

Kronik Böbrek Yetmezlikli Çocuklarda Serum Leptin ve Lipid Konsantrasyonları ile Sol Ventrikül Kitle İndeksi İlişkisi[¶]

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEPTIN AND LIPID CONCENTRATIONS AND LEFT VENTRICULAR MASS INDEX IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Dr.M. Hakan POYRAZOĞLU*, Dr.Ruhan DÜŞÜNSEL**, Dr.Nazmi NARİN***, Dr.Zübeyde GÜNDÜZ***, Dr.Rüksan ANARAT****, Dr.Mustafa KULA*****, Dr.Musa KARAKÜKÇÜ*****

- * Yrd.Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Prof., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
*** Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KAYSERİ
**** Biyokimya Uz., Başkent Hastanesi, ADANA
***** Yrd.Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,
***** Araş.Gör., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KAYSERİ

Özet

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda hiperlipideminin yaygın bir bulgu olduğu ve bu durumun kardiyovasküler hastalık (KVH) için predispozan bir faktör olduğu ve leptinin dokularda lipid birikimini önlediği iyi bilinmektedir. Erişkin KBY'li hastalarda KVH, üremik dislipidemi ve leptin konusunda pek çok çalışma bulunmasına rağmen, benzer çalışmalar çocuk hastalarda az sayıdadır.

Amaç: KBY'li çocuk hastalarda serum lipid profili, leptin düzeyleri ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Hastalar ve Metodlar: Çalışmaya 27 KBY'li hasta [8 hemodiyaliz (HD), 9 periton diyalizi(PD), 10 konservatif tedavi(KT)] ve 16 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm hastalarda serum leptin düzeyleri radioimmunoassay, serum lipid düzeyleri otoanalizör ile tespit edildi. SVKİ ekokardiyografik parametreler kullanılarak hesaplandı.

Sonuçlar: Kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm hasta gruplarında SVKİ daha yüksekti($p<0.05$). Trigliserid düzeyleri KBY'li hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti ancak sadece KT grubunun yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı. KBY'li hastalarda serum leptin düzeyleri kontrol grubundan yüksek değildi. Tüm gruplarda leptin düzeyleri ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. KBY'liler tek bir grup olarak alındığında HDL-kolesterol ile SVKİ arasında anlamlı negatif ilişki vardı.

Tartışma: Sonuçlarımıza göre KVH ve dislipidemi çocuk KBY'li hastalarda da önemli bir problemdir, ancak hiperleptinemi çocuk hastalarda tespit edilmemiştir. SVKİ ile leptin ve lipidler arasında anlamlı bir ilişki olmaması SVKİ artışında başka faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, Leptin, Lipid, Sol ventrikül kitle indeksi, Çocukluk çağı

T Klin Pediatri 2002, 11:194-202

Summary

It is well known that hyperlipidaemia is common in patients with chronic renal failure (CRF) and may predispose to cardiovascular disease (CVD) and leptin prevents tissue accumulation of lipids. Although there are many studies of the leptin, uraemic dyslipidaemia and CVD in adult patients with CRF, similar experience in children is lacking.

Purpose: To investigate the status of serum lipid profiles, leptin levels, left ventricular mass index (LVMI) and interrelationships of these parameters in children with CRF.

Patients and methods: The subjects were 10 children with CRF on conservative therapy (CTh), 8 children on haemodialysis (HD) and 9 children on chronic peritoneal dialysis (PD) and 16 age- and sex-matched healthy controls. Serum leptin concentrations were measured by RIA. Serum lipid levels were measured by otoanalyser. LVMI was calculated using echocardiographic findings.

Results: LVMI was higher in all patient groups than control group. Serum triglyceride levels in CRF groups was higher than in healthy controls, but this increase was statistically significant in only CTh group. In children with CRF (CTh, HD, PD) serum leptin concentrations were not higher than in healthy controls. No correlation was found between LVMI and leptin in all groups. There was a significantly negative correlation between HDL-Cholesterol and LVMI in total CRF patients.

Conclusions: These results indicate that CVD and dyslipidaemia is an important problem in children with CRF. However, hyperleptinemia was not detected and LVMI was not correlated with neither leptin nor any lipids in our study. We think that other undefined factors may have a role in increasing of LVMI. More studies are necessary to clarify these controversial results.

