

Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri

Cardiovascular risk factors in childhood chronic kidney disease

Ahmet Midhat Elmacı

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan çocuk ve erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar, mortalite ve morbiditenin başlıca sebebidir. Son zamanlarda elde edilen veriler çocuklarda, geleneksel ve üremi ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının artmış olduğunu göstermektedir. Bu derlemede, KBH olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri, mortalite ve morbidite üzerine güncel literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the principal cause of morbidity and mortality among child and adults with chronic renal disease. Recent data demonstrate a high incidence and prevalence of traditional and uremia related cardiovascular risk factors in children. This review summarizes the current literature on cardiovascular risk factors, mortality and morbidity in children with chronic kidney disease.

Key words: Child, chronic kidney disease, cardiovascular

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığında (KBH) en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır. Erişkin KBH olan hastalarda KVH'na bağlı mortalite genel popülasyondan 10-20 kat daha fazladır.¹ Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan erişkin erkeklerin %52'sinde, kadınların %49'unda KVH'ya bağlı ölüm görülmektedir.² Kronik böbrek hastalığında KVH sadece erişkin dönemde değil çocukluk çağından itibaren temellerinin atıldığı bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar SDBY olan çocuklardaki mortalite için KVH major risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{3,4} Son dönem böbrek yetmezliğinde KVH bağlı mortalite riski sağlıklı çocuklara göre 1000 kat daha fazladır.⁵ Genel çocukluk yaş grubunda KVH bağlı ölüm oranı %3'den azdır. Son dönem böbrek yetmezlikli çocuklardan diyaliz tedavisi alan hastaların %51'i, transplantasyon olanların %37'sinde ölüm sebebi KVH'dır.¹

Son dönem böbrek yetmezlikli erişkinlerde KVH açısından iki büyük risk faktörü aterosklerotik

koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH)'dir.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 KBH olan hastalardaki KVH ile bu risk faktörleri arasında önemli bir ilişki mevcuttur ve erken dönemde asemptomatik aterosklerotik lezyon olabileceği düşünülmektedir.^{2,5}

Erişkin KBH'da uzun zamandan beri KVH'yı özellikle de ateroskleroz, inme ve miyokard infarktüsü en sık ölüm nedeni olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde renal replasman tedavilerindeki gelişmelerle SDBY'de sağ kalımın uzaması geleneksel ve üremi ile ilişkili KVH risk faktörlerinin prevalansını bu hastalarda önemli ölçüde artırmıştır.² Tablo 1'de geleneksel ve üremiye bağlı risk faktörleri gösterilmiştir.

Son dönem böbrek yetmezlikli çocuk ve genç erişkinlerde kardiyak ölümlerin en sık sebepleri sı-

Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği Selçuklu, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Ahmet Midhat Elmacı,

Dr. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Konya, Türkiye Email: drmidhat@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 04.12.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

rası ile kardiyak arrest, aritmi ve kardiyomiyopati- dir. Erişkinlerde ise en sık koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği (KKY)'dir.⁶

Tablo 1. Geleneksel ve KBH ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel	KBH ile ilişkili
Yaş	Düşük GFR düzeyi
Cins	Proteinüri
İrk	Hiperparatiroidizm
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek LDL kolesterol	Hipertrigliseridemi
Düşük HDL 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

Epidemioloji

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tüm ölümlerin %35 ila %50'sinin nedeni KVH'dır. Çocukluk çağı KBH'nda KVH prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışma yoktur.⁵ Erişkin KBH olan hastaların diyaliz başlangıcında SVH oldukça fazla görülmektedir. Bir seride bu oran yaklaşık %75 bulunmuştur.⁷ Çocukluk yaş grubunda evre 2-4 KBH ve SDBY olan hastalarda yapılan çalışmalarda sırasıyla %24 ve %69 oranında SVH tespit edilmiştir.^{8,9}

Amerika Birleşik Devletleri'nde, SDBY olan çocukların diyaliz başlangıcında %13 oranında KKY vardır. Mevcut kronik diyaliz tedavisi alan çocukların %34'ünde KKY bildirilmiştir.⁵ 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.⁵ Ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü, evre-5 KBY olan çocuk ve genç erişkinlerin %4 ila %7'sinde KVH'ya bağlı ölüm sebebidir.^{5,6}

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 KVH başlangıcı sıklıkla KBY'den daha öncedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda da erişkinlere benzer şekilde aterosklerotik (erişkin tip) KVH prevalansı yüksektir. Geleneksel risk faktörleri görülme ihtimalinin hayatın geç dönemlerinde de devam etmesi önemli bir problemdir. Çocukluk çağı başlangıçlı KBH olan genç erişkinlerdeki KVH ile ilgili risk faktörleri ve patolojik mekanizmalar, çocuklardaki kardiyak mortalite ve morbiditenin izahında yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kabul edilen görüş, erişkin KBH'da geleneksel ve üremiye bağlı risk faktörlerinin KVH'yı artırdığı yönündedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁰

