigliseridemi, hiperhomosisteinemi, anemi, artmış lipoprotein-a, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi hasta grubunda tespit edilmiş fakat bu parametrelerin KİMK ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonla ilişkisi tespit edilmemiştir. Yaş ve cinsiyetin ateroskleroz için risk faktörü olduğu düşünüldüğünde bu durum, muhtemelen hastaların yaş ortalamasının küçük olması, yaş ve cinsiyet açısından homojen dağılım göstermemesi ve takip süresinin kısa olması ile açıklanabilir. Her ne kadar KBY'li çocuklarda lipoprotein-a yüksekliği, hiperhomosisteinemi, kronik inflamasyon gibi üremi ilişkili bazı risk faktörlerinin tedavi stratejileri konusunda kesin bir görüş olmamakla birlikte erken dönem KBY'li hastalarda önlenebilir risk faktörlerinin optimal tedavi ve takibinin gerekliliğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Hasta grubunun sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen anlamlı fark tespit edilmedi.
2. Hasta grubunun kan hemoglobin düzeyi anlamlı derecede düşük tespit edildi.
3. Hasta grubunda serum fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı, PTH anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
4. Hasta grubunda serum albumin düzeyi anlamlı derecede düşük tespit edildi.
5. Hasta grubunun serum trigliserid ve lipoprotein-a düzeyleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
6. Hasta grubunda serum homosistein düzeyi anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
7. Hasta grubunun KİMK anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
8. Hasta grubunun SVKİ anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
9. Hasta grubunda %31 oranında SVH tespit edildi.
10. Hasta grubunda sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (düşük E'/A' oranı) tespit edildi.
11. Sol ventrikül kitle indeksi ile serum fosfor ve PTH düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
12. Sol ventrikül kitle indeksi ile hemoglobin düzeyi ve GFR arasında negatif korelasyon tespit edildi.
13. Karotid arter intima media kalınlığı ile hemoglobin, GFR, albumin, fosfor, PTH, trigliserid, lipoprotein-a, homosistein arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

7. ÖZET

Amaç : Erken dönem (evre 2-4) KBY olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin tespit edilmesi ve KİMK ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : Çalışmaya kliniğimizde 1 yıl ve daha uzun süreli takip edilen, diyaliz tedavisi almayan evre 2-4 KBY'li 32 hasta ve 20 sağlıklı kontrol alınmıştır. Vakaların serum üre, kreatinin, GFR, lipid profili, lipoprotein-a, homosistein, kalsiyum, fosfor, PTH, hemoglobin, glikoz, albumin, vitamin B₁₂, folik asid, CRP düzeyleri çalışıldı. Vakaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülerek kaydedildi. Ekokardiyografi ve doku Doppler inceleme ile SVKİ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları incelendi. SVH prevalansı tespit edildi. Subklinik ateroskleroza değerlendirmek için KİMK ölçümü yapıldı.

Bulgular : Hasta grubunda üremi ilişkili risk faktörlerinden serum trigliserid, homosistein, lipoprotein-a, fosfor, PTH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Hasta grubunun serum albumin ve hemoglobin düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. SVKİ ve KİMK hasta grubunda anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Hasta grubunda %31 oranında SVH mevcuttu. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde hasta grubunda daha düşük E'/A' oranı tespit edildi. Sol ventrikül kitle indeksi ile serum fosfor ve PTH arasında pozitif, hemoglobin ve GFR arasında negatif korelasyon mevcuttu.

Sonuç : Erken dönem KBY olan çocuklarda üremi ilişkili risk faktörlerinin varlığı, subklinik ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edildi. Sol ventrikül kitle indeksi ile serum fosfor ve PTH düzeyi arasında pozitif, hemoglobin düzeyi ve GFR arasında negatif korelasyon saptandı. Erken dönem KBY olan çocuklarda önlenabilir kardiyovasküler risk faktörlerinin optimal tedavi ve takibinin gerekliliğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler : kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler sistem, çocukluk çağı

8. SUMMARY

Cardiovascular Risk Factors in Children with Early Stage Chronic Renal Failure

Objective: Aims of this study were to investigate the relationship between carotid artery intima-media thickness (cIMT) and cardiovascular risk factors in children with early stage (stage 2-4) chronic renal failure (CRF).