Key Words: Chronic renal failure, Leptin, Lipids, Left ventricular mass index, Childhood

T Klin J Pediatr 2002, 11:194-202

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Üremik hastalardaki en sık kardiyak problemler konjestif kalp yetmezliği/hipervolemi, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kazanılmış kapak hastalıkları ve aritmilerdir (1). İlerlemiş yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve fiziksel inaktivite genel popülasyonda olduğu gibi kronik böbrek hastalarında da KVH için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bunlara ilave olarak artmış KVH riski proteinüri, artmış hücre dışı volüm, elektrolit dengesizliği, anemi ve hiperhomosisteinemi gibi kronik böbrek hastalığı ile birlikte olan hemodinamik ve metabolik faktörler ile de ilişkili olabilmektedir (2).

KVH için bir risk faktörü olan hiperlipideminin prevalansı kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artmıştır. KBY genellikle artmış hipertrigliseridemi insidansı ve lipoprotein anormallikleri ile birlikte olup; VLDL ve LDL'de artma, HDL'de azalmayla beraberdir (3,4). Üremik çocuklarda da trigliserid ve VLDL düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (5,6).

Leptin esas olarak beyaz adipoz dokuda, çok az miktarda da kahverengi adipoz dokuda yapılan adipostat gibi etki gösteren bir sitokindir (7). Leptin yağ asiti ve trigliserid sentezini azaltıp, lipid oksidasyonunu artırarak dokularda lipid birikimini önler (7,8).

Serum leptin düzeylerinin diyaliz tedavisinde (HD, PD) olan veya olmayan bütün KBY'li hastalarda arttığı iyi bilinir (9-11). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların yüksek plazma leptin seviyesine sahip olduğu ve bu yüksek seviyenin sol ventrikül duvar kalınlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada KBY'li ve SDBY'li çocuklarda KVH varlığı ve KVH için risk faktörlerinden biri olan lipid profili değerlendirilip, hem myokardiyal geometri hem de lipid profili üzerine etkisi olduğu bildirilen leptinin serum düzeyleri belirlenerek bu faktörler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Hastalar ve Metodlar

Çalışmaya Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen SDBY'li 17 [9 periton diyalizi (PD), 8 hemodiyaliz (HD)], konservatif tedavi (KT) ile takip edilen KBY'li 10 hasta ile kontrol grubu olarak uygun yaş ve cinsiyette 16 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm vakaların antropometrik ölçümleri alındı. Cilt kıvrım kalınlıkları subskapular bölge ve sol kol triseps kası üzerinden akromion ile olekranon ortasındaki noktadan cilt ve cilt altı dokusu kas tabakası üzerinden kaydırılıp, baş parmak ve işaret parmakları arasına alındıktan sonra kalibre metre (Skinfold-caliper) ile standart olarak sıkılarak ölçüldü. Sistemik muayeneleri ve uygun büyüklükte manşonlu sfigmomanometre ile sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ölçülen ağırlığın metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplandı. Vakaların hepsinden 12 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. HD hastalarında kan örnekleri HD seansı girişinde, antropometrik ölçümler HD seansı sonrasında yapıldı. PD hastalarının antropometrik ölçümleri diyaliz sıvısı boşaltıldıktan sonra yapıldı. Vakalardan alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, trigliserid, kolesterol, HDL-kolesterol, insülin, leptin, Apoprotein A (Apo A), Apoprotein B (Apo B), Lipoprotein a [Lp (a)] düzeyleri çalışıldı. Açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, trigliserid, kolesterol, HDL-kolesterol düzeyleri otoanalizör ile hemen çalışıldı. LDL düzeyleri; kolesterol - (trigliserid + HDL)/5 formülü ile hesaplandı (13). Diğer parametreler için alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak, serumlar çalışma gününe kadar -70°C 'de saklandı.

İnsülin ve leptin düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile Apo A, Apo B ve Lp (a) düzeyleri İmmuno-turbidimetrik-kantitatif yöntem ile tespit edildi. Tüm hastaların kreatinin klirensi Schwartz formülüne göre hesaplandı (14).

Hastaların ekokardiyografik muayeneleri, hastalar uyanırken, sessiz ortamda Vingmed System 5 marka ekokardiyografi cihazında M mode, B mode

ve doppler ekokardiyografik yöntemler kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı.

$$\text{Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI)} = \frac{0,8 [1,05 (x-y)] + 0,6}{m^2}$$

$$x = [IVSd + LVd + LVd d (\text{çap})]^3 \quad \text{ve} \quad y = [LVd d (\text{çap})]^3$$

formülleri ile hesaplandı (15).

