



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM OSTEOPONTİN VE FGF-23
DÜZEYLERİNİN KALP KAPAK KALSİFİKASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
DR. BERİVAN GANIDAĞLI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZKAN GÜNGÖR

KAHRAMANMARAŞ 2017



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM OSTEOPONTİN VE FGF-23
DÜZEYLERİNİN KALP KAPAK KALSİFİKASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
DR. BERİVAN GANIDAĞLI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZKAN GÜNGÖR

KAHRAMANMARAŞ 2017

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Berivan GANİDAĞLI tarafından hazırlanan "Hemodiyaliz Hastalarında Serum Osteopontin Ve Fgf 23 Düzeylerinin Kalp Kapak Kalsifikasyonu İle İlişkisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

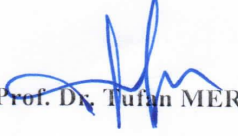
Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 29/05/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. İsmail KOÇYIĞIT	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 29/05 / 2017


Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süreci hekimlik mesleğinin en zor en öğretici ve en çok sabır gösterilmesi gereken dönemi sanırım. Bu dönemde; baba şevkati, engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; ben de dahil tüm asistan arkadaşlarımda büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken' e,

Bizi hep daha ileriye götürmeye çalışan, tez çalışmalarım ve eğitimim süresince ne zaman yardıma ihtiyaç duysam desteğini esirgemeyen ve ileriki hayatımda da esirgemeyeceğini bildiğim tez hocam Doç. Dr. Özkan Güngör' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, ailemden biri kadar yakın görüp her türlü sıkıntımı paylaşabildiğim, hocalığına hayranlık duyduğum ve üzerimde çok emeği olan canım hocam Prof. Dr. Kamile Gül' e,

Asistanlık sürecimde her zaman anlayışla, sabırla, hoşgörüyle yaklaşan sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya' ya,

Tez çalışmamın istatistik analizlerinde büyük destek olan Doç. Dr. Orçun Altunören' e,

Tez çalışmamın değerlendirilmesinde katkısı olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD öğretim üyesi Doç. Dr. İsmail Koçyiğit' e,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin' e , Doç. Dr. Ozan Balakan' a, Doç. Dr. Ayten Oğuz' a, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün' e, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öçal' a, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken' e, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu' na, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi' ye, Uzm. Dr. Murat Şahin' e ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a,

Rotasyon sürecimde, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Bu zorlu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan canım arkadaşlarım Suna Akdağ, Tuğba Yılmaz ve Elif İnanç' a,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline,

Beni ne olursa olsun koşulsuz şartsız destekleyen, güvenen, bugünlere getiren, üzerimde çok büyük emekleri olan canım babama, canım anneme ve biricik kardeşime,

Elimi tuttuğu ilk andan beri iyi günde kötü günde dediğimiz, hayat yolumuzu birlikte çizdiğimiz, her koşulda beni sonsuz sevgisiyle karşılayan en büyük destekçim canım eşim Dr. Safa Ersen Ganıdağlı' ya ve Allah' ın bana en büyük hediyesi olan sonsuz

huzur ve mutluluk kaynağım, en güzel Őükür sebebim canımın içi kızım İpek Ganıdağlı' ya çok teşekkür ederim.

Dr. Berivan Ganıdağlı



HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM OSTEOPONTİN VE FGF-23 DÜZEYLERİNİN KALP KAPAK KALSİFİKASYONU İLE İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Berivan Ganidağlı

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2017

ÖZET

Hemodiyaliz (HD) hastalarındaki kardiyovasküler kalsifikasyon, morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Vasküler ve valvüler kalsifikasyon artmış doku kalsifikasyonun göstergelerindedir. Vasküler kalsifikasyon inhibitörü olarak bilinen osteopontin (OPN) ve son zamanlarda artmış vasküler kalsifikasyonla ilişkisi gösterilmiş Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23)' ün valvüler kalsifikasyonla olan ilişkisi bilinmemektedir. Biz bu kesitsel çalışmada HD hastalarında serum OPN ve FGF-23 düzeylerinin kalp kapak kalsifikasyonu ile olan ilişkisini inceledik.

Çalışmaya en az 3 aydır HD tedavisi gören 85 erişkin HD hastası alındı. Hastaların %54' ü erkek, yaş ortalamaları 49.8 ± 15.1 yıl, HD süreleri ortalama 52.5 ± 39.6 aydı. Hastaların % 34'ü diyabetik olup, %17.6' sında koroner arter hastalığı öyküsü vardı. Diyalizat kalsiyumu olarak % 84.7 hastada 1.25 kalsiyum kullanılmaktaydı. Hastaların %60' ı D vitamini tedavisi ve %7.1' i sinekalset tedavisi almaktaydı. Hastalardaki valvüler kalsifikasyon oranı %32.3 olarak saptandı. Ortalama FGF-23 düzeyi 682.3 ± 771.7 pg/ml (9.9-2400), ortalama OPN düzeyi 22.2 ± 8.2 ng/ml (2.5-30.6) idi. Kalp kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; kalsifikasyon olan grup daha yaşlı ve serum OPN düzeyleri daha düşük idi. Kreatinin, sol atrium çapı, sol ventrikül end diyastolik çap ve arka duvar çapının da farklı olduğu görüldü. Logistik regresyon analizinde yaş ve OPN düzeylerinin kapak kalsifikasyonunun belirleyicisi olduğu görüldü.

Sonuç; kronik HD hastalarında valvüler kalsifikasyon oluşumunda ileri yaş ve azalmış serum osteopontin düzeyleri belirleyici iken, FGF-23 ile ilişki bulunamamıştır. Bu konuda destekleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, osteopontin, FGF-23, kalp kapak kalsifikasyonu

THE RELATION BETWEEN SERUM OSTEOPONTIN AND FGF-23 LEVELS WITH HEART VALVE CALCIFICATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

(Specialization In Medicine Thesis)

Dr. Berivan Ganidağlı

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF
MEDICINE

2017

ABSTRACT

Cardiovascular calcification is an important cause of morbidity and mortality in hemodialysis (HD) patients. Vascular and valvular calcification is an indicator of increased tissue calcification. Relation of osteopontin (OPN), which is known as vascular calcification inhibitor, and Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), which its relation with vascular calcification is recently shown, to valvular calcification is unknown. In this cross-sectional study, we examined relation between heart valve calcification, and serum OPN and FGF-23 levels.

85 adults which were on HD treatment for at least 3 months were included in the study. 54% of our patients were male, mean age was 49.8 ± 15.1 years, and mean HD duration was 52.5 ± 39.6 months. 34% of the patients were diabetic, and 17.6 % had history of coronary artery disease. 1.25 calcium were being used as dialysate calcium in 84.7% of the patients. 60% of the patients were on vitamin D replacement therapy and 7.1% were receiving cinacalcet treatment. Valvular calcification ratio of the patients was 32.3%. Mean FGF-23 level was 682 ± 771.7 pg/mL (9.9-2400), and mean OPN level was 22.2 ± 8.2 ng/mL (2.5-30.6). When the patients with and without heart valve calcification were compared; the group with heart valve calcification were older and had lower serum OPN levels. There were differences between the groups on creatinin levels, left atrial diameters, left ventricular end-diastolic diameters and posterior-wall thicknesses. In the logistic regression analysis, it is seen that age and serum OPN levels are predictors of valvular calcification.

Consequently, serum osteopontin level were found as a predictor for formation of valvular calcification in HD patients, but there weren't found any relation with FGF-23. Further research is needed in the subject.

Key words: Hemodialysis, osteopontin, FGF-23, heart valve calcification

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik böbrek yetmezliği	2
2.1.1.KBY tanımı.....	2
2.1.2. KBY evrelemesi.....	2
2.1.3. KBY epidemiyolojisi.....	3
2.1.4. KBY etyolojisi.....	3
2.1.5. KBY seyri ve ilerlemesinin önlenmesi.....	4
2.1.6. KBY’ de etkilenen sistemler.....	5
2.2. KBY de renal replasman tedavileri	7
2.2.1. Renal transplantasyon.....	7
2.2.2. Diyaliz	7
2.2.2.1 Periton diyalizi.....	8
2.2.2.2 Hemodiyaliz	8
2.2.2.2.1. Hemodiyaliz endikasyonları	9
2.2.2.2.2. Hemodiyaliz kontrendikasyonları	10
2.2.2.2.3. Hemodiyalizin komplikasyonları	10
2.3. Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler sistem risk faktörleri	11
2.3.1.KBY ve Hipertansiyon	12
2.3.2.KBY ve Hiperlipidemi	13
2.3.3.KBY ve DM.....	13
2.3.4.KBY ve Homosistein	13
2.3.5.KBY ve Anemi	14

2.4. Hemodiyaliz ve kardiyovasküler hastalıklar.....	14
2.4.1. İskemik kalp hastalığı.....	14
2.4.2. Konjestif kalp yetersizliği.....	15
2.4.3. Perikardit	15
2.4.4. İnfektif endokardit.....	15
2.4.5. Kardiyak aritmiler	16
2.5. KBY hastalarında kalsiyum(Ca), fosfor (P) ve vitamin D ilişkisi	16
2.6. KBY ve vasküler kalsifikasyon.....	19
2.6.1. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde etkili mekanizmalar	20
2.6.1.1. Apoptozis	21
2.6.1.2. Osteokondrojenik farklılaşma	21
2.6.1.3. Elastin degradasyonu	21
2.6.2. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde etkili moleküler mekanizmalar	21
2.6.2.1. Fosfor	21
2.6.2.2. Pirofosfat	22
2.6.2.3. Kalsiyum duyarlı reseptör	22
2.6.2.4. İnflamasyon	22
2.6.2.5. Klotho ve Fibroblast büyüme faktörü-23	23
2.7. Vasküler kalsifikasyonun inhibitör ve aktivatörleri	23
2.7.1. Matriks glikoprotein (MGP).....	24
2.7.2. Fetuin-A.....	25
2.7.3. Osteopontin.....	25
2.7.4. Osteoprotegerin.....	25
2.7.5. Osteokalsin	25
2.7.6. Paratiroid hormon related peptit (PTHrP)	25
2.7.7. Diğer proteinler.....	26
2.8. Vasküler kalsifikasyon ve mineral metabolizması arasındaki ilişki.....	26
2.8.1. Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi.....	26
2.8.2. Parathormon (PTH).....	26
2.8.3. D vitamini	27
2.9. Vasküler kalsifikasyon tanısı	28
2.9.1. Vasküler kalsifikasyon görüntüleme yöntemleri	28
2.10. Vasküler Kalsifikasyon Tedavisi.....	28

2.10.1. Serum fosfor kontrolü.....	29
2.10.1.1. Diyet.....	29
2.10.1.2. Fosfor bağlayıcılar	29
2.10.1.3. Diyaliz ile fosforun uzaklaştırılması.....	29
2.10.2. Kalsimimetikler.....	29
2.10.3. Vitamin D	30
2.11. KBY ve valvüler kalsifikasyon	30
2.12.Osteopontin(OPN).....	31
2.12.1.Osteopontinin biyomineralizasyondaki rolü.....	31
2.12.2.Osteopontin ve inflamasyon	31
2.12.3.Osteopontinin vasküler hastalıklardaki rolü	31
2.13.Fibroblast growth faktör-23(FGF-23).....	33
3.HASTALAR VE YÖNTEM	35
3.1.Olgu seçimi	35
3.2.Yöntem.....	35
4.SONUÇLAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	48
6. KAYNAKLAR.....	51

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. KBH evrelemesi.....	2
Tablo 2. Türkiye de KBY etyolojisi[8].....	3
Tablo 3. A.B.D.'de KBY etiyolojisi	4
Tablo 4. KBY' de Potansiyel Olarak Geri Döndürülebilir Etkenler [12]	5
Tablo 5. Üremide klinik anormallikler	6
Tablo 6. Vasküler kalsifikasyon aktivatör ve inhibitörleri.....	24
Tablo 7. Tüm hastaların laboratuvar verileri.....	37
Tablo 8. Kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların verilerinin karşılaştırılması	39
Tablo 9. Mitral kapak kalsifikasyonu olan hastaların verileri.....	41
Tablo 10. Mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların verilerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. Aort kapak kalsifikasyonu olan hastaların verileri	44
Tablo 12. Aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların verilerinin karşılaştırılması	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. KBY de Ca-P metabolizması.....	19
Şekil 2. İntimal ve Medial kalınlaşma	20



KISALTMALAR

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
ABD	: Amerika Birleşik Devleti
CREDIT	: Chronic Renal Disease in Turkey
DM	: Diyabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton diyalizi
TX	: Renal transplantasyon
ACE	: Anjiyotensin converting enzim
ACEi	: Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
NKF-DOQI	: The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Lp (a)	: Lipoprotein a
HDL	: High density lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
RRT	: Renal replasman tedavisi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
APD	: Aletli periton diyalizi
A-V	: Arteriyovenöz
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
NDHPKKB	: Non-dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri
DN	: Diyabetik nefropati
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
EPO	: Eritropoetin

MI	: Miyokard infarktüsü
KAH	: Koroner arter hastalığı
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Paratiroid hormon ilişkili peptid
FGF-23	: Fibroblast growth factor-23
CaSR	: Kalsiyum duyarlı reseptör
VK	: Vasküler kalsifikasyon
ALP	: Alkalen fosfataz
Enpp-1	: Ekto-nükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1
NPP-1	: Pirofosfataz/fosfodiesteraz
CRP	: C-Reaktif protein
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
IL-6	: İnterlökin 6
RANKL	: Nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü
BMP	: Kemik morfogenez protein
MGP	: Matriks glikoprotein
ANK	: Transmembran protein
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
EBCT	: Electron beam computerized tomography
MAK	: Mitral anulus kalsifikasyon
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
OPN	: Osteopontin
OPG	: Osteoprotegerin
Th	: T helper
ELISA	: Enzim-linked immunosorbent
EKO	: Ekokardiyografi
LA	: Sol atrium çapı
LVEDD	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVSD	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPWD	: Arka duvar çapı

IVS	: İnterventriküler septum kalınlığı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MKK	: Mitral kapak kalsifikasyonu
AKK	: Aort kapak kalsifikasyonu
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diastolik kan basıncı



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hemodiyaliz(HD) hastalarındaki mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Vasküler ve valvüler kalsifikasyon varlığı ve derecesi mortalitenin önemli belirleyicilerindedir. İleri yaş, diyaliz süresi, diyaliz yeterlilik durumu, serum CaXP ve fosfor düzeyleri, D vitamin tedavisi ve hiperparatiroidi vasküler kalsifikasyon gelişimi için risk faktörleri iken; hipertansiyon, ileri yaş ve KBY varlığı valvüler kalsifikasyon için bilinen risk faktörleridir. Vasküler kalsifikasyon, çeşitli aktivatör ve inhibitörlerle karşılıklı olarak düzenlenmektedir. HD hastalarında bu vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinin eksiklikleri vasküler ve valvüler kalsifikasyonla ilişkilidir. Osteopontin (OPN) son zamanlarda gündeme gelen ve HD hastalarında vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu düşünülen bir moleküldür. Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) ise yine son zamanlarda gündeme gelen, fosfor ve vitamin D metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan bir molekül olup farklı çalışmalarda HD hastalarında hem düşük hem de yüksek değerlerinin vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada; valvüler kalsifikasyonla ilişkisi henüz açıklığa kavuşmamış iki molekül olan OPN ve FGF-23' ü daha önce bu açıdan araştırılmadıkları ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir sorun olduğu HD hastalarında çalışarak, belirleyici olup olmadıkları ve bu iki markırı HD hastalarında etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik böbrek yetmezliği

2.1.1.KBY tanımı

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, ilerleyici nefron kaybı sonucunda, geri dönüşümsüz olarak böbreklerde üç aydan daha uzun süredir devam eden böbrek hasarı bulgularının varlığı (histopatolojik anormallikler, idrar, kan incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilen böbrek hasarı bulguları) veya glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin en az 3 aydır $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'den düşük olması olarak tanımlanabilir. Bu tanımlamada tüm böbrek hastalıklarının spektrumunu kapsayabilmek için kronik böbrek yetmezliği yerine kronik böbrek hastalığı (KBH) ifadesi kullanılmıştır [1, 2, 3].

2.1.2. KBY evrelemesi

KBY evrelemesi ve izlemi için esas olarak GFH kullanılır. GFH ölçümünde eksojen markırlardan inulin ve iotalamid kullanılabilir ancak bunların kullanımı pratik olmadığından GFH ölçümünde, genellikle endojen bir markır olan kreatinin kullanılır. KBY hastalarında mortalite ile ilişkili olması nedeniyle, yakın zamanda proteinüri de, KBY'nin evrelemesine dahil edilmiştir [4]. KBH evrelemesi Tablo 1'de gösterildiği gibidir.