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı

Risk Faktörleri	KBH (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	-

Sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu

Erişkin KBH'da diyaliz başlangıcında %75 oranında SVH saptanmaktadır.⁷ Hem genel popülasyonda hem de diyaliz hastalarında SVH kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktördür.⁵

Kronik böbrek hastalığında çocuklarda yapılan bir çok çalışma artmış SVH prevalansını göstermektedir.^{3,4,8,9} Çocuklarda SVH böbrek yetmezliğinin hafif ve orta olduğu dönemlerde başlayarak böbrek fonksiyonları kötüleştiçe ilerlemektedir. Mits nefes ve ark.,⁸ evre 2-4 KBH olan 25 çocukta SVH'yı sol ventrikül kitle indeksine (SVKİ) göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada SVKİ ile KBH evresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre KBH olan çocuklarda sol ventrikül

fonksiyonlarında daha fazla anormallik saptanmıştır. Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, evre-5 KBH olanlarda diyaliz başlangıcında değerlendirilmiş, %69'unda SVH ve %83'ünde anormal sol ventrikül geometrisi tespit edilmiştir.⁹ Johnstone ve ark.,¹¹ KBH olanlarda yaptıkları çalışmada %22 oranında SVH bulmuş ve SVH'nın yüksek serum kreatinin değerleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Çocuklardaki kardiyak hipertrofi nedenleri erişkin KBH'ya benzer özelliktedir. Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda, prediyaliz ve diyaliz hastalarında düşük hemoglobin düzeyi ile SVKİ arasında ilişki bulunmuştur.¹²⁻¹⁴ Bu çalışmalardaki hastaların anemisi sınırda olup, çok ağır anemili hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'ye nasıl bir fayda sağlayacağı bilinmemektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'nde azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁵

Erişkin KBH'da hipertansiyon, SVH gelişimi ile direkt ilişkilidir.¹⁶ Bu durum KBH olan çocuklarda belirsizdir. Sol ventrikül hipertrofisi ile kan basıncı arasındaki ilişki sadece SDBY'de tespit edilmiştir.¹² Prediyaliz KBH olan çocuklarda, ambulator kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile yapılan çok merkezli bir çalışmada kan basıncı ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir.¹³ Bu durum, hipertansiyonun erken evre KBH'daki 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 gelişiminde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir.¹⁴

Sistolik disfonksiyonun sıklıkla erken kalp yetmezliği ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirildiği erişkinlere zıt olarak, KBH olan çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyon korunmuştur.¹⁰ Diğer taraftan KBH olan 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 ark.,¹⁷ bu metodu kullanarak diyaliz tedavisi alan çocuklarda sol ventrikül relaksasyonunun (E/A oranı) kontrol grubuna göre azaldığını göstermişlerdir. Johnstone ve ark.,¹¹

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 KBH'da 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.¹⁸ Bu çalışmalarda kronik diyaliz alan çocukların diyastolik fonksiyonu hafif ve orta derecedeki KBH olan veya postransplant hastalara göre önemli ölçüde bozulmuştur. Diyaliz hastalarında bozulmuş diyastolik fonksiyonlar anemi, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve SVH ile ilişkili bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı 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.

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.⁵

Hipertansiyon SVH ve disfonksiyonu, kardiyak yetmezlik ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür ve prediyaliz KBH olan çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir.⁵ Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu prediyaliz KBH'da hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde önemli bir faktör olduğunu bildirmiştir.¹⁹ Bu çalışmada 2-17 yaş arası glomeruler filtrasyon hızı (GFR)'ları 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 hipertan-

siyon, %34'ünde ise hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon etnik köken, obezite, yaş, GFR ve primer böbrek hastalığının tipi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca GFR 50-75 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda GFR'deki hızlı düşüşler ile hipertansiyon arasında ilişki tespit edilmiştir. Prospektif, randomize, 2 yıllık çok merkezli bir çalışmada 191 KBH olan çocuklarda (2-18 yaş arası) hipertansiyon ve proteinürinin, KBH'nın ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.²⁰ 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, KBH ve KVH'nın ilerlemesini geciktirdiği bilinmese de, yapılan çalışmalar kan basıncının etkin olarak düşürülmesi ve olası renin-angiotensin-aldosteron aktivasyonunun inhibe edilmesinin haklılığını göstermektedir.⁶ Kronik böbrek hastalığında hipertansiyonun olası sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.²¹

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığında Hipertansiyonun Sonuçları

Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemiye bağlı olarak KBH'nın 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