Tüm istatistiksel analizler SPSS for windows 8,0 bilgisayar programında yapıldı. İstatistiksel analiz yapılırken dört gruba (HD, PD, KT ve kontrol) ilaveten bir Total KBY (HD+PD+KT) grubu oluşturularak kontrol grubu ile karşılaştırılma yapıldı. Tüm gruplarda çalışılan parametreler parametrik ve nonparametrik diye ikiye ayrıldı. Parametrik olan değerlerin grup ortalamaları ortalama \pm SD, nonparametrik değerlerin ise ortanca (minimum – maksimum) olarak ifade edildi. Dört grup arasındaki fark araştırılırken Kruskal-Wallis testi, gruplar ikili olarak karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi ve gruplarda parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmaya alınan her bireyin serum leptin düzeyi Daschner ve arkadaşlarının (16) verileri esas alınarak değerlendirildi ve her grupta 95. persentilin üstünde ve altında olan değerlere sahip olan bireyler belirlenerek, gruplardaki 95. persentilin üstünde ve altında olan hasta dağılımı Ki-kare testi yapılarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Gruplar yaş, cins, ağırlık, VKİ, SKB ve DKB açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark tespit edilmedi. İki ayrı bölgeden yapılan cilt kıvrım kalınlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gerek hasta gruplarında ayrı ayrı gerekse hepsi total olarak ele alındığında hem triseps hem de skapula cilt kıvrım kalınlıkları kontrol grubundan düşüktü. Ancak sadece HD, KT ve Total KBY gruplarında triseps cilt kıvrım kalınlığındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tüm hast _____ grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Ayrıca hasta grupları içinde HD ve PD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, KT grubunun SVKİ değerleri HD ve PD grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Gruplar lipid profili açısından değerlendirildiğinde dört hasta grubunda da trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Yine KT grubunun kolesterol düzeyi diğer iki KBY grubu (HD, PD) ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). HDL- ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri

Parametreler (ort \pm SD)	Hemodiyaliz (n=8)	Periton diyalizi (n=9)	Konservatif (n=10)	Total KBY (n=27)	Kontrol (n=16)
Yaş (yıl)	17.1 \pm 4.0	14.3 \pm 4.2	13.4 \pm 4.6	14.8 \pm 4.4	13.0 \pm 1.5
Cinsiyet (E/K)	4/4	4/5	6/4	14/13	10/6
Ağırlık (kg)	40.3 \pm 11.8	37.1 \pm 13.1	34.6 \pm 13.5	37.1 \pm 12.6	42.3 \pm 9.2
VKİ (kg/m ²)	20.2 \pm 1.7	18.5 \pm 1.9	17.2 \pm 2.7	18.5 \pm 2.4	18.8 \pm 2.8
Triseps CKK (mm)	7.1 \pm 2.9	8.0 \pm 4.1	6.9 \pm 4.0	7.3 \pm 3.6	10.9 \pm 3.5 ^a
Skapula CKK (mm)	5.1 \pm 1.7	5.9 \pm 2.4	5.6 \pm 2.3	5.5 \pm 2.1	7.0 \pm 2.1
Kreatinin klirensi	8.1 \pm 1.6	8.5 \pm 0.9	29.5 \pm 14.3 ^c	16.2 \pm 13.4	139.4 \pm 27.5 ^b
SKB (mmHg)	121 \pm 41	119 \pm 20	118 \pm 24	119 \pm 28	105 \pm 14
DKB (mmHg)	75 \pm 22	77 \pm 11	73 \pm 16	74 \pm 16	67 \pm 10

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, CKK: Cilt kıvrım kalınlığı

a Hemodiyaliz, konservatif tedavi ve Total KBY grupları ile kıyaslandığında $p < 0.05$

b Hemodiyaliz, Periton diyalizi, konservatif tedavi ve Total KBY grupları ile kıyaslandığında $p < 0.05$

c Hemodiyaliz ve Periton diyalizi grupları ile kıyaslandığında $p < 0.05$

Tablo 2. Grupların SVKİ değerlerinin karşılaştırılması (ort.± SD)