Tablo 1. KBH evrelemesi

Evre	GFH (mL/dk)	Tanım
1	>90	Normal veya artmış GFH ile böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH ile böbrek hasarı
3a	45-59	Orta derece azalmış GFH
3b	30-44	Orta derece azalmış GFH
4	15-29	İleri derece azalmış GFH
5	<15	Son dönem böbrek yetersizliği

2.1.3. KBY epidemiyolojisi

Dünyada, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansında; Mexika' nın Morelos ve Jalisco eyaletleri 1. ve 2. sırada, Amerika Birleşik Devleti (ABD) 3. sırada, Türkiye ise 6. sırada yer alırken, SDBY prevalansında ise; Tayvan 1. sırada, Japonya 2. sırada, ABD 3. sırada, Türkiye ise 31. sırada yer almaktadır [5]. Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) prevalans çalışmasında KBH evrelendirilerek incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre, ülkemizde 18 yaş üstü popülasyonunun % 5.43'ü evre 1, % 5.15'i evre 2, % 4.67'si evre 3, % 0.27'si evre 4, % 0.15' i evre 5 olarak tespit edilmiştir ve KBH genel oranı % 15.7'dir [6,7]. Türk Nefroloji Derneği 2015 registry raporlarına göre, renal replasman tedavisi gerektiren KBH prevalansı, milyon nüfus başına 935, renal replasman tedavisi insidansı ise 147 olarak bulunmuştur [8]. ABD'de ise KBY insidansı, milyon başına 1700, prevalansı ise evre 1 %1.8, evre 2 %3.2, evre 3 %7.7, evre 4 %0.35 ve evre 5 ise %2.4' tür [9,10].

2.1.4. KBY etyolojisi

2015 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizde; ilk kez hemodiyalize başlanıp, kronik diyaliz programına alınan hastalar arasında; KBY nedenleri şöyle sıralanmaktadır: 1. sırada Diyabetes mellitus (DM), 2. sırada hipertansiyon (HT), 3. sırada glomerülonefrit (**Tablo 2**) [8]. USRDS 2013 verilerine göre ise A.B.D' de KBH nedenleri, Tablo 3' te belirtilmiştir.

Tablo 2. Türkiye de KBY etyolojisi[8]

	n	%
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	561	41.01
Tip 1 DM / Type 1 DM	177	12.94
Tip 2 DM / Type 2 DM	384	28.07
Hipertansiyon / Hypertension *	345	25.22
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	76	5.56
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	52	3.80
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	33	2.41
Amiloidoz / Amyloidosis	26	1.90
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	17	1.24
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	14	1.02
Diğer / Other	93	6.80
Etyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	151	11.04
Toplam / Total	1368	100.00

Tablo 3. A.B.D.’de KBY etiyojisi

	Hasta sayısı			Milyonda oranı		
	HD	PD	Tx	HD	PD	Tx
Diyabet	174.262	10.758	42.289	547.9	33.9	133.8
Hipertansiyon	113.108	8.214	29.528	356.3	26.0	93.3
Glomerülo nefritler	34.992	4.958	45.980	110.9	15.8	146.3
Kistik Böbrek	9.211	1.587	18.006	29.2	5.0	56.9
Diğer ürolojik	6.466	564	5.787	20.4	1.8	18.5
Diğer nedenler	35.460	3.867	27.569	112.3	12.3	87.9
Bilinmeyen/kayıp	14.415	1.252	11.158	45.5	4.0	35.4
Toplam	387.914	31.200	180.317	1.222.	98.8	572.1

HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, Tx: renal transplantasyon

2.1.5. KBY seyri ve ilerlemesinin önlenmesi

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi; böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşlü nedenlerinin düzeltilmesi, ilişkili komplikasyonların tedavisi, zamanında ve etkin renal replasman tedavisinin planlanması ile birlikte, renal hasarın ilerlemesinin yavaşlatılması ve önlenmesi basamaklarını içermektedir. Ayrıca önemli bir toplum sağlığı sorunu olan KBY’ nin erken tanınması, progresyonunun yavaşlatılmasıyla birlikte, ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde de önemlidir [11]. KBY’ de potansiyel olarak geri döndürülebilir etkenler Tablo 4’ te gösterilmiştir.

Tablo 4. KBY’ de Potansiyel Olarak Geri Döndürülebilir Etkenler [12]

Prerenal Yetmezlik	Hipovolemi, Kalp Yetmezliği
Hemodinamik Prerenal Yetmezlik	Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar, ACE İnhibitörü, Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
Postrenal Yetmezlik	Obstrüktif Üropati
İntrensek Böbrek Hastalığı	Ağır Hipertansiyon, Akut Pyelonefrit, İlaç Nefrotoksitesitesi(Akut Tübüler Nekroz, Akut İntersitisyel Nefrit ve Vaskülit), Radyokontrast Maddeler (Akut Tübüler Nekroz), Hiperkalsemi
Vasküler	Renal Ven Trombozu, Atheroembolizm
Diğer	Hiperadrenalizm, Hipotroidizm

ACE : Anjiyotensin Converting Enzim

KBY’ de altta yatan hastalıktan bağımsız olarak bazı faktörlerin düzeltilmesinin progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir. Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörü ve Anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisinin KBY progresyonunu yavaşlattığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu ajanların kullanımı ile glomerüler skarlaşmanın ilerlemesine yol açan intraglomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon önlenmiş olunur. The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) kılavuzunda da proteinüri miktarını 500-1000 mg/gün altına indirecek ya da %60 oranında azaltacak şekilde ACE inhibitörü veya ARB tedavisi önerilmektedir [13].

KBY’ de progresyonu yavaşlatmak için alınabilecek diğer önlemler de etkin kan basıncı kontrolü [14], protein alımının kısıtlanması [15], tuz tüketiminin kısıtlanması, sıvı alımının kontrolü [16], dislipideminin kontrolü [15], sigaranın bırakılması[17,18], metabolik asidoz tedavisi ve aneminin düzeltilmesi olarak sıralanabilir [19].

2.1.6. KBY’ de etkilenen sistemler

Hastaların klinik semptom ve bulguları, böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok denilebilir. GFH değeri 35-50 ml/dk’ nin altına inmedikçe hastalar asemptomatik olabilir. İlk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH değeri 20-25 ml/dk olunca, hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFH 15 ml/dk’ ye inince, son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve

hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar [20]. Üremide görülebilecek klinik anormallikler Tablo 5’te özetlenmiştir [21].

Tablo 5. Üremide klinik anormallikler

Üremide Klinik Anormallikler		
Sıvı-elektrolit bozuklukları	Nöromüsküler bozukluklar	Dermatolojik Bozukluklar
Volüm artması ve azalması	Yorgunluk	Solukluk
Hipernatremi ve hiponatremi	Uyku bozuklukları	Hiperpigmentasyon
Hiperkalemi ve hipokalemi	Mental bozukluk	Kaşıntı
Metabolik asidoz	Letarji	Ekimoz
Hiperfosfatemi	Asteriks	Üremik yüz görünümü
Hipokalsemi	Müsküler instabilite	
	Periferik Nöropati	Gastrointestinal
Endokrin-metabolik bozukluklar	Huzursuz bacak sendromu	Bozukluklar
Sekonder hiperparatiroidizm	Paralizi	İştahsızlık
Adinamik kemik hastalığı	Miyoklonus	Bulantı-Kusma
Vit-D eksikliği, osteomalazi	Epilepsi	Üremik ağız kokusu
Karbonhidrat intoleransı	Koma	Gastroenterit
Hiperürisemi	Adale krampları	Peptik ülser
Artmış Lp(a) seviyesi	Diyaliz disekilibrium sendromu	Hepatit
HDL’nin azalması	Miyopati	Assit
Protein-enerji malnutrisyonu	Kardiyovasküler-Pulmoner	Peritonit
Büyüme ve gelişme bozuklukları	Bozukluklar	Hematolojik-İmmunolojik
İnfertilite ve seksüel disfonksiyon	Arteryel hipertansiyon	Bozukluklar
Amenore	Konjestif kalp yetmezliği veya	Anemi
Hipotermi	Pulmoner ödem	Lenfopeni
Beta2 mikroglobulini amiloidozu	Perikardit, Kardiyomyopati	Kanama bozukluğu
	Üremik Akciğer	Enfeksiyona meyil
	Hızlanmış Ateroskleroz	Splenomegali-
	Hipotansiyon ve Aritmi	Hipersplenizm
	Damar kalsifikasyonu	Lökopeni
		Hipokomplementemi

Lp (a): Lipoprotein a, HDL: High density lypoprotein

2.2. KBY de renal replasman tedavileri

KBY hastalarını; henüz son dönem böbrek hastalığı oluşmayanlar ve son dönem böbrek hastalığı gelişenler olarak 2'ye ayırabiliriz. Henüz son dönem böbrek hastalığı gelişmeyenlerde konservatif tedavilerden yararlanılırken, son dönem böbrek hastalığı olanlarda ana tedavi şekli; diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) veya renal transplantasyondan oluşan; renal replasman tedavileridir (RRT).

2.2.1. Renal transplantasyon

Son yıllarda immüsupresif ve antimikrobiyal tedavide, enfeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu (TX) en fazla tercih edilen, en başarılı RRT yöntemi haline getirmiştir. Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunamamasından dolayı hastaların çoğu HD ve PD arasında seçim yapmaktadır [22,23]. Yapılan çalışmalar sonucunda SDBY olan hastalar için başarılı bir TX, diyalizle karşılaştırıldığında, daha uzun sağkalım ve daha iyi yaşam kalitesi için en iyi prognozu sağlayan, en uygun RRT formu olarak kabul edilmektedir [24,25].

Ayrıca diyaliz hastaları rezidü böbrek fonksiyonuna çok az veya hiç sahip değilken, TX yapılan hastalar önemli rezidü renal fonksiyona sahip olur ve bu durumun, bu hastaların sağlık durumu ve yaşam kalitesi üzerinde önemli olumlu katkıları vardır [26].

Bununla birlikte TX sonrası ömür boyu immüsupresif ilaç kullanımından kaynaklanabilecek enfeksiyon hastalıkları ve malignite gelişim riskinin artması, akut veya kronik rejeksiyon sonrası greftin fonksiyon kaybına uğraması, böbrek nakli adaylarında sınırlayıcı nedenler olarak gösterilebilir.

2.2.2. Diyaliz

Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile, hastanın kanı ve uygun diyalizat solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Bu farklı konsantrasyonlara sahip olan iki ayrı kompartman arasındaki sıvı-solüt değişimi; diffüzyon, ultrafiltrasyon ve konveksiyon yoluyla gerçekleşir. Membran porlarından geçiş ya da ultrafiltrasyon ile olur.

Diffüzyon olayı, solütlerin konsantrasyon farkı, molekül ağırlığı ve membranın direncine bağlı olarak gerçekleşirken, ultrafiltrasyon ise iki kompartman arasındaki basınç

farkı nedeniyle, su moleküllerinin hidrostatik veya ozmotik bir kuvvetle hareket etmeleri sonucu gerçekleşir. Diyaliz esnasında su akışı, kan ve diyalizat kompartmanları arasındaki hidrostatik basınç farkı nedeniyle, kandan diyalizata doğru gerçekleşir. Bunun gerçekleşme hızı membranın her iki tarafındaki total basınç farkına bağlıdır. Doğal olarak porlardan geçen solütler de su ile birlikte taşınırlar (konveksiyon) [27].

2.2.2.1 Periton diyalizi

Periton diyalizi tedavisinde; periton boşluğu, periton zarı ve farklı özellikte olabilen diyalizatlar kullanılır. Periton, diyalize uygun, doğal bir membrandır. PD tedavisinde, hastanın periton zarı membranı yapay bir böbrek gibi kullanılmaktadır [28]. Periton zarı vücutta biriken toksik maddeleri karın boşluğunda bulunan diyalizata aktararak yarı geçirgen bir zar işlevini görür. Periton zarı ile kan arasındaki madde alışverişi diffüzyon ve konveksiyon ile gerçekleşir [29]. Hastanın yaşadığı yerde hemodiyaliz imkanı olmaması, hastanın bir merkeze ve makinelere bağlı olarak yaşamak istememesi, genç ve hareketli oluşu, hepatit bulaşma riskinin düşüklüğü periton diyalizi için bir tercih nedeni oluşturmaktadır. Periton diyalizi yapacak hastanın, PD tedavisini sürdürebilecek uyumda olması esastır. PD, çoğu kez sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) şeklinde uygulanabilceği gibi, evde aletli periton diyalizi (APD) şeklinde de uygulanabilir [30].

PD'nin Avantajları: Komplike cihazlar olmadan evde tedavi imkanı, kolay öğrenilmesi, seyahat kolaylığı sağlaması, daha serbest diyet ve sıvı alımı imkanı, daha iyi anemi ve kan basıncı kontrolü ve hepatit bulaşma riskinin çok düşük olması olarak sayılabilir[28].

PD'nin Komplikasyonları: Herni, hemoroid, sırt ağrısı, karın ağrısı, solunum problemleri, karında doluluk hissi, kabızlık, kateter yer değiştirmesi gibi mekanik komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca; peritonit, çıkış yeri enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar; glukoz yüküne bağlı obezite, hiperlipidemi, iştah kaybı, protein ve aminoasit kaybı gibi metabolik komplikasyonlar da görülebilir [29,31].

2.2.2.2 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığıyla, farklı konsantrasyonlardaki kan ve diyalizat arasında sıvı ve solütlerin yer değişimi temeline dayanır. Hemodiyaliz işlemi ile hastanın kanı vücut dışında bir makine yardımı ile sıvı-solüt içeriği yeniden

düzenlenerek, tekrar hastaya verilir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşebilmesi için erişkinde 200-600 ml/dk lık (ortalama 300-400 ml/dk) kan akımı sağlanmalıdır. Bu kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici damar yolu gereklidir. Geçici damar yolu için en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı damar yolları ise; arteriyovenöz (A-V) greft ve arteriyovenöz fistüldür. Günümüzde kalıcı damar giriş yolu için en yaygın olarak A-V fistül kullanılır. A-V fistül oluşturmak, arter ile ven arasında bir pencere açarak, bunlar arasında bir bağlantı sağlamaktır. Sıklıkla öncelikle distalden başlayarak ön kol ve daha sonra dirsek bölgesi kullanılır. A-V fistül başarılı bir şekilde açılmışsa (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınmıyorsa) hasta fistülün gelişmesi için 3-4 hafta bekleddikten ve fistül yeterince olgunlaştıktan sonra hemodiyaliz makinesine bu fistül ile bağlanabilir [32,33,34].

Kan akımını en az 300 ml/dk'da tutacak şekilde, geçici ya da kalıcı damar giriş yolundan alınan kan, yarı sentetik membrandaki çok sayıdaki kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde, sodyum klorür, bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyaliz membranına verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafından diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde genelde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat da kan tarafına geçer. Su ve sodyum klörür fazlalığının uzaklaştırılması ise membran boyunca olan hidrostatik basınç sayesinde, ultrafiltrasyonla gerçekleşir [33,35].

2.2.2.2.1. Hemodiyaliz endikasyonları

HD endikasyonları akut ve kronik HD endikasyonları olmak üzere ikiye ayrılır.

Akut HD endikasyonları;

- Diüretik dirençli aşırı sıvı yüklenmesi
- Hiperkalemi
- Şiddetli metabolik asidoz
- Azotemi
- Perikardit
- Nöropati
- Kanama diyatezi

- Açıklanamayan mental durum bozukluğu
- Diyalizle uzaklaştırılabilen ilaç ya da toksin zehirlenmeleri olarak sayılabilir [36].

Kronik HD endikasyonları;

- GFH < 15 ml/dk ve üremik semptomların olması
- diüretik dirençli pulmoner ödem
- hiperkalemi
- üremiye bağlı nörolojik semptomlar
- malnütrisyon
- dirençli hipertansiyon
- metabolik asidoz [37]

2.2.2.2.2. Hemodiyaliz kontrendikasyonları

HD tedavisinin net bir kontrendikasyonu bulunmamakla birlikte, damar giriş yolunun kalmaması, koagülopati, ciddi kalp yetmezliği ve iğne fobisi varlığında tercih edilmeyebilir [37].

2.2.2.2.3. Hemodiyalizin komplikasyonları

Hemodiyaliz esnasında ve sonrasında aşağıdaki komplikasyonlar gelişebilir ;

- -Metabolik komplikasyonlar: Karbonhidrat-yağ metabolizması bozuklukları, protein enerji malnütrisyonu
- Enfeksiyonlar: Bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz, hepatit vs.
- Kardiyovasküler: Hipertansiyon, arterioskleroz, aritmi, hipoksi, damar yolu enfeksiyonları ve trombozu, hava embolisi
- Üremik komplikasyonlar: Periferik nöropati, metabolik kemik hastalığı, metastatik kalsifikasyon, anemi, kaşıntı, uykusuzluk ve kronik yorgunluk, üremik ensefalopati, renal osteodistrofi, alüminyum intoksikasyonu
- Non-üremik komplikasyonlar: Hepatit, serözit (perikardit, hemodiyaliz asiti), büyüme ve
- gelişmede gerilik, malnütrisyon, edinsel kistik hastalık, amiloidoz [38,20].

Hemodiyaliz tedavisi hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, hastalarda birçok probleme yol açabilir. Günümüzde diyaliz teknolojisindeki gelişmeler sayesinde hemodiyalize bağlı akut komplikasyonlar önemli oranda azalmasına rağmen, bu komplikasyonların varlığı iyi bilinmelidir. Hipotansiyon (%20-30), kramp (%5- 20), bulantı-kusma (%5-15), baş ağrısı (%5), göğüs ağrısı (%2-5), sırt ağrısı (%2-5), kaşıntı (%5), ateş-titreme (%1den az) hemodiyaliz esnasında sık karşılaşılan ancak genellikle hayatı tehdit etmeyen komplikasyonlardır.