Anemi

Kronik böbrek hastalığında aneminin primer sebebi eritropoetin eksikliğidir.⁵ Glomeruler filtrasyon hızının 35 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Erişkin KBH olan hastalarda anemi artmış kardiyak debiye neden olur ve SVH, sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliği için risk faktörüdür.⁷ Klinik uygulamada GFR 60 ml/dk/1.73 m² altında olan hastalarda aneminin araştırılması ve evre-5 KBH olan çocuk ve erişkinde hemoglobinin 11-12 g/dl arasında tutulması tavsiye edilmektedir.⁵

Çocukluk yaş grubundaki araştırmalar prediyaliz KBH'da anemi prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir.⁵ 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.¹⁹ Amerika ulusal veri bankasının kayıtlarına göre evre-5 KBH olan tüm çocuklarda (0-19 yaş) kronik diyalizin başlangıcında ortalama hemoglobin değeri 9.1 gr/dl'dir.⁵ Bu çocukların sadece %37'si diyaliz tedavisi öncesinde eritropoetin kullanmıştır. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu, evre-5 KBH olan çocuklarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.²² 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 KBH olan çocuklarda da anemi tedavisinin evre-5 KBH'nda olduğu gibi optimal şekilde yapılması önerilmektedir.

Dislipidemi

Dislipidemi geleneksel bir risk faktörü olup erişkin KBH olan hastalarda yüksek prevalans göstermektedir. Kronik böbrek hastalığında 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.²³

Kronik böbrek hastalığı olan 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.²⁴ Lipid düzeyleri yaş, cins ve pubertal duruma göre değişmektedir. Bu nedenle çocuklarda dislipidemini tanımlayan yayımlanan verilere göre yapılmalıdır. Evre-5 KBH olan çocuklarda dislipidemi prevalansı yüksektir. Bununla ilgili yayımlanan prevalans oranları hiperkolesterolemi için %14-71, yüksek LDL-K düzeyi için %29-87, düşük HDL-K düzeyi için %19-84 arasındadır.^{5,10} Evre-5 KBH olan çocuklarda hipertrigliseridemi tanımlı için ortak bir fikir birliği yoktur. Birçok çalış-

ma kontroller ile kıyaslandığında ortalama değerleri yüksek bulunmuştur.¹⁰

Prediyaliz KBH olan çocuklarda dislipidemi prevalansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Querfeld ve arkadaşları,²⁵ lipoprotein-a ve apoprotein-a düzeylerini KBH olan çocuk, adolesan ve genç erişkinde araştırmıştır. Lipoprotein-a kolesterolden zengin ve primer olarak LDL-K ve apoprotein-a içermektedir. KBH olan hastalarda hipertrigliserideminin yanı sıra artmış plazma lipoprotein-a düzeyi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür.²³ Querfeld ve arkadaşlarının²⁵ 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 KBH'nda ortalama trigliserid, VLDL kolesterol (VLDL-K) ve total kolesterol düzeyleri yüksek, HDL-K'nin düşük olduğu bulunmuştur. Klinik uygulamada evre-5 KBH olan adolesanlarda dislipideminin araştırılması ve tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.¹⁰

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.²⁶

Kronik böbrek hastalığı olan erişkinlerde yapılan çalışmalar artmış homosistein düzeyinin KVH'a bağlı mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.²⁷ Plazma homosistein konsantrasyonu ile kreatinin düzeyi arasında pozitif, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon mevcuttur.²⁶

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hiperhomosisteinemi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi üremik çocuklarda da homosistein düzeylerinin yaşla paralel olarak arttığı bilinmektedir. 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. 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.²⁸

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 hastalığında 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.²⁶

Hiperparatiroidizm

Kronik böbrek hastalığında sekonder hiperparatiroidizme sıklıkla rastlanılmaktadır. Paratiroid hormon tüm dokularda intraselüler kalsiyum içeriğini artırır ve hücrelerden kalsiyum atılımını sağlayan mekanizmalar bozulur.²⁹ 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,³⁰ 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,³¹ prediyaliz ve SDBY hastalarında yaptıkları çalışmada anormal kalsiyum-fosfor metabolizmasının artmış KİMK ve vasküler disfonksiyonla korele olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak KBH'nda sekonder hiperparati-