	HD (n=8)	PD (n=9)	Konservatif (n=10)	Total KBY (n=27)	Kontrol (n=16)
SVKİ (g/m ²)	167.5 ± 77.5	194.4 ± 88.3	98.5 ± 24.7 ^b	150.9 ± 77.6	81.4 ± 19.4 ^a

a Total KBY, HD, PD ve konservatif tedavi grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak farklı (p<0.05)

b HD ve PD grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak farklı (p<0.05)

HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

Tablo 3. Grupların lipid profilinin karşılaştırılması (ort. ± SD)

Parametreler (mg/dl)	HD (n=8)	PD (n=9)	Konservatif (n=10)	Total KBY (n=27)	Kontrol (n=16)
Trigliserid	136.5 ± 45.9	133.5 ± 71.0	161.6 ± 54.0	144.8 ± 57.5	86.2 ± 36.9 ^a
Kolesterol	137.5 ± 24.3	142.3 ± 53.9	190.7 ± 42.5 ^b	158.8 ± 47.9	156.4 ± 34.1
HDL-kolesterol	42.7 ± 11.6	41.1 ± 14.3	55.6 ± 25.8	46.9 ± 19.4	45.7 ± 14.0
LDL-kolesterol	67.4 ± 21.4	73.4 ± 42.4	102.9 ± 45.9	82.7 ± 40.8	92.4 ± 29.6
Apo-A	125.1 ± 15.2	134.4 ± 32.9	160.7 ± 31.0 ^c	141.4 ± 31.1	126.1 ± 23.6
Apo-B	86.5 ± 17.6	83.0 ± 29.2	117.0 ± 21.4 ^b	96.6 ± 27.6	77.2 ± 21.1
Lp(a)*	18 (4-47)	28 (5-159)	70 ^b (22-221)	29 (4.0-221.0)	19 (8-125)

a HD, PD, konservatif tedavi ve Total KBY grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak farklı (p<0.05)

b HD, PD, kontrol grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak farklı (p<0.05)

c HD ve kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak farklı (p<0.05)

* ortanca (min-max)

Apo-A, Apo-B ve Lp(a) düzeyleri KT grubunda diğer gruplara göre yüksek tespit edildi. Apo-A yüksekliği HD ve kontrol grubuna göre, Apo-B ve Lp(a) düzeylerindeki yükseklik HD, PD ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 3).

Gruplar arasında serum leptin, glukoz ve insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak, hem leptin hem de insülin düzeyleri KT grubunda en düşük düzeyde idi (Tablo 4). Daschner ve arkadaşlarının (16) verileri esas alınarak hesaplandığında HD grubunda üç (% 37.5), PD grubunda üç (% 33.4), KT grubunda üç (% 30) ve kontrol grubunda beş vakada (% 32,25) serum leptin düzeyleri 95. persentilin üstündeydi. Ancak, gruplar arasında bu dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Ki-kare testi, p>0.05).

Leptin ile antropometrik ölçümler, kreatinin klirensi ve lipid profili arasındaki ilişkiye bakıldığında; Total KBY grubunda leptin ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki (p<0.05), KT grubunda ise leptin ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın pozitif ilişki (r=0.62, p=0.054) tespit edildi. Tüm gruplarda leptin ile triseps cilt kıvrım kalınlığı arasında pozitif ilişki tespit edilirken bu ilişki PD, KT, Total KBY ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), HD grubunda ise istatistiksel olarak anlamlıya yakındı (r=0.64, p=0.08). HD, KT ve Total KBY gruplarında leptin ile skapula cilt kıvrım kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi (p<0.05) (Tablo 5). Grupların hiçbirinde serum lipidleri ve kreatinin klirensi ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Tablo 4. Grupların serum leptin, glukoz ve insülin düzeylerinin karşılaştırılması (p>0.05)

Parametreler	Hemodiyaliz (n=8)	Periton diyalizi (n=9)	Konservatif (n=10)	Total KBY (n=27)	Kontrol (n=16)
Leptin (ng/ml)	3.5	2.8	1.7	2.6	4.0
[Ortanca(min-max)]	(0.59-45.4)	(1-137)	(0.54-16.2)	(0.54-137)	(1.1-16.5)
Glukoz (mg/dl)	90.9 ± 9.3	99.3 ± 8.0	94.8 ± 9.8	95.1 ± 9.4	93.4 ± 14.3
(ort ± SD)					
İnsülin (µIU/ml)	17.4	20	14.8	18.4	17.6
[Ortanca(min-max)]	(8.1-35.0)	(12-26)	(7.3-126.4)	(7.3-126.4)	(6.1-75.0)