Hemodiyaliz işlemi esnasında diyaliz disequilibrium (dengesizlik) sendromu, diyalizer reaksiyonları, aritmi, kardiyak tamponad, kanama (kafa içi, gastrointestinal sistem vb), konvülsiyon, hemoliz, hava embolisi, diyalizerin yırtılması, diyalizerde kanın pıhtılaşması, sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları, diyalizat ısısında değişiklikler ve hipokalsemi gibi komplikasyonlara da rastlanabilir. Bu komplikasyonlar daha nadirdir ancak hayatı tehdit edebilen komplikasyonlardır. Ayrıca serum ilaç düzeylerinde azalma, kompleman aktivasyonu ve geçici nötropeni de izlenebilir [39].

2.3. Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler sistem risk faktörleri

SDBY olan ve hemodiyaliz programına alınan hastalarda, genel popülasyona oranla, kardiyovasküler hastalıklara (KVH) yakalanma riskinin artmış olduğu bilinmektedir. SDBY olan hastalarda ölüm nedenlerinin yaklaşık %50'si KVH'a bağlıdır [40,41,42,43].

SDBY olan hastalarda KVH risk faktörleri geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

Geleneksel risk faktörleri:

- Yaş
- Cinsiyet
- Total kolesterol yüksekliği
- LDL↑
- HDL ↓
- DM
- HT
- Sigara
- Fiziksel inaktivite

- Hiperhomosisteinemi
- Pozitif aile öyküsü

Geleneksel olmayan risk faktörleri:

- GFH oranı
- Proteinüri
- Anemi
- Kalsiyum/fosfor metabolizması bozuklukları İnflamasyon
- Renin-anjiyotensin sistem
- Oksidatif stres
- Malnütrisyon [41,43,44,45,46]

KBY, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi gibi sık görülen kardiyovasküler hastalıkların yanında perikardit, aritmi, infektif endokardit gibi diğer kardiyovasküler sistem hastalıkları için de bir risk faktörüdür. KBY hastalarında genellikle eşlik eden sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, homosisteinemi ve hiperparatiroidizmin varlığı da bu riskin artışında rol oynar.

2.3.1.KBY ve Hipertansiyon

KBY de hipertansiyon sıklığı %60-100 arasındadır [47,48]. KBY hastalarında görülen HT' nin patogenezinde esas olarak sodyum retansiyonu ve dolayısıyla artmış intravasküler sıvı sorumludur. Sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyon da diğer nedenler arasında yer alır [49].

Bunun dışında vazodilatasyon etkisi olan prostaglandinlerde ve nitrik oksitte azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma [49], eritropoetin tedavisi ve sekonder hiperparatiroidizm de hemodiyaliz hastalarındaki HT' nin patogenezinde sorumludur [48].

Diyaliz hastalarında diyaliz öncesi ölçülen kan basıncının 120/80 mmHg' nin altında olması istenir. Ancak diyaliz sırasında veya sonrasında semptomatik hipotansiyondan kaçınmak için, hedef kan basıncı genellikle 140/90 mmHg olarak kabul edilmektedir [50].

Diyaliz hastalarında HT tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken, tuz kısıtlaması ile beraber etkin volüm kontrolünün yapılmasıdır [50,51].

Birçok çalışma sonucunda, KBY hastalarında kan basıncını kontrol altına almak için tek ajan yeterli olmayıp, ortalama 3.5-4.2 arasında değişik gruptan antihipertansif ajana ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir [52]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi), ARB' ler, non-dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri (NDHPKKB), diüretikler ve beta-blokerlerin hem kardiyak hem renal koruma sağlaması nedeniyle uygun görülen KBY hastalarında kan basıncı kontrolünde kullanılması önerilmektedir [53].

2.3.2.KBY ve Hiperlipidemi

SDBY hastalarında en sık görülen lipit anormalliği hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyidir [54].

KBY hastalarında LDL-kolesterolün 100 mg/dl ve altına düşürülmesi önerilir [55]. Bu hastalarda LDL-kolesterol 100 mg/dl'nin üzerinde ise diyet, 130 mg/dl'nin üzerinde ise ilaç tedavisi önerilir ve bu hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri LDL kolesterolün düşürülmesinde en etkili ve ilk seçenek ilaçlardır.

2.3.3.KBY ve DM

2015 TND'nin verilerine göre SDBY tanısı konmuş hastaların % 41'inde etiyolojik neden diyabetik nefropati (DN) dir[56]. Diyabet varlığı KBY hastalarında KVH gelişimi için ek bir risk faktörüdür [57].

Mikroalbuminüri (20-200 µg/dk veya 30-299 mg/gün albuminin idrarla atılması), DN'nin en erken belirleyicisi olduğu için diyabetik hastalarda KVH için mortalite ve morbiditenin göstergesi olarak kabul edilir [58,59].

2.3.4.KBY ve Homosistein

Yapılan çalışmalarda KBY hastalarında plazma homosistein düzeyi yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin de KVH için risk artışına neden olduğu gösterilmiştir [60,61].

2.3.5.KBY ve Anemi

KBY'de anemi sık görülen ve KVH için risk artışı oluşturan bir faktördür [62]. SDBY olan hastalarda hedef hemoglobin (Hb) değerleri 11-12 gr/dl, hedef hematokrit (Hct) değeri %33'tür [63]. SDBY' de aneminin en önemli nedenleri; eritropetin (EPO) yetersizliği, yetersiz diyaliz (hemodiyaliz yeterliliği ile EPO'ya yanıt arasında bir ilişki mevcuttur) ve demir eksikliğidir. EPO tedavisine yetersiz yanıtın en önemli nedeni demir eksikliğidir. Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliğinin nedenleri ise; kronik kan kaybı olması ve demir depolarının tükenmesidir [45].

2.4. Hemodiyaliz ve kardiyovasküler hastalıklar

2.4.1. İskemik kalp hastalığı

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %40'ında koroner arter hastalığı (KAH) tesbit edilmiştir [64]. HD hastalarında yapılan bir çalışmada akut miyokard infarktüsü (MI) geçirme riski yılda %10, ani ölüm riski ise %9 olarak bulunmuştur [65].

SDBY hastalarında KAH için klasik risk faktörleri (yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi) yanında böbrek yetersizliğinin kendisinin getirdiği ek risk faktörleri de (hiperparatiroidi, homosistein, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres) vardır [60,66]. KBY, koroner perfüzyon basıncına, diyastolik perfüzyon süresine ve kanın oksijen taşıma kapasitesine olumsuz etki eder. KBY hastalarındaki artmış volüm ve basınç, ventriküler diyastolik basıncı artırarak koroner perfüzyon basıncını azaltır. Diyaliz sırasında gelişen göreceli hipovolemi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürerek atım volümünü azaltır ve hipotansiyon gelişir, bu gelişen hipotansiyon da kalp hızında refleks artışa yol açar. Yine HD hastalarındaki A-V fistül nedeniyle kalp atım volümünün artması ve yüksek debili kalp yetersizliği gelişmesi sonucu da kalp hızı artar. Kalp hızındaki artış da diyastolik perfüzyon süresini kısaltarak miyokard kan akımının azalmasına neden olur. Hemodiyalizin tetiklediği hipoksi, elektrolit bozuklukları, katekolamin artışı, hipotansiyon ve taşikardi bu hastalarda miyokardın oksijen ihtiyacını artırır [67].

2.4.2. Konjestif kalp yetersizliği

Diyaliz başlangıcında KBY hastalarının yaklaşık %40'ında kalp yetersizliği semptomları vardır; semptomu olmayanların da %25'inde ortalama 3.5 yıl içinde kalp yetersizliği bulguları gelişebilmektedir [68,69]. Diyaliz hastalarında kalp yetersizliği için risk faktörleri; hipertansiyon, volüm fazlalığı, anemi, A-V fistül, iskemik kalp hastalığı, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, hiperparatiroidizm ve üremidir [49]. Diyaliz hastalarında kalp yetersizliği gelişiminin önlenmesi için sıvı ve tuz kısıtlaması yanında diyalizle vücuttaki ekstrasellüler fazla sıvının uzaklaştırılması şarttır [70].

2.4.3.Perikardit

KBY hastalarında diyalize geç başlanması, yetersiz diyaliz, eşlik eden viral enfeksiyonlar, tüberküloz, eşlik eden sistemik lupus eritematozis gibi seröz membranların tutulumu ile seyreden hastalıklar, hiperparatiroidizm, diyalizde antikoagülan kullanımına bağlı kanama ve minoksidil gibi ilaçların kullanımını perikardit gelişimine neden olabilir [49,71,72].

Üremik hastalarda perikardit varlığı diyaliz tedavisinin hemen başlatılmasını, diyalize girenlerde ise diyalizin yoğunlaştırılmasını gerektirir ve genellikle birkaç ayda perikarditte düzelme gözlenir [73].

2.4.4.İnfektif endokardit

Hemodiyalize giren KBY hastalarının %10-20'sinde infektif endokardit gelişebilir. Katater kullanımı veya başka bir odaktaki enfeksiyon varlığı endokardit gelişimine neden olabilir. En sık etken de *Staphylococcus aureus* tür. *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, enterokoklar, gram negatif organizmalar ve aspergillus da etken olarak bildirilmiştir [74]. Tedavide genellikle 4-6 hafta süreyle parenteral antibiyotik verilir fakat diyaliz hastalarında endokardit mortal seyredebilir.

2.4.5.Kardiyak aritmiler

HD hastalarında yapılan çok merkezli bir çalışmada bu hastaların %76'sında ventriküler aritmi saptanmış; özellikle diyalizden iki saat sonra bu aritmilerin arttığı ve beş saate kadar devam edebildiği görülmüştür [75].

KBY hastalarında aritmi oluşumu için risk faktörleri miyokard hastalıkları, KAH-MI, perikardit, iletim sisteminde kalsifikasyon, diyaliz ilişkili hipotansiyon, elektrolit değişiklikleri, asit-baz değişiklikleri, hipoksi, otonomik disfonksiyon ve hiperparatiroidizmdir [76].

2.5.KBY hastalarında kalsiyum(Ca), fosfor (P) ve vitamin D ilişkisi

Böbrekler, kemik bütünlüğünün korunması ile ilgili minerallerin dengesi açısından çok önemli görevlere sahiptir. KBY seyrinde progresif olarak meydana gelecek olan GFH'deki düşüş nedeniyle, özellikle GFH 20'nin altına düştüğü zaman, renal tübüllerden fosfor atılımı giderek azalacaktır. Kanda fosfor artınca, serum kalsiyum değeri düşerek kalsiyum ile fosfor arasındaki denge korunmaya çalışılacaktır. Fosfordaki yükselme, kalsiyumdaki düşüş ve bunların yanında meydana gelen kalsitriol yapımındaki azalma ile birlikte, parathormon (PTH) salgılanması uyarılacak ve süreç devam ederse, sekonder hiperparatiroidi meydana gelecektir [21,77].

PTH'nin fosfatürik etkisi ile fosfor seviyesi normal düzeylerde tutulmaya çalışılır. PTH kemik rezorpsiyonunu arttırarak hipokalseminin düzelmesini sağlar ve proksimal tübülde 1-alfa hidroksilasyonu uyarır ve kalsitriol eksikliğini gidermeye çalışır. Başlangıçta bu olumlu etkileri olan hiperparatiroidi tablosu, ilerleyen dönemlerde fosfor emilimini daha fazla azaltılamayacağı için, PTH ile uyarılmış olan kemiklerden fosfor salınımının da etkisi ile hiperfosfatemi daha da belirginleşir [78]. Hiperfosfateminin indirekt etkisinden bağımsız olarak, ileri dönem KBY hastalarında paratiroid bez büyümesini direkt olarak da uyardığı ve PTH sentezini artırdığı gösterilmiştir [79,80]. KBY'de kalsitriol aktivitesinde de düşüş meydana gelir. Bunun sebebi renal rezervin azalması, hiperfosfatemi nedeniyle fosfatürik bir peptid olan Fibroblast Growth Factor (FGF-23) sentezinin artması ve paratiroid bezinde kalsitriol reseptör sayısının azalmasıdır.

KBY hastalarında sekonder hiperparatiroidizme yol açan bir diğer neden ise serum kalsiyumundaki azalmadır. Kalsiyum, paratiroid bezindeki esas hücrelerde bulunan

kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) aracılığı ile PTH düzenlenmesine önemli katkı sağlar [81]. KBY’de özellikle paratiroid bezde nodüler hiperplazi geliştikten sonra, CaSR sayısı azalır [82]. CaSR’deki bu azalma nedeniyle PTH uygunsuz olarak yüksek kalabilir. Kalsimimetik ajanlar bu reseptörlerin kalsiyum duyarlılıklarını artırarak PTH sekresyonunu baskılayabilirler.

Ayrıca ileri dönem KBY’de görülen metabolik asidoz osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik kalsiyum depolarının azalmasına neden olur [83]. SDBY hastalarında başlıca iki tip kemik hastalığı görülür. Birincisi, osteitis fibroza olarak bilinen yüksek döngülü kemik hastalığı, ikincisi ise osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı ile karakterize düşük döngülü kemik hastalığıdır.

Yüksek döngülü kemik hastalığı(osteitis fibroza); Artmış PTH ile ilişkilidir. Osteoklastik rezorbsiyon boşluklarının derinlik ve sayısındaki artış yanında osteoklastların sayısı ve büyüklüklerinde de artış meydana gelmiştir. Kollajen birikimi azalmış ve kemik dönüşüm hızı belirgin olarak artmıştır. Histolojik incelemelerde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir [20,21,77].

Yüksek döngülü kemik hastalığının tedavisinde ilk basamak diyetle alınan fosfor miktarının azaltılmasıdır. Fosfat kısıtlı diyetle birlikte sıklıkla fosfat bağlayıcı ajanlar da kullanılmaktadır. Bu ajanlardan en çok tercih edilenler; kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonattır. Fosfat bağlayıcı diğer bir ajan da sevalemer hidroklorürdür ve özellikle CaxP oranının $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ den büyük olduğu durumlarda kullanılır. Alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar alüminyum toksitesinden dolayı uzun süreli kullanılmamalıdır. Fosfat bağlayıcı ajanların en önemli yan etkileri hiperkalsemi, konstipasyon ve gastrointestinal rahatsızlık hissidir [21,84,85]. Osteitis fibroza tedavisinde kullanılan diğer bir ajan kalsitrioldür, hem kalsiyumu artırıcı hem de PTH’ ı direkt baskılayıcı etkisi vardır. Oral ya da intravenöz olarak uygulanabilir [21,84]. Kolekalsiferol (vitamin D3) formunun kullanımı da, KBY hastalarında azalmış olan 25 OH-vitamin D3 deposunun artırılmasına yardımcı olarak, kalsitriol üretimi için gerekli substrat sağlanması açısından yararlı bulunmuştur ve PTH azalmasına indirekt etki yaptığı gösterilmiştir [86].

Düşük döngülü kemik hastalığı; Genelde diyaliz tedavisi altındaki KBY hastalarında görülür ve başlıca iki tipi vardır: 1)Osteomalazi; kemik dönüşümü mineralizasyon safhasında durur ve mineralize olmamış (osteoid) kemik miktarı artar. Kemiği oluşturan ve rezorbe eden hücreler de azalmıştır. Osteomalazi’nin son 10 yıla kadar en sık nedeni alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar iken, bu ajanların kullanımının

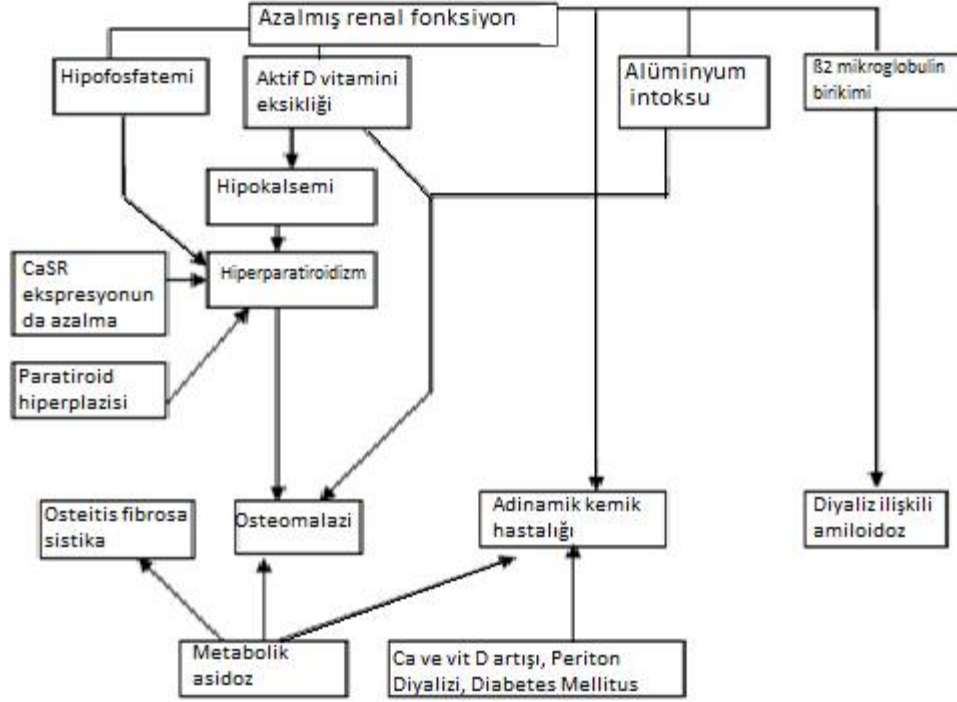
azalması ile osteomalazi sıklığı da azalmıştır [87]. 2) Adinamik kemik hastalığı; özellikle diyabet hastalarında olmak üzere HD ve PD hastalarında en sık görülen kemik mineral bozukluğudur [88]. Adinamik kemik hastalığında kemik hücre aktivitesi durma noktasındadır ve osteoblastlarda hem kollajen sentezi hem de mineralizasyon oranı düşüktür, bu nedenle osteomalazide görülen osteoid formasyonu adinamik kemik hastalığında görülmez. Adinamik kemik hastalığının en sık nedenlerinden biri PTH' nin aşırı baskılanmasıdır (kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, yüksek diyalizat kalsiyumu ve D vitamini kullanımı nedeniyle). Fakat, nadiren PTH seviyesi yüksek olan bazı hastalarda da adinamik kemik hastalığı görülmektedir [89].