roidizm kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür.²

Kronik inflamasyon

Kronik inflamasyon SDBY olan hastaların ortak özelliği olmakla birlikte, erken dönem KBH olan çocuk ve adolesanda da inflamatuvar belirteçlerin arttığı tespit edilmiştir.³² Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler ile KBY ve KVS risk faktörleri arasında önemli bir bağ olduğu ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesine aracılık ettiği öne sürülmüştür. Kronik pro-inflamatuvar sürecin KBH'ndaki varlığının nedenleri kesin bilinmemekle birlikte bu sürecin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Hemodiyaliz, periton diyalizi, üremik toksinler, artmış volüm yükü, artmış pro-inflamatuvar sitokin yapımı, bozulmuş kalsiyum-fosfor metabolizması gibi nedenler kronik inflamasyondan sorumludur. İnterlökin-6 ve tümör nekrozis faktör gibi proinflamatuvar sitokinler artmış aterogenezin yanı sıra SDBY olan erişkinlerde de mortalite ve morbiditenin artması ile ilişkili bulunmuştur.³³ Bir akut faz reaktanı olan CRP seviyesi inflamasyon ve doku hasarının varlığını göstermektedir. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Yükselmiş serum CRP sistemik inflamasyonun bir belirteci olup, KBH'nda kardiyak morbidite ve kardiyak ölümlerin güçlü bir göstergesidir.^{32,34}

Çocuklarda kronik inflamasyon prevalansı ve klinik sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir. Kronik böbrek hastalığı 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 KVH için orta derecede risk faktörüne eşdeğerdedir.³⁴

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.³⁵

Kronik böbrek hastalarının %50'den fazlasında glukoz intoleransı görülmektedir. Glukoz intoleran-

sı ve insülin rezistansının derecesi kan üre seviyesi ile doğrudan ilişkilidir.³⁶ Transplantasyon öncesi çocuklarda yapılan araştırmalar, anormal glukoz tolerans testinin varlığını göstermiştir.³⁷ Son zamanlarda prediyaliz KBH olan çocuklarda yapılmış bir çalışmada hiperinsülinemi ve yükselmiş tümör nekrozis faktör-alfa birlikteliğinin kardiyovasküler riski artırdığı bildirilmiştir.³⁸

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.³⁹ 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 KBH olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁴⁰

Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda KVH'lara bağlı ölümlerin yaklaşık %14'ünden aritmiler sorumludur. Prediyaliz KBH olan çocuklarda aritmi prevalansı ile ilgili benzer bilgi bulunmamaktadır.⁵ Kronik böbrek hastalığı ve SDBY olan çocuklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditesini artıran potansiyel neden düzeltilmiş QT (QTc)'i uzatan aritmilerin gelişmesidir. Ancak KBH ve SDBY'li çocuklarda uzamış QTc hakkında çok az bilgi vardır.^{1,5} Ülkemizden yapılan bir çalışmada KBH olan çocuklarda uzamış QTc insidansı yüksek bulunmuştur.⁴¹

Sonuç olarak, çocukluk çağı KBH'nda KVH'lar, en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle üremi-ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri yakından takip edilmeli ve erken dönemde tedavi uygulanmalıdır. Bugünkü ortak görüş SDBY'de, diyaliz tedavisinde geçen sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması ve pre-emptif transplantasyonun daha fazla düşünülmesidir.

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 edn. Philadelphia USA Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1296-1298.
2. Flynn JT. Cardiovascular disease in children with chronic renal failure. Growth Horm IGF Res 2006;84-90.

3. Chavers BM, Solid CA, Sinaiko A, et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1640-5.
4. Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Yikilmaz A, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:109-16.
5. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:319-27.
6. 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.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
8. 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.
9. 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.
10. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:27-39.
11. 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.
12. 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.
13. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218-26.
14. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, 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.
15. 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.
16. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7.
17. 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.
18. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;65:1461-6.
19. 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.
20. 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.
21. Semizel E, Çil E. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Kardiyak Tutulum. *Güncel Pediatri* 2004;2:32-8.
22. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1055-62.
23. Değer SM, Reis KA. Hiperlipidemi ve Renal Hastalıklar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2006;15:181-5.
24. 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.
25. 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.
26. Bakkaloğlu SA. Homosistein ve Kronik Böbrek Yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2002;11:68-73.
27. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41.
28. Lilien M, Duran M, Hoeck KV, Poll-The BT, Schroder C. Hyperhomocysteinemia in children with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:366-8.
29. Massry S, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994;14:219-31.
30. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002;106:100-5.
31. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, 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.
32. 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.
33. Balakrishnan VS, Guo D, Rao M, et al. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int* 2004;65:1449-1460.
34. 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.
35. Demir M, Tonbul HZ. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA Sendromu). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;14:160-5.

36. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (Eds). Mosby, 2000:1-14.
37. Shishido S, Sato H, Asanuma H, et al. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10:67-73.
38. 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.
39. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:77-80.
40. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, 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.
41. Koçak G, Atalay S, Bakkaloglu S, Ekim M, Tutar HE, İmamoglu A. QT/corrected QT (QTc) intervals and QT/QTc dispersions in children with chronic renal failure. *Int J Cardiol* 1999;70:63-7.