Tablo 5. Leptin ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki arasındaki ilişki

Parametreler	HD (n=8)	PD (n=9)	Konservatif (n=10)	Total KBY (n=27)	Kontrol (n=16)
	r	r	r	r	r
VKİ	0.57	-0.01	0.62	0.45*	0.09
Triseps CKK	0.64	0.80*	0.91*	0.82*	0.55*
Skapula CKK	0.75*	0.06	0.83*	0.56*	0.16

*p<0.05, VKİ : Vücut kitle indeksi, CKK: Cilt kıvrım kalınlığı, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi

Tablo 6. SVKİ ile serum lipidleri, leptin ve kan basıncı arasındaki ilişki

Parametreler	HD (n=8)	PD (n=9)	Konservatif (n=10)	Total KBY (n=27)	Kontrol (n=16)
	r	r	r	r	r
Trigliserid	-0.29	0.56	-0.49	0.01	-0.28
Kolesterol	0.03	-0.38	-0.28	-0.37	-0.32
HDL-kolesterol	0.44	-0.65	-0.37	-0.38*	-0.44
LDL-Kolesterol	-0.10	-0.33	-0.006	-0.23	-0.09
Apo A	0.61	-0.28	-0.21	-0.33	-0.13
Apo B	-0.04	-0.30	0.22	-0.32	-0.02
Lp (a)	0.33	-0.28	0.05	-0.21	-0.08
Leptin	-0.69	-0.55	-0.04	-0.17	-0.12
SKB	0.05	0.69*	0.80*	0.50*	0.26
DKB	0.16	0.70*	0.57	0.48*	0.48

*p<0.05, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi

Gruplarda SVKİ ile serum lipid ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; PD grubunda HDL-kolesterol ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın (r= -0.65, p=0.058) negatif ilişki, HD grubunda leptin düzeyi ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın (r=-0.69, p=0.058) negatif ilişki, Total KBY grubunda kolesterol ile istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın negatif (r=-0.37, p=0.056),

HDL-kolesterol ile istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki (r=-0,38, p<0.05) tespit edildi. Yine PD, KT ve Total KBY gruplarında SKB ile SVKİ arasında, PD ve Total KBY gruplarında DKB ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Yine KT ve kontrol gruplarında SVKİ ile DKB arasındaki ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakındı(KT grubunda p=0.08, kontrol grubunda p=0.056) (Tablo 6).

Tartışma

Erişkin KBY'li veya SDBY'li hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan KVH, bu yaş grubunda oldukça geniş bir şekilde araştırılmıştır (1,2,17,18). Erişkin hastalarda KBY ile ilişkili miyokard lezyonları sıklıkla ateroskleroz, esansiyel hipertansiyon, diabet, miyokard iskemisi veya endokardit gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte (1). Oysa bu faktörler genç hastalarda daha az sıklıkta belirlenmektedir. Buna karşın KBY, SDBY olan veya böbrek transplantasyonu yapılan çocuk ve adolesanların bir çoğunda da kardiyak anormallikler gözlenmektedir (19).

Üremik hastalardaki en önemli kardiyak yapısal bozukluktan biri sol ventrikül hipertrofidir (1,19-21). Üremik, diyaliz yapılan ve transplant olmuş çocuklarda ortalama SVKİ'nin kontrol çocuklara göre iki katına varan düzeylerde arttığı gösterilmiştir (19,22).

Bu çalışmada da KBY'li çocuklarda KVH varlığının araştırılması için SVKİ ölçülmüştür. Çalışmamızda tüm hasta gruplarının SVKİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı. Hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında da HD ve PD grubu ile konservatif tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi (19,22,23). Benzer şekilde bir çalışmada da KBY'li hastaların %25-50'sinde, buna karşın HD ve PD hastalarının %75'inde sol ventrikül hipertrofisi belirlenmiştir (20). Diyaliz grubundaki bu yükseklik diyaliz (HD ve/veya PD) tedavisinin getirdiği hipertansiyon, anemi, hiperlipidemi, AV fistül, diyaliz arası kilo alımı, uzamış diyaliz tedavisi, malnütrisyon gibi ilave risk faktörlerine bağlanabilir (2,17-19,21).