Adinamik kemik hastalığı, kemiğin kalsiyum alımındaki azalma nedeniyle hiperkalsemiye eğilime, vasküler kalsifikasyonda ve mortalite riskinde artışa neden olur. Yapılan bir çalışmada; kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullanan diyaliz hastalarındaki aort kalsifikasyonu, adinamik kemik hastalığı olanlarda yüksek döngülü kemik hastalığı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur [90,91].

Adinamik kemik hastalığının tedavisinde; kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı ve D vitamini kullanımının azaltılması, diyalizat kalsiyumunun düşürülmesi önerilir. Böylece aşırı baskılanmış olan PTH düzeyinin yükseltilmesi hedeflenir [92].

Eğer alüminyum ile ilişkili osteomalazi olduğu düşünülüyorsa, tedavide alüminyum alımı azaltılmalı (oral ya da diyalizat ile), desferroksamin gibi şelatörler ve yüksek geçirgenli diyaliz membranları kullanılarak alüminyum yükünü azaltılması sağlanmalıdır.

KBY'deki kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemik hastalıklarının patogenezi **şekil 1'** de özetlenmiştir [93].



Şekil 1. KBY de Ca-P metabolizması

2.6.KBY ve vasküler kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon (VK); endotel hasar oluşumu ile giden hastalıklarda (KBY, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi) sıklıkla görülen ve artmış morbidite ve mortalite ilişkili bir tablodur [94].

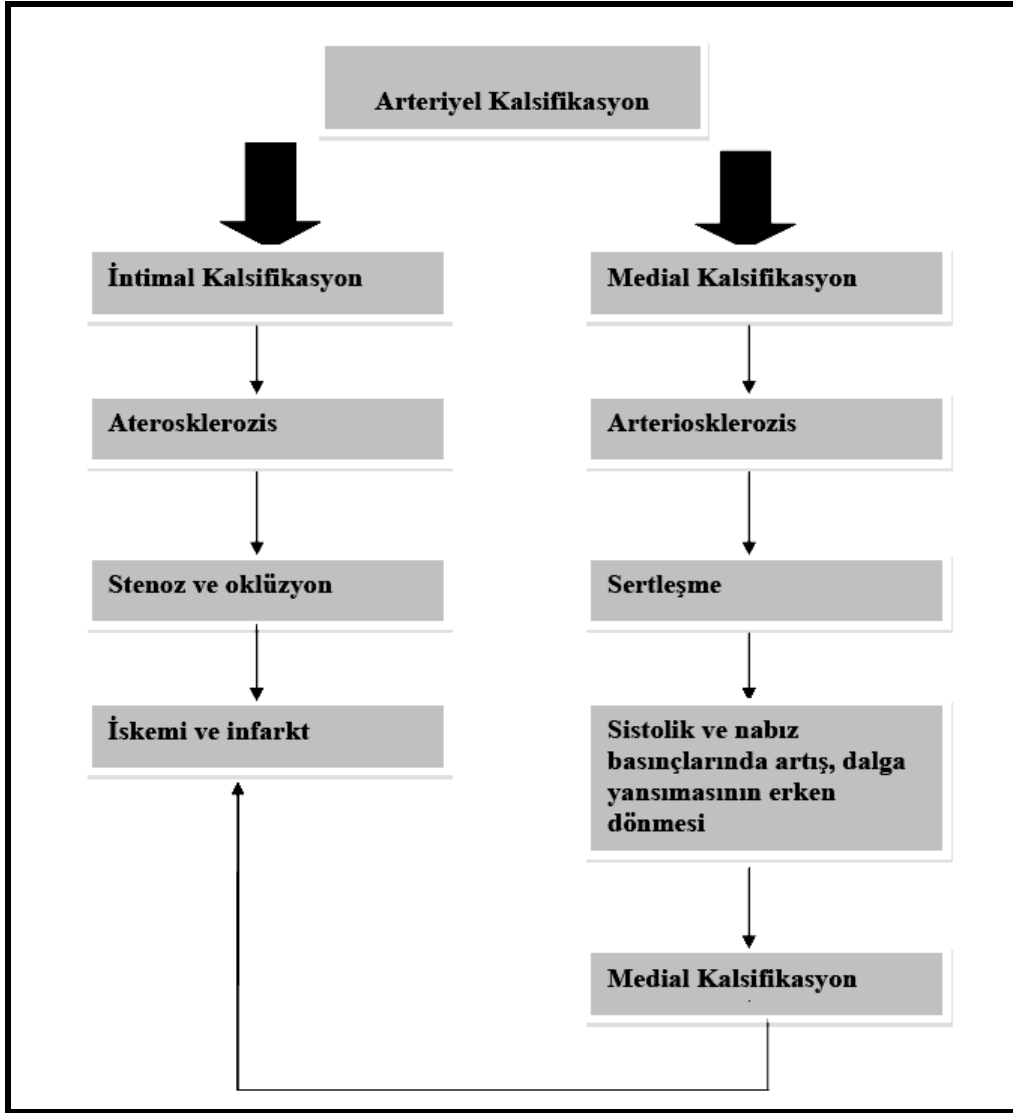
Diyaliz hastalarındaki VK; diyaliz süresi ve yeterliliği, ileri yaş, serum CaXP ve fosfor düzeyleri, D vitamini tedavisi ve hiperparatiroidi ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada evre 3-5 KBY hastalarında sağlıklı popülasyona göre VK' nın arttığı, diyabetik olan KBY hastalarında diyabetik olmayanlara oranla VK' nın daha yüksek olduğu gösterilmiş ve VK sürecinde diyabetin de önemli rolü olduğu saptanmıştır [95].

VK' nın intimal ve medial kalsifikasyon olmak üzere başlıca iki tipi vardır:

1)İntimal kalsifikasyon; damar intima tabakası endotelial hücreler ve az miktarda subendotelial bağ dokudan oluşur ve intimal kalsifikasyonda tipik olarak aorta, koroner arter ve büyük arterler etkilenir. Bu damarlarda görülen intimal kalsifikasyon ilerlemiş "aterosklerozun" (arter intimasının inflamasyonla kalınlaşıp kalsifiye hale gelmesi sonucu oluşan tkayıcı lezyonlar) göstergesi olarak kabul edilir [96].

2)Medial kalsifikasyon; damar media tabakası, düz kas hücreleri ve elastinden zengin hücre dışı matriksten oluşur ve medial kalsifikasyonda; orta ve büyük ana arterler etkilenir. Oluşan medial kalsifikasyon sonucu "arteriyoskleroz" (artmış fibrozis, elastik lif kaybı ve damar duvarında yoğun kalsifikasyon sonucu arterlerde elastisite azalması) oluşur [97].

İntimal ve medial kalsifikasyon oluşumu ve sonuçları **şekil 2**' de gösterilmiştir.



Şekil 2. İntimal ve Medial kalınlaşma

2.6.1.Vasküler Kalsifikasyon Patogenezinde Etkili Mekanizmalar

Yapılan son çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun aktif ve programlı bir süreç olduğu anlaşılmıştır [98]. Ateroskleroz oluşumunda önemli yeri olan kronik inflamasyon,

aynı zamanda vasküler kalsifikasyona neden olan mekanizmaları da düzenlemektedir [99].

Son dönemde yapılan çalışmalar, VK gelişim sürecinde angiogenezin de önemli olduğunu, ayrıca osteoblast ve osteoklastların da bu süreçteki etkilerini açığa kavuşturmuştur [100].

2.6.1.1. Apoptozis

Damar düz kas hücrelerinde oluşan apoptozis, VK' nın başlamasına önemli katkı sağlar. Bu hücrelerden kaynaklanan apoptotik oluşumların, kalsiyum kristal oluşumunda matriks bir kese gibi davranarak VK' nın başlamasına neden olduğu düşünülmektedir [101,102].

2.6.1.2. Osteokondrojenik farklılaşma

Yapılan bazı çalışmalar, vasküler hasarlanmaya multipotent vasküler düz kas hücrelerinin osteokondrojenik hücrelere dönüşerek cevap verdiklerini ve vasküler kalsifikasyonun bu şekilde başladığını düşündürmektedir [103]. Osteokondrojenik hücrelere dönüşen damar düz kas hücreleri kemik ilişkili proteinler (in vitro çalışmalarda alkalenfosfataz(ALP), osteokalsin ve osteopontin sentezledikleri bulunmuş) sentezleyerek, kristal oluşumu ve depolanmasına katkı sağlar [104,105].

2.6.1.3. Elastin degradasyonu

Düz kas hücrelerinin ve damar duvarının esas yapıtaşı elastindir. Elastin parçalanması VK' nın başlaması ve progresyonunda önemli bir rol oynar. Proteazlarca parçalanan elastin kalsiyuma yüksek afinite gösterir ve elastik lameller boyunca hidroksiapatit gelişimi kolaylaştırır [106,107].

2.6.2. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde etkili moleküler mekanizmalar

2.6.2.1. Fosfor

Fosfor, damar düz kas hücre apoptozisinin ve osteokondrojenik farklılaşmanın en önemli uyarıcılarından biridir. Fosfor seviyesi arttıkça büyüme-ölüm spesifik gen 6 (Gas6)' nın damar düz kasında bulunan reseptör ekspresyonu baskılanır ve apoptozis

hızlanır [108,109]. Normalde hücre içine fosfor girişi sodyum bağımlı fosfor kotransportu ile olur ancak damar düz kas hücresine fosfor girişi genellikle Pit-1 aracılı transporter ile olur ve bu yol kullanıldığında da osteokondrojenik farklılaşma gerçekleşir [110].

2.6.2.2. Pirofosfat

Pirofosfat, ATP' nin, ekto-nükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (Enpp-1) enzimiyle hidrolizinden oluşur. Normalde pirofosfat, hidroksiapatit oluşumunu ve vasküler kalsifikasyonu etkin bir şekilde önler. Bazı genetik hastalıklarda (idiyopatik infantil arteriyel kalsifikasyonda Enpp-1 geninde) oluşan mutasyonlar pirofosfat oluşumunu bozar ve bu hastalarda arteriyel kalsifikasyon gelişir. Bu da pirofosfatın VK' da önemli olduğunu gösterir [110].

2.6.2.3. Kalsiyum duyarlı reseptör

Kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR), paratiroid bez, böbrek, kemik ve barsaklarda, damar düz kas ve endotel hücrelerinde bulunmaktadır [111,112,113]. Yapılan çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinde CaSR ekspresyonundaki azalmanın mineralizasyon artışı ile ilişkili olduğu, CaSR ekspresyonunda artışın ise VK' nın ilerlemesini durdurduğunu; fosfor aracılı kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir [114,115].

2.6.2.4. İnflamasyon

Kronik böbrek yetmezliğinin sonucu olarak kronik sistemik inflamasyon oluşur. GFH azaldıkça inflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımı artmaktadır [116]. İnflamasyon durumlarında C-Reaktif protein (CRP) ve fibrinojen artarken, albumin ise azalır [117].

Yapılan çalışmalarda; CRP, fibrinojen yüksekliği ve albumin düşüklüğü KBY' de kardiyovasküler kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak korele bulunmuştur [117,118,119,120,121]. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi bazı proinflamatuvar sitokinler, indirgenmiş LDL kolesterol partiküllerine bağlanarak intima-media arasında birikir, kompleman sistemini aktive eder ve monositleri aterosklerotik lezyonlara çeker [122]. Ayrıca inflamasyon, dolaşımdaki fetüin-A gibi bazı kalsifikasyon inhibitörlerini etkileyerek de vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarının kolaylaşmasına katkı sağlar [123,124].

2.6.2.5. Klotho ve Fibroblast büyüme faktörü-23

Klotho ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-23) fosfor ve D vitamini metabolizmasında önemli rol oynar. Bu iki faktör üriner fosfor atılımını artırır ve 1- α -hidroksilaz aktivitesini baskılar. Klotho, FGF-23' ün reseptör duyarlılığını arttıran, FGF-23 kofaktörüdür [125,126]. Klotho'nun aşırı ekspresyonunun aortik kalsifikasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, damar düz kas hücrelerinde fosfor aracılı kalsifikasyonu direkt olarak inhibe edebileceği de düşünülmektedir [127]. FGF-23' ün ise VK gelişimindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çünkü FGF-23' ün eksikliği gibi fazlalığının da aterosklerozun ciddiyeti ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur [128,129].

2.7. Vasküler kalsifikasyonun inhibitör ve aktivatörleri

Vasküler kalsifikasyonda bazı inhibitör ve aktivatör proteinler rol almaktadır [130,131,132,133,134]. Aktivatör proteinlerden; nüklear faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ve kemik morfogenez protein-2 (BMP-2), inhibitör proteinlerden ise; osteoprotegerin (OPG), fetuin-A, osteopontin (OPN), matrix glikoprotein (MGP), ve kemik morfogenez protein-7 (BMP-7), karşılıklı kompleks mekanizmalarla VK sürecini düzenlemektedirler. Ayrıca, aktivatör bazı moleküllerin mikroRNA üzerinden de etki edebildikleri düşünülmektedir [135]. Vasküler kalsifikasyonu aktive ve inaktive eden faktörler **tablo 6** da gösterilmiştir.

Tablo 6. Vasküler kalsifikasyon aktivatör ve inhibitörleri

İnhibitörler	Aktivatörler
Fetuin-A	Hiperfosfatemi ve Hiperkalsemi
MGP	İnflamatuvar faktörler
Osteoprotegerin	LDL
İnsülin	Varfarin
Adiponektin	Glukoz
FGF-23/ Klotho	Oksidatif stres
BMP-7	D vitamini
Osteopontin	Leptin
Östrojen	Elastin fragmentasyonu
Magnezyum	Heat shock protein 70
Pirofosfataz/fosfodiesteraz (NPP-1)	Cathepsin S
HDL	BMP-2 ve 4
K vitamini	Msx2
Transmembran protein (ANK)	RANKL
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)	Osteokalsin
Paratiroid Hormon (PTH)	Runx2/Cbfa1
Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP)	Üremik toksinler
Pirofosfat	Alkalen fosfataz
Osterix, Sox9, Collagen	

2.7.1. Matriks glikoprotein (MGP)

MGP, osteojenik ve kondrojenik farklılaşmayı sağlayan BMP-2' nin aktivasyonunu engelleyerek kalsifikasyonu inhibe etmektedir [136]. MGP' nin aktivite göstermesi için gama karboksilasyonu gereklidir ve bu reaksiyon için K vitaminine ihtiyaç vardır. Bu nedenle K vitamini eksikliğinde MGP aktivasyonu gerçekleşemez ve VK oluşabilir [137]. Diyaliz hastalarında, serum MGP seviyeleri ile koroner arter veya aortik kalsifikasyon arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmesine rağmen, bazılarında gösterilememiştir [138].

2.7.2. Fetuin-A

Fetuin-A, kalsiyum ve fosfor ile etkileşerek kalsiprotein partikülüne dönüşür ve bu partikül de hidroksiapatit presipitasyonuna engel olarak VK' yı inhibe eder [139]. Aynı zamanda Fetuin-A, proinflamatuvar sitokin salınımını azaltır ve apoptotik cisimleri opsonize ederek fagositozlarına yardımcı olur [140].

2.7.3. Osteopontin

Osteopontin, VK' yı inhibe eden diğer bir proteindir ve diş, kemik gibi mineralize dokularda, böbrek ve epitel yüzeylerde bulunur [141]. Yapılan bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında OPN seviyeleri ile koroner arter kalsifikasyonu arasında korelasyon saptanmıştır [142].

2.7.4. Osteoprotegerin

Osteoprotegerin, osteoklast maturasyonunu inhibe ederek osteoklastın yeniden şekillenmesini bozar [143]. Yapılan çalışmalarda OPG seviyesi yüksek olan hem normal popülasyon hem de diyaliz hasta popülasyonunda koroner arter hastalığı ve VK daha yüksek oranda saptanmıştır [144,145].

2.7.5. Osteokalsin

Osteokalsin, yüksek kemik döngüsünün önemli bir belirteci olması nedeniyle kemik mineralizasyonunda ve VK' da çok önemli bir role sahiptir. Bazı çalışmalar kalsifiye aterosklerotik plak ve kalsifiye kalp kapağı olan hastalarda, kalsifik olmayanlara göre daha yüksek osteokalsin seviyeleri olduğunu göstermiştir [146].