Methods: Thirty two patients with stage 2-4 CRF who were not treated with dialysis and being followed up for at least 1 year and 20 healthy controls were included in our study. Serum lipid profiles, urea, creatinine, GFR, lipoprotein-a, homocysteine, calcium, phosphorus, PTH, hemoglobin, glucose, albumine, vitamine B₁₂, folic acid and CRP levels were obtained. Systolic and diastolic blood pressures of the cases were measured and recorded. Left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular diastolic functions were investigated by echocardiography and Doppler tissue imaging. Prevalence left ventricular hypertrophy (LVH) was obtained. cIMT was measured to evaluate subclinical atherosclerosis.

Results: While uremia related risk factors of serum triglyceride, homocysteine, lipoprotein-a, phosphorus and PTH levels were significantly higher, albumine and hemoglobin levels were lower in patients when compared with controls. LVMI and cIMT were found to be significantly higher in the patient group. LVH rate was 31% in patients. Decreased E'/A' rates were found in patients when left ventricular diastolic functions were evaluated. While serum phosphorus and PTH had positive correlation, hemoglobin and GFR had negative correlation with LVMI.

Conclusion: Children with early stage CRF had uremia related risk factors, subclinical atherosclerosis, LVH and left ventricular diastolic function disorder. While serum phosphorus and PTH had positive correlation, hemoglobin and GFR had negative correlation with LVMI. We think that children with early stage CRF who have preventable cardiovascular risk factors must be treated and followed up optimally.

Keywords: chronic renal failure, cardiovascular system, childhood

9. KAYNAKLAR

1. Fine RN, Whyte DA, Bodystun II. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P (eds). Pediatric Nephrology. 5th edition. Philadelphia USA Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1296-98.
2. Flynn JT. Cardiovascular disease in children with chronic renal failure. Growth Horm IGF Res 2006;16:84-90.
3. Saygili A, Barutcu O, Cengiz N, Tarhan N, Pourbagher A, Niron E et al. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. Transplant Proc 2002;34:2073-5.
4. Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Yikilmaz A, Narin N, Anarat R, Gunduz Z et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. Pediatr Nephrol 2007;22:109-16.
5. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. J Pediatr 2002;141:191-7.
6. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2004;11:319-27.
7. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991;11:1245-9.
8. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. Vasc Med 2004;9:46-54.
9. Ece A, Gürkan F, Kervancioğlu M, Kocamaz H, Güneş A, Atamer Y et al. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2006;21:545-52.
10. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. J Am Soc Nephrol 2005;16:2796-803.
11. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003;111:1416-21.
12. Türkiye' de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2006.
13. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2008;23:27-39.

14. Brenner RM, Wrone EM. The epidemic of cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:365-9.
15. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:849-53.
16. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
17. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 2003;107:864-8.
18. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001;16:318-23.
19. Semizel E, Çil E. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Kardiyak Tutulum. *Güncel Pediatri* 2004;2:32-8.
20. Swynghedauw B. Molecular mechanism of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-62.
21. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace* 1997;4:194-211.
22. Guerin AP, Adda H, London GM, Marchais SJ. Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urol Nephrol* 2004;56:279-88.
23. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost* 1997;78:247-55.
24. Milliner DS, Morgenstern BZ, Murphy M, Gonyea J, Sterioff S. Lipid levels following renal transplantation in pediatric recipients. *Transplant Proc* 1994;26:112-4.
25. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:305-9.
26. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
27. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2959-64.

28. Kerr PG, Guerin AP. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:683-7.
29. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1426-33.
30. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
31. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996;50:998-1006.
32. Litwin M, Grenda R, Prokurat S, Abuauba M, Latoszynska J, Jobs K et al. Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis-single-center study. *Pediatr Nephrol* 2001;16:996-1001.
33. Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Descheous E. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1171-8.
34. Mitsnefes MM, Barletta GM, Dresner IG, Chand DH, Geary D, Lin JJ et al. Severe cardiac hypertrophy and long-term dialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1167-70.
35. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SA, Khoury P, Meyer RA, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000;14:898-902.
36. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218-26.
37. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006;149:671-5.
38. El-Husseini AA, Sheashaa HA, Hassan NA, El-Demerdash FM, Sobh MA, Ghoneim MA. Echocardiographic changes and risk factors for left ventricular hypertrophy in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8:249-54.
39. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E et al. Canadian

- randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799-811.
40. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barré PE, Campbell P, Cartier P et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-35.
 41. Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, Specchia C, Messa P, Cannella G. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2002;40:728-36.
 42. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148-56.
 43. Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Couldthard MG. Cardiovascular abnormalities in end stage renal failure: the effect of anemia or uraemia? *Arch Dis Child* 1994;71:119-22.
 44. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987;32:900-7.
 45. Rostand SG, Drucke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-92.
 46. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7.
 47. Palcoux JB, Palcoux MC, Jonuan JP, Gourgand JM, Cassagnes J, Malpuech G. Echocardiographic patterns in infants and children with chronic renal failure. *J Pediatr Nephrol* 1982;3:311-4.
 48. Goren A, Glaser J, Drukker A. Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr Nephrol* 1993;7:725-8.
 49. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;65:1461-6.
 50. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al.

- Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:721-6.
51. Mitsnefes MM, Ho P-L, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003 ;14:2618-22.
 52. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children: European study group of nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. *Lancet* 1997;349:1117-23.
 53. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
 54. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1055-62.
 55. Değer SM, Reis KA. Hiperlipidemi ve Renal Hastalıklar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2006;15:181-5.
 56. Zieske AW, Malcom GR, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: The PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:213-37.
 57. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
 58. Chavers BM, Hardstedt M, Gillingham KJ: Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2003;18:565-9.
 59. Querfeld U, Lang M, Friedrich JB, Kohl B, Fiehn W, Schärer K. Lipoprotein (a) serum levels and apolipoprotein (a) phenotypes in children with chronic renal disease. *Pediatr Res* 1993;34:772-6.
 60. Berger M, James GP, Davis ER, Jasper PM, Brouhard BH, Travis LB et al. Hyperlipidemia in uremic children: Response to peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 1978;9:19-24.
 61. Bakkaloğlu SA. Homosistein ve Kronik Böbrek Yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2002;2:68-73.
 62. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease

- outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2554-8.
63. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41.
 64. Lilien M, Duran M, Hoeck KV, Poll-The BT, Schroder C. Hyperhomocysteinemia in children with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:366-8.
 65. Litwin M, Abuauba M, Wawer ZT, Grenda R, Kuryt T, Pietraszek E. Folate, vitamin B₁₂ and sulfur aminoacid levels in patients with renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001;16:127-32.
 66. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (Eds). Mosby, Philadelphia 2000;pp70:1-14.
 67. Massry S, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin in Nephrol* 1994;14:219-31.
 68. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100-5.
 69. Altekin E, Önvural B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bir Risk Faktörü Olarak C-Reaktif Proteinden Yararlanım. *T Klin J Med Sci* 2004;24:57-61.
 70. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol* 2005;20:714-20.
 71. Sylvestre LC, Fonseca KP, Stinghen AE, Pereira AM, Meneses RP, Pecoits-Filho R. The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:864-73.
 72. Demir M, Tonbul HZ. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MİA Sendromu). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;14:160-5.
 73. Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, Hataya H, Ishikura K et al. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10:67-73.
 74. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic

- kidney disease: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1751-6.
75. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:77-80.
 76. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894-900.
 77. Koçak G, Atalay S, Bakkaloglu S, Ekim M, Tutar HE, Imamoglu A. QT/corrected QT (QTc) intervals and QT/QTc dispersions in children with chronic renal failure. *Int J Cardiol* 1999;70:63-7.
 78. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
 79. Kronmal RA, Smith VE, O'Leary DH, Polak JF, Gardin JM, Manolio TA. Carotid artery measures are strongly associated with left ventricular mass in older adults (a report from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1996;77:628-33.
 80. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis...what does it mean? *Eur Heart J* 2002;23:1317-9.
 81. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694-703.
 82. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:526-30.
 83. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. 2002.p. 19-24.
 84. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-8.
 85. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. *Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients*. *J Hypertens* 2000;18:1207-13.
 86. Rabago Rodriguez R, Gomez-Diaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2599-602.

87. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008;197:448-56.
88. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40-4.
89. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004;110:97-101.
90. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
91. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
92. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
93. Lipshultz SE, Somers MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Jabs K, Rifai N. Serum cardiac troponin and subclinical cardiac status in pediatric chronic renal failure. *Pediatrics* 2003;112:79-86.
94. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:125-32.
95. Saygili A, Yildirim SV, Cengiz N, Uslu Y, Tokel K, Saatçi U. Assessment of left ventricular diastolic function by Doppler tissue imaging in children with end-stage renal disease. *Acta Paediatr* 2005;94:1055-9.
96. Atalay S, Ekim M, Tutar HE, Koçak G, Bakkaloğlu S, Tümer N. Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 2002;44:18-23.
97. Gruppen MP, Groothoff JW, Prins M, van der Wouw P, Offringa M, Bos WJ et al. Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2003;63:1058-65.

98. Mitsnefes M, Kimbal T, Kartal J, Kathman T, Mishra J, Devarajan P. Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1293-8.
99. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N et al. Traditional and “new” cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1021-9.
100. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:355-61.
101. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:856-62.
102. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
103. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1494-500.