KBY'li çocuklarda görülen KVH'nin patogenezi multifaktöriyeldir. Bunlardan hipertansiyon hem KBY'li hem de SDBY'li hastaların çoğunluğunda görülen önemli bir risk faktörüdür (24). Bu çalışmada sistolik ve diyastolik KB'ları hem diyaliz hem de konservatif tedavideki hastalarda kontrollerden yüksek ölçülmesine rağmen normal sınırlarda gözlenmiştir. Bu, gerek

diyaliz gerek konservatif tedavi alan hastaların çoğunluğunun hipertansif olmasına karşın antihipertansiflerle kan basınçlarının normal sınırlarda tutulmasına bağlanabilir. Bununla birlikte SVKİ ile kan basıncı arasındaki ilişki araştırıldığında PD, KT ve total KBY gruplarında SKB ile SVKİ arasında, PD ve Total KBY gruplarında ise DKB ile SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Ayrıca PD ve Total KBY gruplarında SVKİ ile DKB arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı derecede yakındı. Bu sonuçlar bize SVKİ artışında kan basıncının önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

KBY'li hastalarda görülen KVH patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri de nütrisyon kadar önemli metabolik bir bozukluk olan üremik dislipidemidir. Çalışmamızda grupların lipid profiline bakıldığında serum trigliserid düzeylerinin her üç hasta grubunda da kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Gerek KBY'li gerekse SDBY'li hastalarda trigliserid yüksekliği bildirilmiştir (3,4,6,25).

Çalışmamızda serum kolesterol düzeylerinin KT grubunda HD ve PD gruplarının değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenirken, her üç grubun kolesterol değerlerinin kontrollerle farklı olmadığı görülmüştür. Böbrek hastalarındaki lipid metabolizması değişikliklerinin her zaman hiperlipidemi anlamına gelmeyeceği, bunun apolipoprotein değişiklikleri şeklinde olabileceği, bu nedenle total kolesterol düzeylerinin bu hastalarda yüksek, normal ya da düşük olabileceği gösterilmiştir (2-4,25).

HD hastalarında trigliserid ve VLDL düzeylerinde yükselme buna karşın HDL'de düşme, LDL'de ise normal veya düşük değerler belirlenmiştir (25). PD hastalarında ise trigliserid, VLDL ve LDL düzeyleri sıklıkla artmıştır (3,4). Bu çalışmada da konservatif tedavi alan grupta anlamlı olmayan HDL ve LDL yükselmeleri belirlenirken, HD ve PD gruplarında yine anlamlı olmayan düşük değerler elde edilmiştir. Bu sonuçların hastaların nütrisyon durumları, beslenme alışkanlıkları, KBY'nin derecesi, primer hastalıkları ve hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Üremik çocuklarda GFR 20ml/dk/1,73m²'nin altına düştüğünde LPL aktivitesinin belirgin azalması Apo B içeren lipoproteinlerin hidrolizinin azalmasına neden olur. Sonuçta, non-aterojenik Apo A içeren lipoproteinlerde azalma olurken, proaterojenik Apo B'de artma gözlenir (3,4,25). Hastalarımızda konservatif tedavi grubunda HDL ve LDL'deki yükseklikle uyumlu olarak Apo A ve Apo B düzeylerinde HD, PD ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur. Benzer şekilde Lp (a) düzeyleri de konservatif tedavi alan grupta diğer gruplardan anlamlı derecede yüksektir. Konservatif tedavide izlenen hastaların lipid profillerinin literatürde belirtilen üremik hastalardaki dislipidemiyle benzer olduğu görülmektedir (26,27). Diyalizdeki hastaların sonuçlarının daha normale yakın, konservatif tedavideki lipid parametrelerinin de daha yüksek olması, hastaların primer hastalıklarının (amiloidoz, glomerülonefrit, obstrüktif üropati) çok heterojen olmasına, diyete olan uyumsuzluklarına, diyalizde takip edilen hastaların daha kontrollü olmalarına bağlanabilir.