2.7.6. Paratiroid hormon related peptit (PTHrP)

PTH' a benzer yapıda olan PTHrP, PTH reseptörünü aktive ederek hiperkalsemi oluşturabilir. PTHrP, BMP-2 ve ALP' nin ekspresyonunda azalmayla ilişkili olup

kalsifikasyonu azaltmaktadır [147]. Kalsitriol ise direkt olarak PTHrP ekspresyonunu inhibe ederek vasküler düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu kolaylaştırır [148].

2.7.7. Diğer proteinler

BMP-7 verilen ratlarda VK azalırken; BMP-2, BMP-7'yi antagonize ederek damar düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüşümüne neden olmaktadır [140,149].

2.8. Vasküler Kalsifikasyon ve Mineral Metabolizması Arasındaki İlişki

2.8.1. Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi

KBY hastalarında, fosfor atılımı azalır ve biriken fosfor kalsiyum ile birleşerek kalsiyum-fosfor ürünü oluşur. Oluşan bu ürün VK gelişiminden esas olarak sorumlu tutulmaktadır [150,151,152]. Kalsiyum-fosfor metabolizma bozukluğunun vasküler kalsifikasyona nasıl yol açtığına yönelik 2 farklı mekanizma vardır: 1) Damarlarda kalsiyum-fosfat ürününün çökmesi, 2) vasküler düz kas hücrelerinde kemik ilişkili genlere artışa yol açmalarıdır [153]. Bazı çalışmalarda artan kalsiyum alımının KBY hastalarında VK'yi direkt olarak arttırdığı da gösterilmiştir [154,155,156]. Bazı çalışmalarda ise kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcı olan sevalemerin hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye düzelterek VK' da gerilemeye neden olduğu bulunmuştur [157,158,159].

2.8.2. Parathormon (PTH)

PTH'nin vasküler kalsifikasyondaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada düşük PTH seviyelerinin kalsiyum kullanan hastalarda daha fazla kalsifikasyona yol açtığı; yüksek PTH değerlerinin ise sevalemer kullanan hastalarda kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur [155]. Bu sonuca göre dışarıdan alınan kalsiyum yükü ve/veya kontrolsüz baskılanan PTH'nin VK'ya katkıda bulunabileceği görüşüne varılmıştır. HD hastalarında PTH-vasküler kalsifikasyon çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada pelvis ve el direkt grafilerinden hesaplanan VK skoru ve PTH seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır [160]. Diğer bir çalışmada ise koroner kalsiyum skorunun, PTH düzeyi, CRP seviyesi ve plazma homosistein değeri ile güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur [161]. Bu çalışmalar sonucunda PTH ve PTHrP'nin

hem kemik deminerilazasyonuna sebep olduğu hem de inhibe edici faktörler (MGP, K vitamini ve fetuin-A) ile birlikte damar düz kas hücre mineralizasyonunu önlediği düşünülmektedir [162]. Sonuç olarak PTH' nin vasküler kalsifikasyona karşı koruma sağlayabileceği; düşük PTH seviyelerinin ise adinamik kemik hastalığına neden olarak vasküler kalsifikasyonu arttırabileceği düşünülmektedir [163].

2.8.3. D vitamini

D vitamininin VK üzerindeki rolü halen tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalar ciddi D vitamini eksikliği olan HD hastalarında, kardiyovasküler olaylar, ani kardiyak ölüm ve mortalite ile D vitamini eksikliği arasında güçlü; fatal infeksiyonlar ve inme ile sınırdan bir ilişki olduğunu göstermiştir [164].

Bazı retrospektif çalışmalarda ise aktif D vitamini tedavisinin PTH, kalsiyum, fosfordan bağımsız olarak daha düşük rölatif ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır [165]. Çok sayıda hayvan çalışmasında ise D vitamini verilmesinin ardından VK' da artış tesbit edilmiştir [166,167,168,169,170,171].

Zebger ve arkadaşları yüksek doz aktif D vitamini tedavisinin damar düz kas hücrelerinde osteoblastik fenotipe dönüşüme neden olduğunu göstermişlerdir [172]. Diğer bir yandan kalsitriol, barsaklardan fosfor emilimini arttırarak hiperfosfatemiye neden olmaktadır ve hiperfosfateminin kendisi de VK yapmaktadır.

Yapılan bir hayvan çalışmasında, yüksek fosfor içeren diyetle beslenen farelerde bir kaç hafta içinde VK geliştiği; sonrasında uygulanan kalsitriol tedavisinin de oluşmuş olan vasküler kalsifikasyonu arttırdığı gözlemlenmiştir. Daha sonra verilen kalsitriol dozu sabit tutulup diyetteki fosfor miktarı yarıya düşürüldüğünde vasküler kalsifikasyondan koruyucu etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmalara göre VK patogenezinde fosfor ve D vitamini anahtar bir role sahiptir denebilir.

Vasküler düz kas hücreleri vitamin D reseptörüne sahiptir. Bu nedenle kalsitriol hem damar düz kas hücrelerine hem de vasküler kalsifikasyona direkt etki etmektedir [173]. Bir hayvan çalışmasında, kalsitriol uygulamasını takiben serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen VK oluşumu gözlenmiştir [174]. Bu çalışma kalsitriolün direkt olarak VK' ya neden olabileceğini göstermektedir. Ancak kalsitriolün, hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve CaxP artışı yapma etkileri de olduğu için vasküler kalsifikasyona direkt etkisini değerlendirebilmek zordur. Mizobuchi ve arkadaşları

çalışmalarında haftada 3 kez 0.04 mcg/kg kalsitriolü intraperitoneal olarak 1 ay boyunca uygulamışlar ve sonuçta medial kalsifikasyon ile birlikte belirgin hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsiyum fosfor çarpımında artış saptamışlardır [168]. Shroff ve arkadaşları pediatrik hemodiyaliz hastalarında, hem yüksek hem de düşük kalsitriol seviyelerini VK artışı ile ilişkili bulmuşlardır [175]. Ayrıca bu çalışmada, kalsifikasyonların varlığı aynı zamanda inflamasyonun göstergesi olan CRP artışı ile de ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma VK, kalsitriol seviyesi ve inflamasyon parametrelerinin birbirleri ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

2.9. Vasküler kalsifikasyon tanısı

VK tanısında altın standart non-invaziv görüntüleme yöntemleridir.

2.9.1. Vasküler kalsifikasyon görüntüleme yöntemleri

VK' nın henüz güvenilir, sensitif ve spesifik bir belirteci belirlenmemiştir. Daha önce bahsedilen bazı belirteçler VK' nın başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili bulunmuştur ancak bu belirteçler henüz klinik pratiğe geçmemiştir, çünkü hangisinin damar duvarında kalsiyum-fosfor birikimini tam olarak gösterdiği kesinleşmemiştir.

Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 2009 kılavuzu, evre 3-5 KBY hastaları için vasküler kalsifikasyonun değerlendirmesinde lateral abdominal radyografi, kapak kalsifikasyonunun değerlendirilmesinde ise ekokardiyografi kullanımını önermektedir [176]. Yapılan çalışmalar electron beam computerize tomograph (EBCT)' nin VK' yı belirlemede daha hassas olduğunu göstermiştir [177].

2.10. Vasküler Kalsifikasyon Tedavisi

VK' nın oluşmasını önleyen ya da oluşmuş VK' yı geri döndürebilen kesin bir tedavi henüz yoktur. Fakat, kan fosfor, kalsiyum ve paratiroid hormon seviyeleri hedef değerler içinde bulunan HD hastalarında VK' nın daha az oranda olduğu gösterilmiştir [134].

2.10.1. Serum fosfor kontrolü

2.10.1.1. Diyet

HD hastalarında diyetle günlük fosfor alımı 1000 mg ile sınırlandırılmalıdır. Ayrıca özellikle fast food gıdalarda bulunan inorganik fosfor, organik fosfora göre daha fazla emilmekte ve vücutta daha fazla fosfor yüküne neden olmaktadır. Bu nedenle HD hastalarında bu gıdaların tüketilmesi azaltılmalıdır [135].

2.10.1.2. Fosfor bağlayıcılar

Mevcut olan tüm fosfor bağlayıcı ajanlar, serum fosfor değerini düşürür [176]. HD hastalarında kullanılan bir fosfor bağlayıcı olan ve kalsiyum içermeyen sevalemerin, bu hastalarda VK' nın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir [157,178]. Sevalemerin, bu etkiyi oksidatif stres ve inflamasyonu yavaşlatıp dolaşan üremik toksin seviyesini azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir [179,180]. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı tercih edildiğinde; özellikle VK, dinamik kemik hastalığı ya da hiperkalsemi varlığında total dozun maksimum 1500 mg/gün elementer kalsiyum içerecek şekilde sınırlandırılması önerilmektedir [176].

2.10.1.3. Diyaliz ile fosforun uzaklaştırılması

Diyaliz süresi ya da sıklığını değiştirerek fosfor klirensi değiştirilebilmektedir ve hiperfosfatemi tedavisinde diyaliz etkin olarak kullanılmaktadır [181,182].

2.10.2. Kalsimimetikler

CaSR böbrekte, paratiroid bezde ve damar hücrelerinde bulunur ve VK patogenezinde rol oynar. ADVANCE çalışmasında, sekonder hiperparatiroidisi olan diyaliz hastalarında tedavide kullanılan kalsimimetik ajanların serum kalsiyum, fosfor ve PTH seviyesini düzenlemesinin yanında VK' nın ilerlemesini de azalttığı gösterilmiştir [183]. Bu etkiyi hem kalsiyum, fosfor ve PTH' yı düşürmesi, hem de arter duvarında MGP artışına yol açarak damar düz kas hücrelerinde bulunan kalsiyum reseptörlerinin direk aktivasyonu ile gerçekleştirmektedir [184,185].

2.10.3. Vitamin D

D vitamininin tedavide yeri karmaşıktır. D vitamini reseptör aktivatörlerinin VK' nın ana nedenlerinden biri olan sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde kullanımı sıklıdır. Fakat tedavi edici dozları hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve dinamik kemik hastalığına yol açarak VK' ya neden olmaktadır [186,187]. Yeni D vitamini analoglarından olan parikalsitolün ise hiperkalsemi ve hiperfosfatemi yapıcı etkisi diğer D vitamini analoglarından daha azdır ve PTH baskılanması açısından daha selektiftir [188]. Fakat bazı deneysel çalışmalar dışında D vitamini reseptör aktivatörleri arasında VK' nın önlenmesi açısından belirgin farklılık olmadığı düşünülmektedir.

VK' nın güncel tedavisindeki hedef; hiperfosfatemi ve hiperkalsemiyi önlemeye yönelik olsa da spesifik tedaviler için araştırmalar devam etmektedir. VK gelişimindeki tüm süreçler, temel olarak sistemik ve lokal aktivatör ve inhibitör faktörleri içermekte olup, yeni tedavi stratejileri bu yönde geliştirilmeye çalışılmaktadır.

2.11. KBY ve valvüler kalsifikasyon

Kardiyovasküler hastalıklar KBY hastalarında en sık görülen ölüm nedenidir. DM, hipertansiyon, ileri yaş, kronik enflamasyon varlığı bu hastalardaki kardiyovasküler nedenli ölümleri arttırmaktadır [189].

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, HD hastalarında kardiyovasküler kalsifikasyonun hem varlığı hem de derecesinin önemli bir mortalite belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur [190,191]. Bir otopsi çalışmasında kalp ve böbreğin de dahil edildiği yumuşak doku kalsifikasyon oranı HD hastalarında %79 iken HD' ye girmeyen hastalarda bu oran %44 olarak tesbit edilmiştir [192]. Valvüler kalsifikasyon da artmış kalsifikasyonun bir göstergesidir. Valvüler kalsifikasyon mekanik stres ve enflamasyona tepki olarak ortaya çıkar, distrofik mineralizasyon ve nonenkontral kemikleşme süreçleri sonucunda kalp kapaklarında kalsiyum depositleri oluşur [193].

Klinik gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki HD hastalarındaki valvüler kalsifikasyon, bu hastalardaki ateroskleroz ve arteriyel kalsifikasyon belirteci olarak kullanılabilir [194]. Mitral anuler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağın fibrotik, dejeneratif kalsifikasyonudur ve genellikle arka küspiste görülür ve ileri yaş ile sıkı korelasyon gösterir [195,196]. Hipertansiyon, KBY de ileri yaş dışındaki etyolojik faktörler arasındadır. Aort kapak kalsifikasyonu da MAK' a benzer etyolojik faktörlerden etkilenir.

Birçok çalışmada MAK ve aort kalsifikasyonu ile konjestif kalp yetmezliği (KKY) [197,198,199], endokardit [200], ve koroner arter hastalığı arasında ilişki tanımlanmıştır [201,202,203,204,205].

2.12.Osteopontin(OPN)

2.12.1.Osteopontinin biyomineralizasyondaki rolü

OPN' nin, kemik remodelinginde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. OPN, osteoklastların kemik mineral matrisine bağlanmasında görev alır [207]. OPN hem osteoklastlar hem de osteoblastlar tarafından eksprese edilir ve bu hücreler kemik remodelinginden sorumludur. Normal kemik mineralizasyonu sırasında osteoklastlar tarafından eksprese edilen OPN, hidroksiapatit (kemikteki inorganik kısmı oluşturan mineral) oluşumunu engeller [208]. Diyetle yeterince alınmadığı takdirde bu mineralin eksikliği osteoporoza sebep olabilir. Distrofik kalsifikasyon bölgelerinde OPN ekspresyonu bulunur.

2.12.2.Osteopontin ve inflamasyon

OPN, doğal bağışıklık ve adaptif bağışıklık sürecini çeşitli seviyelerde zenlemektedir. OPN; Th1 (T yardımcı 1) sitokin, hücre aracılıklı immün cevap ve kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynar [209]. Plazma OPN seviyeleri çeşitli enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak bulunmuştur. OPN enflamatuvar cevap döneminde makrofaj infiltrasyonunu düzenliyor gibi görünmektedir.

OPN, çeşitli hücre tipleri -özellikle monositler/makrofajlar- için kemotaktiktir ve bu hücreleri enfeksiyon ve enflamasyon bölgelerine çekmektedir. OPN, hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve çeşitli reseptörlerle etkileşim sonucu gen ekspresyonunu düzenler [210].

2.12.3.Osteopontinin vasküler hastalıklardaki rolü

Vasküler doku kalsifikasyonu; ateroskleroz, diyabet, böbrek yetmezliği, yaşlanma, aort stenoza ve protez kapak replasmanlarında yaygın olarak gözlenir. OPN' nin aterosklerotik lezyondaki düz kas hücrelerinde eksprese edildiği bulunmuştur [211]. Bu

nedenle insanlarda restenotik lezyonların varlığı ile düz kas hücrelerinde eksprese edilen OPN' nin ilişkili olduğu düşünülmektedir.

OPN, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin tamir ve remodelingine katkıda bulunarak çoğalmayı, migrasyonu ve birikimi düzenler. Bulgular, OPN' nin yaralanma ve hastalık koşulları altında arteriyel mineral birikiminin önemli bir düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir [212].

OPN, yararlı antikalsifik etkileri ve mineral yeniden yapılanmasını desteklemesi nedeniyle halen, biyoprotez kapak materyali gelişimi ve doğal kapak onarımı gibi kardiyovasküler ortamlarda patolojik mineralizasyonun sınırlandırılması veya yok edilmesi için potansiyel bir terapötik olarak kabul edilmektedir [213]. Aterosklerotik plaklardaki OPN ekspresyonunun ateroskleroz ve kalsifikasyon şiddeti ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [214].

BMP-2, matriks-karboksi glutamik asit proteini, OPG ve OPN1 gibi kemik oluşumundaki bazı anahtar düzenleyiciler ve kemik yapısal proteinleri aterosklerotik plaklarda eksprese edilir [215].

OPN, integrinlerle etkileşerek hem osteoblastların hem de osteoklastların kemik mineraline yapışmasına aracılık eder. Bu da VK inhibisyonu ve mineral cevabında önemlidir [216].

OPN, plak progresyonu, kalsifikasyonu ve stabilitesi ile ilgili olarak koroner arter hastalığı aktivitesini gösteren bir belirteçtir [217]. OPN, asidik, non kollagenöz bir proteindir ve distrofik kalsifikasyon bölgelerinde her zaman bulunur [218,219,220].

Hücre ölümü kalsifikasyon sürecinin erken adımlarındandır. Ölü hücreler aktif kalsiyum kristal çekirdekleri oluşturabilirler. Kalsifiye depositlerde OPN, osteokalsin, MGP gibi kemik ilişkili matriks proteinleri bulunabilir [221]. Kalsifikasyonun çok erken evrelerinde OPN ve osteokalsin görülmeyebilir; ancak kalsifiye depositler oluşuktan sonra da bu proteinlerin yokluğu saptanmıştır ve bu da arteriyel kalsifikasyonun başlatılması için bu proteinlerin şart olmadığını göstermektedir [222].

Ne yazık ki literatürde HD hastalarında OPN-vasküler kalsifikasyon ilişkisini araştıran sınırlı çalışma bulunmaktadır. Wang ve ark. 30 hastada radial arter kalsifikasyonu belirgin olanlarda OPN ekspresyonunun arttığını tesbit etmişlerdir. Nitta ve ark. ise 36 HD hastasında OPN düzeyi ile aortik kalsifikasyon arasında pozitif ilişki göstermişlerdir.

Litaretürde HD hastalarında OPN-valvüler kalsifikasyon ilişkisi bilinmemektedir [223,224].