KBY'li hastalarda serum leptin seviyelerinin yüksek olduğu ve vücut yağ oranının KBY'li hastalarda serum leptin seviyesinin temel belirleyicisi olduğu bildirilmektedir (16). Çalışmamızda serum glukoz, insülin ve leptin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemesine karşın, gerek insülin gerekse leptin düzeyinin konservatif tedavi ile takip edilen grupta en düşük düzeyde olduğu belirlendi. Konservatif tedavi grubunda leptin düzeyinin düşük olması bu gruptaki hastaların diyaliz grubuna göre daha sıkı diyet uygulaması ve üreminin beslenmeye olumsuz etkileri nedeniyle gelişen malnütrisyona bağlı olabilir. Nitekim açlığın leptin ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (7). Çalışmamızda nütrisyon durumunun belirlenmesinde antropometrik ölçümler kullanılmıştır. Bu ölçümlerden triseps cilt kıvrım kalınlığı, HD, KT ve Total KBY gruplarında kontrollerden önemli derecede düşüktür. Bu, bizim hastalarımızda malnütrisyona önemli bir sorun olduğunu ve yağ dokusunun azaldığını ortaya koymaktadır. Nitekim çalışmamızda gerek triseps gerekse skapular cilt kıvrım kalınlıkları ile leptin düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilmesi daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi vücut yağ dokusu ile leptin arasındaki ilişkiye işaret edebilir. Nütrisyon durumunun değerlendirilmesinde kullanılan antropometrik ölçümlerin hepsi hastalarda kontrol grubundan düşük bulunmasına rağmen sadece triseps cilt kıvrım kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı, diğerlerinin anlamsız çıkması hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir.

SDBY'li ve KBY'li hastalarda genel popülasyonda tanımlanan KVH risk faktörlerinin yanısıra hastalığın ya da diyaliz tedavisinin getirdiği ilave risk faktörlerinin olması bu hastaların morbidite ve mortalitesini önemli derecede arttırmaktadır (1,2,19,20-23,28). Bu risk faktörlerinin çoğunluğunun ileri yaşla ilgili olması, çocuklardaki KVH patogenezinin açıklanmasını güçleştirmektedir (1). Bu nedenle bu çalışmada daha önceden değişik gruplarda tanımlanmış KVH risk faktörleri ile SVKİ arasındaki ilişki araştırılarak patogenetik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda serum trigliserid, kolesterol, Apo A, Apo B ve Lp (a) düzeyleri özellikle konservatif tedavi ile izlenen hastalarda önemli derecede yüksek bulunmasına rağmen, sadece HDL-K ile SVKİ arasında bir ilişki belirlenmiştir. Bizim sonuçlarımızdan, bu hastalarda belirlenen SVKİ artışının dislipidemiden bağımsız geliştiği fikri çıkarılabilir.

Sol ventrikül hipertrofisinden hemodinamik faktörlerin yanında genetik, çevresel ve metabolik faktörler gibi bazı nonhemodinamik faktörlerin de sorumlu olduğu öne sürülmektedir (29-31). Metabolik faktörlerin arasında insülin rezistansının olması ve son zamanlarda da plazma leptin seviyesinin sol ventrikül büyümesine eşlik ettiği bulunmuştur (12). Erişkin hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda, bu hastaların yüksek plazma leptin seviyesine sahip olduğu ve bu yüksek seviyenin sol ventrikül duvar kalınlığını gösteren ekokardiyografik bulgularla kuvvetle ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Yine kronik leptin infüzyonunun sempatik sinir sistemini uyardığı ve kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir (32). Bu ça-

lişmaların aksine, son zamanlarda yapılan bir çalışmada Paolisso ve arkadaşları (33) erişkin erkek hipertansif hastalarda plazma leptin seviyelerinin kan basıncı yüksekliğine eşlik etmediğini ve 24 saatlik kan basıncı düzeylerinden bağımsız olarak sol ventrikül duvar kalınlığına eşlik ettiğini tespit etmişlerdir. Biz yaptığımız literatür taramasında KBY'li hastalarda leptin düzeyleri ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisinin bir göstergesi olan SVKİ ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Ancak, HD grubunda SVKİ ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın negatif ilişki vardı.

Sonuç olarak diyaliz tedavisindeki KBY'li çocuklarda SVKİ'deki artışın daha fazla olduğunu, bunun erişkinlerde bilinen KVH risk faktörlerinden serum lipidleri ve leptin düzeyiyle ilişkili olmadığı, buna karşın KB ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak, hasta sayımızın az olması muhtemel bir ilişkiyi tespit etmemize engel olmuş olabilir, bu nedenle konunun çocukluk çağında daha büyük hasta gruplarında araştırılması gereğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Raine AEG, Schwartz U, Ritz E. Hypertension and cardiac disease. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ritz E, Winearls CG, eds, Oxford Textbook of Clinical Nephrology (Vol 3), Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1885-918.
- Levey AS, Beta JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease; What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? Am J Kidney Dis 1998; 32: 853-906.
- Guerfeld U. Disturbances of lipid metabolism in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 1993; 7: 749-57.
- Fried L, Hutchison A, Stegmayr B, Prichard S, Bargman M. Recommendations for the treatment of lipid disorders in patients on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1999; 19:7-16.
- Singh A, Tejani A. Hyperlipidemia in children: The role of uremia, steroids and cyclosporine therapy. Nephron 1996; 74: 529-35.
- Goldberg AP, Sherrard DJ, Bruzell JD. Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic hemodialysis: role in plasma triglyceride metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47: 1173-82.
- Auwerx J. Leptin. Lancet 1998; 351: 737-42.
- Stenvinkel P, Lönnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. Nephrol Dial Transplant 1994; 14: 1103-12.
- Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. Nephron 1998; 80: 35-40.
- Fontán MP, Rodriguez-Carmana A, Cordido F, Garcia-Buela J. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis and hemodialysis: A comparative analysis. Am J Kidney Dis 1999; 34: 824-31.
- Stenvinkel P, Heimbürger O. The enigma of increasing serum leptin levels during peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1999; 34: 947-50.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. Hypertension 1999; 34: 1047-52.
- Bachorick PS. Measurement of low-density lipoprotein cholesterol. In: Rifai K, Russell-Warnick G, Marek HD, eds, Handbook of lipoprotein testing. AA.CC Press, Washington 1997, pp 145-160.
- Kher KK. Evaluation of renal functions. In: Kher KK, Makker SP, eds, Clinical Pediatric Nephrology. McGraw-Hill Inc, Singapore 1992: 3-23.
- Devereux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl D): 8-15.
- Daschner M, Tönshoff B, Blum WF et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1074-79.
- Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. Am J Kidney Dis 1998; 32: 834-41.
- Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye'de Nefroloji-dializ ve transplantasyon (Registry-1997). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul 1998: 22.
- Şärer K, Schmidt KG, Soergel M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 1999; 13: 951-65.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32(suppl 3): S112-S119.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnelt JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1277-85.
- 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.
- Gündüz Z, Narin N, Poyrazoğlu MH ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının incelenmesi. Erciyes Tıp Dergisi 1995; 17: 355-60.

24. Lingens N, Freund M, Seeman T, Witte K, Lemmer B, Schärer K. Circadian blood pressure changes in untreated children with kidney diseases and conserved renal function. *Acta Paediatr* 1997; 86: 719-23.
25. Asayama K, Ito H, Nakahara C, Hasegawa A, Kato K. Lipid profiles and lipase activities in children and adolescents with chronic renal failure treated conservatively or with hemodialysis or transplantation. *Pediatr Res* 1984; 18: 783-88.
26. Webb AT, Reaveley A, O'Donnell M, O'Connor B, Seed M, Brown EA. Lipids and lipoprotein (a) as risk factors for vascular disease in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 5: 354-57.
27. Wiecek A, Schaefer F, Wanner C, Ritz E. The patient with uremia : metabolic disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ritz E, eds, *Oxford Textbook of Nephrology* (Vol 3). Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1836-54.
28. Colan SD, Sanders SP, Ingelfinger JR, Marmon W. Left ventricular mechanics and contractile state in children and young adults with end-stage renal disease: effect of dialysis and transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1085-94.
29. Drayer JIM, Weber MA, De Young JL. BP as determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983; 143: 90-92.
30. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; 30: 1025-28.
31. Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR et al. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives. Relation-ship with insulin. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1250-56.
32. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
33. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M et al. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 2001; 14: 114-20.

Geliş Tarihi: 12.03.2002

Yazışma Adresi: Dr.M Hakan POYRAZOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
38039, KAYSERİ
drpoyrazoglu@yahoo.com

*Bu çalışma 23-27 Mayıs 2001 tarihinde Antalya'da yapılmış olan "III. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi"nde sözlü sunum olarak tebliğ edilmiştir.