2.13.Fibroblast growth faktör-23(FGF-23)

FGF-23 osteoblastlar tarafından sekrete edilen, 251 amino asit içeren, fosfor ve vitamin D homeostazisini düzenleyen peptid yapılı bir hormondur [225,226]. FGF-23, proksimal renal tübüllerdeki sodyum-fosfat kottransporter Tip 2a' yı inhibe ederek fosforun üriner atılımını artırır [227,228].

Normalde 1-25(OH)₂ vitamin D intestinal fosfor emilimini artırır. Ancak FGF-23, 1 α hidroksilazı inhibe ederek dolaşımdaki 1-25(OH)₂ vitamin D seviyesinin yükselmesini önlemiş olur [229]. Böylece FGF-23 hem proksimal tübülde fosfor geri alımını baskılayarak hem de barsaklardan fosfor emilimini azaltarak serum fosfor seviyesini düşürmüştür. 1-25(OH)₂ vitamin D artışında ise FGF-23 geninin promotör aktivitesinin arttığı ve FGF-23 seviyesini yükseldiği gösterilmiştir [230]. Ayrıca, yüksek fosfatlı diyetin de dolaşımdaki FGF-23 düzeyini arttırdığı bilinmektedir [231]. Fakat serum fosforundaki akut değişiklikler FGF-23 düzeyini değiştirmez [232].

X'e bağlı hipofosfatemi [233], tümör kaynaklı osteomalazi [234,235], otozomal resesif hipofosfatemi [236,237] gibi nadir görülen hipofosfatemik hastalıklarda FGF-23 seviyesi belirgin olarak artmış ve bununla ilişkili olarak artmış üriner fosfor atılımı ve düşük 1-25(OH)₂ vitamin D seviyeleri tespit edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda dolaşımdaki FGF-23 düzeyi belirgin olarak artmıştır. Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde bile FGF-23 seviyesi yükselmiştir. Bu yükselme progresiftir ve böbrek fonksiyonları bozuldukça normal düzeyinin 100-10.000 katı kadar artabilmektedir [238,239].

Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki FGF-23 seviyesi, osteomalazili veya genetik hastalığı olan hastalardaki seviyelerinden çok daha yüksektir. Yüksek FGF-23 düzeylerinin kemik mineralizasyonu [240], sol ventrikül hipertrofisi [241,242], kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu [243] ve HD hastalarındaki mortalite artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [244,245]. KBY olan hastalardaki yüksek FGF-23 seviyelerinin artmış fosfor düzeylerinin bir göstergesi olmasının yanında bu hastaların kliniğine doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı net olarak aydınlatılamamıştır [246,247].

Kırkpunktur ve arkadaşlarının yaptığı 128 HD hastasını inceleyen çalışmada sol ventrikül kitle indeksleri ve FGF-23 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [248].

Erken dönem KBY hastaları ve sağlıklı popülasyonu inceleyen PIVUS çalışmasında arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonu ile FGF-23 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [249]. Larsson ve arkadaşlarının çalışmasında KBY hastalarında normal fosfat düzeylerine rağmen, FGF-23 ile ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [250].

FGF-23 ve vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada FGF-23 eksikliği ve 1-25(OH)₂ vitamin D fazlalığı olan farelerde artan hiperfosfatemiyeye bağlı olarak kardiyovasküler kalsifikasyonda artış tespit edilmiş ve buna bağlı olarak bu farelerin erken öldüğü gösterilmiştir [251]. Gutierrez ve arkadaşları prospektif olarak 10.044 hastayı incelemiş ve KBY hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırmış, sonuç olarak median karboksi-terminal FGF-23 düzeyini anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir [245]. Başka bir çalışmada uzun süreli HD hastalarındaki 2 yıllık mortalite hızı ile koarboksi-terminal FGF-23 arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [252]. Turan ve ark.nın çalışmasında 229 HD hastası incelenmiş ve FGF-23 düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyon skorları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir [253].

Litaretürde HD hastalarında FGF-23 ile valvüler kalsifikasyon ilişkisi bilinmemektedir.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Olgu seçimi

Bu kesitsel çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinde yürütüldü. En az 3 aydır HD tedavisi görmekte olan 18 yaş üstü, 85 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Protez kapak bulunması
- İnfektif endokardit varlığı
- < 18 yaş, > 80 yaş
- Aktif enfeksiyonu olması
- Çalışmaya katılmak istememesi

3.2.Yöntem

Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı olarak aydınlatılmış onam formu alındı. Kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulandı. Yaş, cinsiyet, KBY etyolojileri, HD süreleri, renal transplantasyon olup olmaması, koroner arter hastalığı ve KKY olup olmaması, kuru ağırlık, A-V fistül ya da kataterden HD' ye girmesi, diyalizat kalsiyumu, sistolik ve diyastolik kan basınçları, fosfor bağlayıcı ve/veya sinekalset kullanıp kullanmadıkları ve günlük kullanım dozları, D vitamini kullanıp kullanmadıkları ve haftalık kullanım dozu, statin ve/veya fibrat kullanımının olup olmaması hasta dosyalarından öğrenildi. Hastalardan, HD' ye geldikleri gün aç karnına rutin tetkikleri için kan alındı, bu sırada FGF-23 ve OPN için de kan alındı. Santrifüj edilen serum örnekleri -70 °C derecede saklandı ve FGF-23 düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak EMD Millipore üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. OPN için ise affymetrix Platinum kitleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Ekokardiyografik inceleme KSÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' na bağlı Ekokardiyografi laboratuvarında General Elektrik marka ekokardiyografi cihazı (Vivid 7 Dimension, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ve aynı kardiyolog ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda, parasternal uzun eksen kesitinde, mitral kapağın

altındaki kordalar seviyesinde M-mod ile sol atrium çapı (LA), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), arka duvar çapı (LWPWD) ve interventriküler septum kalınlıkları (IVS) ölçüldü. Kapaklar renkli Doppler görüntüleme ile darlık ve yetmezlik açısından değerlendirildi. Pulsed wave Doppler ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı. M-mod ve görsel olarak ejeksiyon fraksiyon (EF) % leri belirlendi. Ölçülen IVS değeri 12 mm ve üzeri sol ventrikül hipertrofisi (LVH) olarak kabul edildi. M-mod görüntülerde, posterior mitral kapağın arkasında ve sol ventrikül arka duvarına paralel olarak seyreden; 2-D ekokardiyografiden elde edilen görüntülerde, parasternal uzun eksen ve apikal dört boşlukta mitral lifletlerin arkasında veya altında, parasternal kısa ekseninde ise atriyoventriküler oluktaki parlak ekodens bantlar “kalsifikasyon”, mitral kapak kalsifikasyonu (MKK) olarak değerlendirildi. Aort kapak kalsifikasyonu (AKK) ise bir veya daha fazla yaprakçıkta 1 mm’ den büyük parlak yoğun ekolar ve tutulan yaprakçığın azalmış hareketi olarak tanımlandı.

4.SONUÇLAR

Tüm Hasta Verileri

Çalışmaya 85 hasta alındı. Hastaların 46' sı (%54.1) erkek, 39' u (%45.9) kadındı. Hastaların KBY etyolojilerine bakıldığında 29 hastada (%34.1) DM, 19 hastada (%22.4) HT ve diğer hastalarda başka etyolojik sebepler olduğu görüldü. Hastaların sadece 1' inde böbrek nakli öyküsü, 15' inde (%17.6) koroner arter hastalığı öyküsü vardı. 77 hasta (%90.6) A-V fistül ile HD' ye girerken, 8 hasta (%9.4) kalıcı katater ile HD' ye girmekteydi. Diyalizat kalsiyumu olarak hastaların büyük çoğunluğunda (%84.7) 1.25 kalsiyum kullanılmaktaydı. 31 hasta (%36.5) fosfor bağlayıcı hiçbir ajan kullanmazken, 34 hasta (%40) sadece klasik fosfor bağlayıcı, 4 hasta (%4.7) sadece sevalemer, 16 hasta (%18.8) da klasik fosfor bağlayıcı ve sevalemeri birlikte kullanmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğu, 51 hasta (%60), vitamin D tedavisi almaktaydı. 6 hasta (%7.1) sinekalset tedavisi almaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 49.8 ± 15.1 (23-85). idi HD sürelerine bakıldığında ortalama 52.5 ± 39.6 aydı (7-168). Ortalama sistolik kan basıncı (SKB) 134.6 ± 24.4 mmHg (90-200), diastolik kan basıncı (DKB) 76.1 ± 11.4 mmHg (55-107) olarak ölçüldü. Hastaların diğer laboratuvar verileri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 7. Tüm hastaların laboratuvar verileri

	Ortalama değer
Yaş(yıl)	49.8 ± 15.1 (23-85)
Diyaliz süresi(ay)	52.5 ± 39.6 (7-168)
Kuru ağırlık(kg)	69.3 ± 15.5 (37.5-109.5)
Sistolik kan basıncı(mmHg)	134.6 ± 24.4 (90-200)
Diastolik kan basıncı(mmHg)	76.1 ± 11.4 (55-107)
Üre(mg/dl)	78.4 ± 42.2 (32-201)
Kreatinin(mg/dl)	8.4 ± 2.2 (3.4-12.6)
Sodyum(meq/l)	139.2 ± 2.9 (135-145)
Potasyum (meq/l)	5.1 ± 0.7 (3.2-6.6)
Kalsiyum(mg/dl)	8.6 ± 0.7 (6.5-10.2)
Fosfor(mg/dl)	4.9 ± 1 (2.4-7.4)

Kalsiyum x fosfor(mg/dl)	42.3±10.1 (20.1-61.5)
Albumin(mg/dl)	3.7±0.3 (2.7-4.6)
Trigliserid(mg/dl)	169.4±110 (35-760)
Kolesterol(mg/dl)	151.3±40.2 (51-285)
Alkalen fosfataz (u/l)	160.3±211.8 (59-1540)
Crp(mg/l)	8.9±9.1 (3-42)
Parathormon(pg/ml)	606±739.7 (3-3358)
Hemoglobin(g/dl)	10.8±1.5 (8-14.2)
Kt/v	1.5±0.1 (1.1-1.9)
URR	70.7±5.5 (58.1-84.1)
Haftalık vitamin D dozu	1.5±1.6 (0-6)
Günlük sinekalset dozu	10.3±34.7 (0-180)
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	61.4±7 (30-65)
Sol atrium çapı(mm)	38.5±5.3 (28-57)
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	47.5±5.2 (38-68)
Arka duvar çapı (mm)	10.9±1.9 (7-19)
FGF-23(pg/ml)	682.3±771.7 (9.9-2400)
Osteopontin(ng/ml)	22.2±8.2 (2.5-30.6)

Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların ekokardiyografi bulgularına bakıldığında ejeksiyon fraksiyonları ortalama 61.4±7 (30-65), sol atriyum çapları ortalama 38.5±5.3 mm (28-57), sol ventrikül end diyastolik çap 47.5±5.2 mm (38-68), sol ventrikül posterior duvar çapı 10.9±1.9 mm (7- 19) olarak ölçüldü.

Hastaların kapak kalsifikasyonuna bakıldığında; 38 hastada kapak kalsifikasyonu (mitral yada aort) saptandı. Mitral kapak kalsifikasyonu 27 hastada (%31.8), aortik kapak kalsifikasyonu ise 31 hastada (%36.5) vardı.

Kapak Kalsifikasyonu Olan Hastaların Verileri

38 hastada kapak kalsifikasyonu (mitral ya da aort) saptandı. Yaş ortalamaları 61.1±14.1 idi. Ortalama diyaliz süreleri 42.1±35.9 ay idi. Kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların demografik verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir. İki grup

karşılaştırıldığında yaş, kreatinin, sol atrium çapı, sol ventrikül end diyastolik çap, arka duvar çapı ve OPN düzeylerinin farklı olduğu görüldü. Lojistik regresyon analizinde; modele yaş, diyaliz süresi, diyabet varlığı, albumin, CaxP, kreatinin ve albumin düzeyi konulduğunda yaş (p:0.003) ve osteopontin düzeylerinin(p:0.001) belirleyici olduğu görüldü.

Tablo 8.Kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların verilerinin karşılaştırılması

	Kapak kalsifikasyonu olan	Kapak kalsifikasyonu olmayan	P değeri
Yaş(yıl)	61.2±14.1	47.8±13.4	0.000
Diyaliz süresi(ay)	42.1±35.9	52.2±42.8	0.249
Kuru ağırlık(kg)	69.3±14.3	67.5±14.2	0.584
Sistolik kan basıncı(mmHg)	143.6±26	134.2±22.3	0.75
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	76.4±13.6	77.4±9.6	0.696
Üre(mg/dl)	98.2±45.5	80.3±45.7	0.75
Kreatinin(mg/dl)	7.4±1.7	8.4±2.5	0.31
Sodyum(meq/l)	138.3±3.3	139.1±2.8	0.252
Potasyum (meq/l)	5.1±0.6	5.2±0.8	0.568
Kalsiyum(mg/dl)	8.6±0.7	8.5±0.7	0.397
Fosfor(mg/dl)	4.6±0.9	4.8±1.1	0.574
Kalsiyum x fosfor(mg/dl)	40.3±9.9	41±10	0.760
Albumin(mg/dl)	3.7±0.3	3.7±0.4	0.943
Trigliserid(mg/dl)	152.2±117.5	157.8±79.2	0.796

Kolesterol(mg/dl)	148.4±38	153.6±35.5	0.536
Alkalen fosfataz (u/l)	178.7±246.7	128.5±68.2	0.190
Crp(mg/l)	10.6±9.6	9.4±10.2	0.582
Parathormon(pg/ml)	474.6±599.7	577.5±650.5	0.455
Hemoglobin(g/dl)	10.8±1.2	10.7±1.6	0.837
Kt/v	1.5±0.1	1.5±0.1	0.244
URR	69.8±5.9	71.2±4.6	0.245
Haftalık vitamin D dozu	1.1±1.5	1.8±1.6	0.053
Günlük sinekalset dozu	4.7±20.3	10.2±35.5	0.401
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	58.8±7.2	60.8±8.8	0.259
Sol atrium çapı(mm)	42.8±5.7	37.1±4	0.000
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	49.6±5.8	46.8±4,3	0.017
Arka duvar çapı (mm)	12±2	10.4±1.4	0.000
FGF-23(pg/ml)	732.8±789.7	712.6±829.9	0.909
Osteopontin(ng/ml)	17±9.6	23.5±7.7	0.001

Mitral Kapak Kalsifikasyonu Olan Hastaların Verileri

Mitral kapak kalsifikasyonu olan 27 hasta vardı. Bunların 13' ü (%48.1) erkek 14' ü (%51.9) kadındı. Hastaların sadece 7'sinde (%25.9) koroner arter hastalığı öyküsü vardı. Hastaların büyük çoğunluğu, 26 hasta (%96.3), A-V fistül ile HD' ye girmektedir. Diyalizat kalsiyumu olarak hastaların çoğunda, 24 hastada (%88.9), 1.25 kalsiyum kullanılmaktaydı. Mitral kapak kalsifikasyonu tesbit edilen hastalarda ilaç kullanım oranlarına bakıldığında 10 hasta (%37) fosfor bağlayıcı hiçbir ajan kullanmazken, 12 hasta (%44.4) sadece klasik fosfor bağlayıcı, 1 hasta (%3.7) sadece sevalemer, 4 hasta (%14.8)

da klasik ve sevalemeri birlikte kullanılmaktaydı. 13 hasta (%48.1) vitamin D tedavisi almaktaydı. 2 hasta (%7.4) sinekalset tedavisi almaktaydı. Mitral kapak kalsifikasyonu olan hastaların demografik ve laboratuvar verileri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 9.Mitral kapak kalsifikasyonu olan hastaların verileri

	Ortalama değer
Yaş(yıl)	62.6±13.1 (24-79)
Diyaliz süresi(ay)	40.5±32.8 (7-139)
Kuru ağırlık(kg)	70.1±14.7 (37.5-105)
Sistolik kan basıncı(mmHg)	144.1±26 (100-200)
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	74.7±12.6 (52-100)
Üre(mg/dl)	94.7±47 (29-184)
Kreatinin(mg/dl)	7.2±1.9 (3.6-11.7)
Sodyum(meq/l)	138.2±3.5 (131-145)
Potasyum (meq/l)	5±0.6 (3.7-6.6)
Kalsiyum(mg/dl)	8.5±0.7 (6.5-9.9)
Fosfor(mg/dl)	4.7±0.9 (2.4-6.2)
Kalsiyum x fosfor(mg/dl)	40.8±10.7 (20.1-59.1)
Albumin(mg/dl)	3.7±0.3 (3.1-4.3)
Trigliserid(mg/dl)	165.2±135.3 (40-760)
Kolesterol(mg/dl)	156.2±39.1 (91-285)
Alkalen fosfataz (u/l)	174.8±276.8 (50-1540)
Crp(mg/l)	9.9±9.8 (3-38)
Parathormon(pg/ml)	458.7±574.4 (22.6-31.3)
Hemoglobin(g/dl)	10.8±1.4 (7.9-14.1)
Kt/v	1.5±0.1 (1.1-1.9)
URR	69.7±5.7 (58.1-84.1)

Haftalık vitamin D dozu	0.9±1.2 (0-5)
Günlük sinekalset dozu	6.6±24 (0-90)
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	59.8±6.8 (40-65)
Sol atrium çapı(mm)	43.1±6 (31-57)
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	49.4±6.2 (40-68)
Arka duvar çapı (mm)	11.7±1.4 (10-16)
FGF-23(pg/ml)	680.9±734.1 (9.9-2400)
Osteopontin(ng/ml)	17±9.8 (1.7-30)

Mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; kapak kalsifikasyonu olan hastaların daha yaşlı, haftalık vitamin D kullanım dozlarının daha düşük, sol ventrikül posterior duvar çaplarının daha geniş ve OPN düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü. Mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların diğer demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir.

Tablo 10. Mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların verilerinin karşılaştırılması

	Mitral kapak kalsifikasyonu olan	Mitral kapak kalsifikasyonu olmayan	P değeri
Yaş(yıl)	62.6±13.1	49.7±14.4	0,001
Diyaliz süresi(ay)	40.5±32.8	51±42.7	0.377
Kuru ağırlık(kg)	70.1±14.7	67.5±14	0.352
Sistolik kan basıncı(mmHg)	144.1±26	135.7±23.3	0.242
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	74.7±12.6	78.1±11	0.361
Üre(mg/dl)	94.7±47	85.3±45.9	0.352
Kreatinin(mg/dl)	7.2±1.9	8.3±2.3	0.021

Sodyum(meq/l)	138.2±0.5	139±2.8	0.243
Potasyum (meq/l)	5±0.6	5.2±0.8	0.664
Kalsiyum(mg/dl)	8.5±0.7	8.5±0.7	0.858
Fosfor(mg/dl)	4.7±0.9	4.7±1	0.839
Kalsiyum x fosfor(mg/dl)	40.8±10.7	40.7±9.6	0.891
Albumin(mg/dl)	3.7±0.3	3.7±0.4	0.891
Trigliserid(mg/dl)	165.2±135.3	150.5±74.8	0.92
Kolesterol(mg/dl)	156.2±39.1	148.8±35.3	0.676
Alkalen fosfataz (u/l)	174.8±276.8	140±94.4	0.935
Crp(mg/l)	9.9±9.8	9.9±10	0.866
Parathormon(pg/ml)	458.7±574.4	565.4±651.6	0.734
Hemoglobin(g/dl)	10.8±1.4	10.7±1.5	0.623
Kt/v	1.5±0.1	1.5±0.1	0.274
URR	69.7±5.7	71±5	0.265
Haftalık vitamin D dozu	0.9±1.2	1.7±1.6	0.022
Günlük sinekalset dozu	6.6±24	8.2±32.1	0.966
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	59.8±6.8	60±8.8	0.415
Sol atrium çapı(mm)	43.1±6	38±4.6	0.000
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	49.4±6.2	47.3±4.4	0.159
Arka duvar çapı (mm)	11.7±1.4	10.8±1.9	0.006
FGF-23(pg/ml)	680.9±734.1	740.7±844.8	0.748
Osteopontin(ng/ml)	17±9.8	22.2±8.4	0.022

Aortik Kapak Kalsifikasyonu Olan Hastaların Verileri

Aort kapak kalsifikasyonu olan 31 hasta vardı. Bunların 18' i (%58.1) erkek 13' ü (%41.9) kadındı. Hastaların sadece 7'sinde (%22.6) koroner arter hastalığı öyküsü vardı. Hastaların büyük çoğunluğu, 29 hasta (%93.5), A-V fistül ile HD' ye girmekteydi. Diyalizat kalsiyumu olarak hastaların çoğunda, 26 hastada (%83.9), 1.25 kalsiyum kullanılmaktaydı. Aort kapak kalsifikasyonu tesbit edilen hastalarda ilaç kullanım oranlarına bakıldığında 15 hasta (%48.4) fosfor bağlayıcı hiçbir ajan kullanmazken, 12 hasta (%38.7) sadece klasik fosfor bağlayıcı, 1 hasta (%3.2) sadece sevalemer, 3 hasta (%9.7) da klasik ve sevalemeri birlikte kullanılmaktaydı. 14 hasta (%45.2) vitamin D tedavisi almaktaydı. 2 hasta (%6.5) sinekalset tedavisi almaktaydı. Aort kapak kalsifikasyonu olan hastaların 20 tanesinde (%64.5) mitral kapak kalsifikasyonu da mevcuttu. Aort kapak kalsifikasyonu olan hastaların diğer demografik ve laboratuvar verileri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 11.Aort kapak kalsifikasyonu olan hastaların verileri

	Ortalama değer
Yaş(yıl)	62±14.6 (24-85)
Diyaliz süresi(ay)	40.7±36.7 (7-139)
Kuru ağırlık(kg)	71.4±13.8 (49.5-105)
Sistolik kan basıncı(mmHg)	142±25.3 (100-200)
Diastolik kan basıncı(mmHg)	76.3±15 (52-105)
Üre(mg/dl)	98.8±45.8 (29-184)
Kreatinin(mg/dl)	7.4±1.8 (3.6-11.7)
Sodyum(meq/l)	138±3.5 (131-145)
Potasyum (meq/l)	5.1±0.7 (3.7-6.7)
Kalsiyum(mg/dl)	8.7±0.7 (6.5-9.9)
Fosfor(mg/dl)	4.6±1 (2.4-6.2)
Kalsiyum x fosfor(mg/dl)	40.3±10.5 (20.1-59.1)

Albumin(mg/dl)	3.8±0.3 (3.1-4.3)
Trigliserid(mg/dl)	156.1±128.8 (40-760)
Kolesterol(mg/dl)	153.7±39 (78-285)
Alkalen fosfataz (u/l)	190.2±272.3 (50-1540)
Crp(mg/l)	10.3±8.9 (3-36.8)
Parathormon(pg/ml)	482.3±653.3 (9.8-3138)
Hemoglobin(g/dl)	11±1.1 (8.5-14.1)
Kt/v	1.4±0.1 (1.1-1.7)
URR	69.1±5.6 (58.1-79.1)
Haftalık vitamin D dozu	1±1.5 (0-6)
Günlük sinekalset dozu	5.8±22.4 (0-90)
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	58±7.7 (35-65)
Sol atrium çapı(mm)	43.8±5.8 (31-57)
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	50.8±5.7 (40-68)
Arka duvar çapı (mm)	12.2±2 (10-19)
FGF-23(pg/ml)	810.2±850.3 (9.9-2400)
Osteopontin(ng/ml)	17.3±10 (1.7-30)

Aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; kapak kalsifikasyonu olan hastaların daha yaşlı, haftalık vitamin D kullanım dozlarının daha düşük, ejeksiyon fraksiyonlarının daha düşük, sol ventrikül posterior duvar çaplarının daha geniş ve OPN düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü. Aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların diğer demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tabloda gösterilmiştir.

Tablo 12. Aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların verilerinin karşılaştırılması

	Aort kapak kalsifikasyonu olan	Aort kapak kalsifikasyonu olmayan	P değeri
Yaş(yıl)	62±14.6	49.1±13.5	0.000
Diyaliz süresi(ay)	40.7±36.7	51.7±41.5	0.191
Kuru ağırlık(kg)	71.4±13.8	66.5±14.2	0.127
Sistolik kan basıncı(mmHg)	142.3±25.3	136.2±23.7	0.355
Diastolik kan basıncı(mmHg)	76.3±15	77.4±9.2	0.809
Üre(mg/dl)	98.8±45.8	82.3±45.7	0.088
Kreatinin(mg/dl)	7.4±1.8	8.3±2.4	0.104
Sodyum(meq/l)	138±3.5	139.2±2.7	0.06
Potasyum (meq/l)	5.1±0.7	5.1±0.8	0.648
Kalsiyum(mg/dl)	8.7±0.7	8.4±0.6	0.133
Fosfor(mg/dl)	4.6±1	4.8±1	0.635
Kalsiyum x fosfor(mg/dl)	40.3±10.5	40.9±9.6	0.791
Albumin(mg/dl)	3.8±0.3	3.7±0.4	0.647
Trigliserid(mg/dl)	156.1±128.8	154.7±75.4	0.412
Kolesterol(mg/dl)	153.7±39	149.8±35.4	0.951
Alkalen fosfataz (u/l)	190.2±272.3	128.3±64.3	0.49
Crp(mg/l)	10.3±8.9	9.7±10.4	0.392

Parathormon(pg/ml)	482.3±653.3	559.7±615.4	0.315
Hemoglobin(g/dl)	11±1.1	10.6±1.6	0.131
Kt/v	1.4±0.1	1.5±0.1	0.1
URR	69.1±5.6	71.5±4.9	0.099
Haftalık vitamin D dozu	1±1,5	1.7±1.6	0.037
Günlük sinekalset dozu	5.8±22.4	8.8±33.2	0.837
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	58±7.7	61±8.3	0.003
Sol atrium çapı(mm)	43.8±5.8	37.3±3.9	0.000
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	50.8±5.7	46.5±4.2	0.001
Arka duvar çapı (mm)	12.2±2	10.6±1.5	0.000
FGF-23(pg/ml)	810.2±850.3	670.9±785.3	0.393
Osteopontin(ng/ml)	17.3±10	22.4±8.1	0.016

FGF-23 ve Osteopontin Düzeyleri

Hastaların ortalama FGF-23 düzeyleri 682.3±771.7 (9.9 ile 2400 arasında), OPN düzeyleri ise 22.2±8.2 (2.5 ile 30.6 arasında) idi.

Mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan gruplar ile aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, FGF-23 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yokken OPN düzeyleri beklenildiği gibi kapak kalsifikasyonu olan gruplarda daha düşük bulundu.

5. TARTIŞMA

Biz bu kesitsel çalışmada kronik HD hastalarında valvüler kalsifikasyon için risk faktörlerini incelemeyi amaçladık. Kalsifikasyon inhibitörlerinin valvüler kalsifikasyon gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir, biz literatürde daha önce valvüler kalsifikasyonla ilişkisi ortaya konulmamış olan osteopontini inceledik ve literatürde ilk olarak OPN'nin HD hastalarında valvüler kalsifikasyonun belirleyicisi olduğunu gösterdik. Ayrıca vasküler kalsifikasyonda rolü olduğu bilinen ancak valvüler kalsifikasyondaki rolü henüz netleşmemiş olan FGF-23' ün ise belirleyici olmadığı sonucunu saptadık.

VK, KBY gibi endotel hasarı ile giden hastalıklarda sık görülmektedir. VK süreci aktif ve programlı bir süreçtir ve iki tipi vardır: İntimal kalsifikasyon ateroskleroza neden olurken; medial kalsifikasyon artmış vasküler sertliğe ve vasküler elastisitede azalmaya neden olur. Bu süreçte; damar düz kas hücrelerindeki apoptozis sonucu apoptotik cisimlerin kalsiyum kristallerini oluşturması, multipotent vasküler düz kas hücrelerinin osteokondrojenik hücelere dönüşerek kemik ilişkili proteinler sentezlemesi, damar düz kas hücrelerinin yapıtaşı olan elastinin parçalanması sonucu kalsiyuma yüksek afinite gösterir hale gelmesi VK' nin başlamasında ve sürdürülmesinde önemlidir [101,103,106]. HD hastalarında, fosfor atılımı azalır ve biriken fosfor kalsiyum ile birleşerek kalsiyum-fosfor ürünü oluşur. Oluşan bu ürün damar düz kas hücre apoptozisinin ve osteokondrojenik farklılaşmanın en önemli uyarıcılarından ve VK' nin patogenezinde anahtar bir role sahiptir. HD hastalarında daha önce yapılmış olan çalışmalarda ileri yaş, diyaliz süresi, diyaliz yeterlilik durumu, serum CaXP ve fosfor düzeyleri, D vitamin tedavisi ve hiperparatiroidi VK gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur [95].

HD hastalarında kardiyovasküler kalsifikasyonun varlığı ve derecesi önemli bir mortalite belirleyicisidir [190,191]. Valvüler kalsifikasyon da artmış kalsifikasyonun bir göstergesidir. Hipertansiyon, ileri yaş ve KBY varlığı valvüler kalsifikasyon için bilinen risk faktörleridir. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 129 HD hastasının 43 (%33.3)' ünde valvüler kalsifikasyon tesbit edilmiştir. Kalsifikasyon olan grupta yaş, sol ventrikül kitle indeksi, pulmoner arter basınçları daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kalsifikasyon oranı %32.3 olarak saptanmış olup bulgular benzerdir. Çalışmamızda kalp kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında; yaş, kreatinin, sol atrium çapı, sol ventrikül end diastolik çap, arka duvar çapı ve OPN düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür.

VK inhibitörlerinin en iyi bilinenleri; Fetuin-A, MGP, OPG, BMP-7, OPN ve pirofosfattır. HD hastalarında eksiklikleri artmış kalsifikasyonla ilişkilidir. HD hasta popülasyonunda vasküler kalsifikasyon inhibitörleri ile valvüler kapak kalsifikasyonu ilişkisini araştıran sınırlı çalışma bulunmaktadır. Lee ve ark. 81 HD hastasında valvüler kalsifikasyon olan grupta Fetuin-A düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. El-Shehaby ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlara rastlanmıştır.

Biz çalışmamızda daha önce valvüler kalsifikasyonla ilişkisi çalışılmamış olan osteopontini tercih ettik. Osteopontin, distrofik kalsifikasyon bölgelerinde her zaman bulunan asidik, non kollagenöz bir proteindir [220]. OPN, normal kemik remodelingi sırasında hem osteoklastlar hem de osteoblastlar tarafından eksprese edilir ve integrinlerle etkileşerek hem osteoblastların hem de osteoklastların kemik mineraline yapışmasına aracılık eder. Bu da VK inhibisyonu ve mineral cevabında önemlidir [216]. Ayrıca OPN' nin, aterosklerotik lezyondaki düz kas hücrelerinde de eksprese edildiği bulunmuştur [211]. Bu nedenle insanlarda restenotik lezyonların varlığı ile düz kas hücrelerinde eksprese edilen OPN' nin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aterosklerotik plaklardaki OPN ekspresyonunun ateroskleroz ve kalsifikasyon şiddeti ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [214]. Renal hasta popülasyonunda OPN-kalsifikasyon ilişkisini gösteren sınırlı çalışma mevcuttur. Wang ve ark. 30 HD hastasında radial arter kalsifikasyonu belirgin olanlarda OPN düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Nitta ve ark. ise 36 HD hastasında; OPN düzeyi ile aortik kalsifikasyon arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Eksikliğin artmış vasküler kalsifikasyon için bir risk faktörü olması beklenirken iki çalışmada da OPN fazlalığının artmış kalsifikasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum aslında şaşırtıcıdır. Ancak aynı tablo osteoprotegerinle yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir. Nitta ve ark. 102 HD hastasında serum OPG düzeyi ile aortik kalsifikasyon arasında pozitif ilişki saptamış ve OPG düzeylerinin aortik kalsifikasyonun bağımsız prediktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum şöyle açıklanmaya çalışılmıştır; artmış OPG düzeylerinin ateroskleroz ve arteriyel kalsifikasyonu teşvik eden faktörlere karşı bir savunma mekanizması olabileceği ya da daha yüksek OPG seviyeleri arteriyel düz kas hücrelerinin yeniden şekillenmesi ve devam eden kalsifikasyon sürecini yansıtabileceği ileri sürülmüştür. OPN için de aynı durumun söz konusu olabileceği düşünülmüştür. Biz ise çalışmamızda beklenildiği üzere OPN düzeyi ile valvüler kalsifikasyon arasında negatif ilişki olduğunu gösterdik, yani eksik olan OPN, valvüler kalsifikasyon gelişimi için bir risk oluşturmaktaydı.

FGF-23 osteoblastlar tarafından sekrete edilen, fosfor ve vitamin D homeostazisini düzenleyen peptid yapılı bir hormondur [225]. FGF-23, proksimal renal tübüllerdeki sodyum-fosfat kotransporter Tip 2a' yı inhibe ederek fosforun üriner atılımını artırır [228] ve 1α hidroksilazı inhibe ederek dolaşımdaki $1-25(OH)_2$ vitamin D seviyesinin yükselmesini önlemiş olur [229]. Böylece FGF-23, hem proksimal tübülde fosfor geri alımını baskılayarak hem de barsaklardan fosfor emilimini azaltarak serum fosfor seviyesini düşürmüş olur. KBY hastalarında FGF-23 düzeyi belirgin olarak yüksektir ve yüksek FGF-23 düzeylerinin kemik mineralizasyonu, sol ventrikül hipertrofisi, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ve HD hastalarındaki mortalite artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [245]. FGF-23 ve vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada FGF-23 eksikliği ve $1-25(OH)_2$ vitamin D fazlalığı olan farelerde artan hiperfosfatemiye bağlı olarak kardiyovasküler kalsifikasyonda artış tespit edilmiş ve buna bağlı olarak bu farelerin erken öldüğü gösterilmiştir [251]. Turan ve ark.nın çalışmasında 229 HD hastası incelenmiş ve FGF-23 düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyon skorları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir [253].

Literatürde HD hastalarında FGF-23 ile valvüler kalsifikasyon ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Biz de çalışmamızda FGF-23 ve valvüler kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda kronik HD hastalarında artmış olan valvüler kalsifikasyonun oluşumunda artmış yaş ve azalmış serum osteopontin düzeylerinin belirleyici, FGF-23' ün ise belirleyici olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu konuda destekleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, stratification. *Am J Kidney Dis* 2003; 39: S1.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2)(suppl1):S1-S266.
4. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19.
5. Süleymanlar G. Altıparmak MR. Seyahi N. Trabulus S. Türkiye ‘ de Nefroloji DiyalizveTransplantasyonRegistry2011.İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2012.
6. Süleymanlar G. Utaş C. Arınsoy T. Ateş K. Altun B. Altıparmak MR. Ecdar T. Yılmaz ME. Çamsarı T. Başçi A. Odabaş AR. Serdengeçti K. A Populat ion-Based Survey of Chronic Renal Disease İn Turkey-the CREDIT Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011, 26: 1826-1871.
7. Altun B. Süleymanlar G. Utaş C. Arınsoy T. Ateş K. Ecdar K. Çamsarı T. Serdengeçti K. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Adults with Chronic Kidney Disease in Turkey: Result from the CREDIT Study. *Kidney Blood PressRe.*, 2012, 36: 36-46.
8. Türk Nefroloji Derneği (2015). Türkiye 2015 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği.
9. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:677.
10. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038.
11. Türkiye Klinikleri *J Nephrol-Special Topics* 2008;1(2):11-17

12. Karadakovan A. Kaymakçı Ş. Üriner Sistem Hastalıkları. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Ed: A. Karadakovan, FE. Aslan. Adana, Nobel Kitabevi, 2011.
13. Levey, A.S., et al., K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases, 2004. 43(5 SUPPL. 1).
14. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43(5 Suppl1):S1-290
15. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao S, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: A commentary. J Am Soc Nephrol 2003;14:3217-32
16. Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. Am J Kidney Dis 2003;41:962-71
17. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. J Am Soc Nephrol 2004;15 Suppl 1: S58-63.
18. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. J Am Soc Nephrol 2004;15:2178-85.
19. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Anaemia of CKD the CHOIR study revisited. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1806-10.
20. Akpolat T., Utaş C., Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı 4. Baskı 2007
21. Skorecki K, Green J, Brenner BM Kronik böbrek yetmezliği. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Çeviri editörü. Sağlık Y. Harisson iç hastalıkları prensipleri (cilt 2), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. ve McGraw-Hill Comp. Inc; 2004: 1551-1562.
22. Ersoy FF. Son dönem böbrek yetmezliğinde uygun diyaliz yönteminin seçimi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005, 1(21): 88-92
23. Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO, Chapman MM, Powe NR. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. J Am Soc Nephrol. 2004 Mar; 15(3): 743-53.

24. Noshad H, Sadreddini S, Nezami N, Salekzamani Y, Ardalan MR. Comparison of outcome and quality of life: haemodialysis versus peritoneal dialysis patients. Singapore Med J. 2009 Feb; 50(2): 185-92
25. Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. Am J Kidney Dis. 1998 Jul; 32(1): 93-100
26. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Rempert A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Vamos E, Zoller R, Eremenco S, Novak M, Mucsi I. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. J Psychosom Res. 2006 May; 60(5): 495-504
27. Daugirdas JT. Physiologic Principles and urea kinetic modeling. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing SA, eds. Handbook of Dialysis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p 25-58.
28. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT;NECOSAD-study group. Validation of the KDQOL-SF: a dialysis-targeted health measure. Qual Life Res. 2002 Aug; 11(5): 437-47
29. Şirin A, Emre S. Böbrek Yetersizliği. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002; 1198-1203.
30. Turgan Ç, Zingroff J. Kronik Böbrek Yetmezliği. Çağlar Ş (Editör). Klinik Nefroloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara. 1995: 279-86.
31. Saha TC , SinghH. Noninfectious complications of peritoneal dialysis. South Med J. 2007Jan; 100(1): 54-8.
32. Akpolat T, Utaş C:Hemodiyaliz El Kitabı.108-122, Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri, 1997.
33. Türkmen F: Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, 52-67, Deniz Ofset Matbacılık, İstanbul, 2002.
34. Guyton A, Hall J: Textbook Medikal Physiology. Ed.Hayrunisa Ç, 10th Edition, 1220-1242, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
35. Valderrabano F,Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in end stage renal disease patients.Am soc Nephrol 1995, 6: 1418-1426.
36. Cho KC, Chertow GM. Management of Acute Kidney Injury. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. Primer on Kidney Disease. 5 th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders 2009. p 305-11.

37. Rayner HC, Imai E. Approach to renal replacement therapy. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4 th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2010. p 1019-30
38. Utaş C. Dahili Tıp Bilimleri Kronik Böbrek Yetmezliğinde Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int MedSci*, 2005; 1(21): 9-10, 18-20, 21-23, 82-87
39. Jungers P, Zingroff J. *Hemodiyaliz Esasları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1995: 1-5,49-70.
40. Nelson, P. K.(2006). Chronic Kidney Disease: The new silent killer. *The Journal of The American Osteopathic Association*.106:133- 136)
41. Kalantar- Zadeh, K., Block, G., Humphreys, M. H.,Kopple,J. D.(2003). Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney International*. 63:793- 808
42. Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwert, A. C., Coresh, J., Culeton, B., Hamm, L., Mccullough, P. A., Kasiske, B. L., Kelepouris, E., Klag, M., Parfrey, P., Pfeffr, M., Raji,L.,Spmosa, D., Wilson, P. (2003). Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*.108: 2154- 2169
43. Parmar, M. S. (2002). Chronic Renal Disease. *Bmj*. 326:85- 90
44. Wheelwr, D. C.(2007). Cardiovascular Complications Of Chronic Kidney Disease. *Medicine*. 35: 453- 456
45. Kazancı, G. (2004). *Nefroloji Sırları*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
46. Erek, E., Süleymanlar, G., Serdengeçti, K., .(2006). *Türkiye' De Nefroloji- Diyaliz Ve Transplanasyon*, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul
47. Mailloux Lu, Levey As. Hypertension İn Patients Withchronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl3): S120-41
48. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001;21:146-56.
49. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGrawHill;2001.p.2305-16.
50. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl3): S120-41

51. Morse SA, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003;325:194-201.
52. Medication use among dialysis patients in the DMMS. United States Renal Data System. Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl 1):S60-8.
53. Bakris GL. Systemic diseases and the heart-Chronic renal disease. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Türk Kardiyol Dern Arş. Cardiology*. Spain: Elsevier; 2001. 8.1.1-8.1.12.
54. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S142-56
55. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53
56. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları 2015
57. Gross, j. l., azevedo, m. j., silveiro, s. p., canani, k. h., caramori, m. l., zelmovitz, t. (2005). Diabetic Nephropathy:Diagnosis, Pevention, and Treatment. *Diabetes Care*. 28:176-188
58. Comper, W. D., Osicka, T. M., Clark, M., Maclsaac, R. J., Jerums, G. (2004). Earlier Detection Of Microalbuminuria İn Diabetic Patients Using A New Urinary Albumin Assay. *Kıdney International*.65:1850-1855
59. Dinneen, S. F., Gerstem, H. C.(1997). The Association Of Microalbuminuria And Mortality İn Non-İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus:A Systematic Overview Of The Literature. *Arch Intern Med*. 157:1413-1418
60. Prichard S. Risk Factors For Coronary Artery Disease İn Patients With Renal Failure. *Am J Med Sci* 2003;325:209-13
61. Amann K, Tyralla K, Gross MI, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special Characteristics Of Atherosclerosis İn Chronic Renal Failure. *Clin Nephrol* 2003;60 Suppl 1: S13-21.
62. Vlagopoulos, P. T., Tighiouart, H., Weiner, D. E., Griffith, J., Pettitt, D., Salem, D. N., Levey, A., Sarnak, M. J. (2005). Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular

- Disease and All-Cause Mortality in Diabetes: The Impact of Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 16:3403
63. National Kidney Foundation(2007). KDOQI Working Group: The definition, evaluation and classification of chronic kidney disease.
 64. 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.
 65. Owen WF, Madore F, Brenner BM. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term endstage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:931-6
 66. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-34.
 67. Boudoulas H, Leier VC. Renal disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 2280-97
 68. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90
 69. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992;19:214-34.
 70. Schreiber BD. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci* 2003;325:179-93.
 71. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325:228-36
 72. Lundin AP. Cardiovascular system in uremia - pericarditis. In: Massry SG, Glasscock RJ, editors. *Textbook of nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 1339-42.
 73. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325:228 36.
 74. Manian FA. Vascular and cardiac infections in endstage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:243-50

75. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. Gruppo Emodi
76. Şen D, Kabakçı G, Chronic renal disease and cardiovascular system. Turk Kardiyol Dern Arş, 2007;35: p. 499-507.
77. Altıparmak M R, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H Kronik Böbrek Yetmezliği Cerrahpaşa İç Hastalıkları Cilt 2
78. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. Am J Kidney Dis 1995;25(5):663-79.
79. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. J Am Soc Nephrol 1993;3(12):1947-53
80. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sa bate L, Fernandez Cruz L, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. J Am Soc Nephrol 1998;9(10):1845-52
81. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 2005;288(2):F253-64
82. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín-Malo A, et al. Calcium sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2190-7
83. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13(4):423-36.
84. Şahin D. Kronik böbrek yetmezliğinde çölyak hastalığı prevalansı ve çölyak hastalığı saptanan olgularda çölyak hastalığının beslenme parametreleri, anemi ve sekonder hiperparatiroidi üzerine etkileri. Yan dal uzmanlık tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı. Tez Yürütücüsü: Doç. Dr. Reha Erkoç, Van 2004
85. Kevin OR, Hladik GA. (çev: Sedat Üstündağ) Kronik böbrek yetmezliği. In Runge MS, Greganti MA (eds). Netter İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara, 2009 ss:748- 754

86. Taskapan H, Wei M, Oreopoulos DG. 25(OH) vitamin D3 in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:323–329
87. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W, et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000;83(10):1223-32
88. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002;91(1):103-11
89. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994;46(4):1160-6
90. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1943-51.
91. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(9):1827-35.
92. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1): S1-266.
93. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon, 2004
94. Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM, Weissberg PL: Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:379-388
95. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R: Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: The Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:507-513
96. De Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AE, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol* 35:147-61, 2013.

97. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 30:97–107,2007.
98. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336, 1276-1282
99. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick, LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB: Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 11201-11206
100. Collett GD, Canfield AE: Angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. *Circ Res* 2005; 96: 930-938
101. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1519-22, 1998.
102. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87:1055-62, 2000.
103. Tang Z, Wang A, Yuan F, Yan Z, Liu B, Chu JS, et al. Differentiation of multipotent vascular stem cells contributes to vascular diseases. *Nat Commun* 3:875, 2012
104. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 109:697-711, 2011.
105. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1423-30, 2006.
106. Simionescu A, Philips K, Vyavahare N. Elastin-derived peptides and TGF-beta1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 334:524-32, 2005.
107. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, Kumata C, Kondo F, Koiwa F, et al. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int* 85:523-9, 2009.
108. Son BK, Akishita M, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Mechanism of pi-induced vascular calcification. *J Atheroscler Thromb*;15:63-8, 2008.

109. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87:E10-7, 2000
110. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 98:905-12, 2006.
111. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 81:239-97, 2001.
112. Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE, Lewin E, Sheikh SP, Terwilliger EF, et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 348:1215-23, 2006
113. Ziegelstein RC, Xiong Y, He C, Hu Q. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 342:153-63, 2006.
114. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 81:260-8, 2009.
115. Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 205:55-62, 2009.
116. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12:1549-57, 2001.
117. Kletzmayer J, Horl WH: Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17(suppl 2):25-29, 2002.
118. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942, 2001.
119. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-1021, 2000.
120. Stompor T, Pasowicz M, Sullowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, Tracz W, Zdzienicka A, Klimeczek P, Janusz-Grzybowska E: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 41:203-211, 2003.

121. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y: C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 24:408–412, 2004.
122. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407–414, 2001.
123. Ketteler M, Vermeer C, Wanner C, Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Floege J: Novel insights into uremic vascular calcification: role of matrix Gla protein and alpha-2-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin. *Blood Purif* 20:473–476, 2002.
124. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahn-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSN) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361:827–833, 2003.
125. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390:45-51, 1997.
126. Hu MC, Shi M, Zhang J, Qui-ones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. *Klotho* deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22:124-36, 2011.
127. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 24:3125-31, 2009.
128. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24:2792-6, 2009.
129. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 23:2017-25, 2012.
130. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78-81, 1997.

131. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 196:1047-55, 2002.
132. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357-66, 2003.
133. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 95:1046-57, 2004.
134. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 97:105-14, 2005.
135. Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, Handy DE, White K, Annis S, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc* 1:e003905, 2012.
136. Boström K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 276:14044-52, 2001.
137. Krueger T, Westenfeld R, Schurgers L, Brandenburg V. Coagulation meets calcification: the vitamin K system. *Int J Artif Organs* 32:67-74, 2009.
138. Hermans MM, Vermeer C, Kooman JP, Brandenburg V, Ketteler M, Gladziwa U, Rensma PL, Leunissen KM, Schurgers LJ. Undercarboxylated matrix GLA protein levels are decreased in dialysis patients and related to parameters of calcium-phosphate metabolism and aortic augmentation index. *Blood Purif*
139. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:337-42, 2005.
140. Stompór T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 27 Suppl 2:S215-22, 2007.
141. Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin: potential role in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 5:88-95, 1995.
142. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 170:333-7, 2003.

- 143.Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89:309-19, 1997.
- 144.Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease.*Circulation*. 106:1192-4, 2002.
- 145.Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42:303-9, 2003.
- 146.Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*94: 45-49, 2009.
- 147.Du P, Ye Y, Seitz PK, Bi LG, Li H, Wang C, Simmons DJ, Cooper CW: Endogenous parathyroid hormone-related peptide enhances proliferation and inhibits differentiation in the osteoblast-like cell line ROS 17/2.8. *Bone* 26:429–436, 2000.
- 148.Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98: 1302–1306, 1998.
- 149.Davies MR, Lund RJ, Hruska KA: BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 1559–1567, 2003.
- 150.Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Semin Nephrol* 24:401–402, 2004.
- 151.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* 18:1731-40, 2003.
- 152.El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int* 75:1297-307, 2009.
- 153.Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 119:111-21, 2010.
- 154.Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-83, 2000.

- 155.Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1489-96, 2004.
- 156.Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, et al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE^{-/-}) mice with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 23:82-90, 2008.
- 157.Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68: 1815-24, 2005.
- 158.Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 18:122-30, 2007.
- 159.Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 20:1653-61, 2005.
- 160.Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1480-8, 2004.
- 161.Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100-5, 2002.
- 162.Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol* 63:146-57, 2005.
- 163.Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purif* 23:203-10, 2005.
- 164.Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, Espe K, Dekker F, Brandenburg V, März W, Ritz E, Wanner C: Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 31: 2253–2261, 2010.
- 165.Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T: Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone* 45:S26–S29, 2009.
- 166.Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM: Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 22: 860–866, 2007.

167. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E: Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 21: 484–490, 2006.
168. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 72: 709–715, 2007.
169. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1770–1776, 2003.
170. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almaden Y, Perez J, Martin D, Rodriguez M. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 17: 795–804, 2006.
171. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, Martin D: 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1370–1377, 2005.
172. Zebger-Gong H, Müller D, Diercke M, Haffner D, Hocher B, Verberckmoes S, Schmidt S, D'Haese PC, Querfeld U: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ -induced aortic calcifications in experimental uremia: up-regulation of osteoblast markers, calcium-transporting proteins and osterix. *J Hypertens* 29:339–348, 2011.
173. Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almaden Y, Henley C, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M: The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 296:F1376–F1385, 2009.
174. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML: A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 75: 60–71, 2009.
175. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, Hiorns MP, Deanfield JE, Rees L. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 19: 1239–1246, 2008.
176. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD- MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and

- treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (113)S1:130, 2009.
177. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Sep;19(9):2307-12.
178. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 72:1255-61, 2007.
179. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:934-42, 2012.
180. Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl* (105):S16-23, 2006.
181. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 16:2778-88, 2005.
182. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 9:859-68, 1998.
183. Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 82:19-25, 2012
184. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Caudrillier A, Phan O, Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 205:55-62, 2009.
185. Mendoza FJ, Martinez-Moreno J, Almaden Y, Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Estepa JC, et al. Effect of calcium and the calcimimetic AMG 641 on matrix-Gla protein in vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int* 88:169-78, 2011.
186. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-6, 1994.

187. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45:1710-21, 1994.
188. Drüeke TB. Which vitamin D derivative to prescribe for renal patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:343-9, 2005.
189. Tsai YC, Lee CT, Huang TL, Cheng BC, Kuo CC, Su Y, Ng HY, Yang CC, Chuang FR, Liao SC. Inflammatory marker but not adipokine predicts mortality among long-term hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 19891-19895.
190. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-942.
191. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in longterm peritoneal dialysis patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-168.
192. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977; 86: 403-424.
193. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: An early perspective. *Am J Physiol Endocrine Metab* 2004; 286: E686-696.
194. Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 327-332.
195. D'Cruz IA, Panetta F, Cohen H, et al. Submitral calcification or sclerosis in elderly patients: M-mode and two dimensional echocardiography in 'mitral annulus calcification. *Am J Cardiol.* 1979;44:31-38.
196. Hirschfeld DS, Emilson BB. Echocardiogram in calcified mitral annulus. *Am J Cardiol.* 1975;36:354-356.
197. D'Cruz IA, Cohen HC, Prabhu R, et al. Clinical manifestations of mitral annulus calcification, with emphasis on its echocardiographic features. *Am Heart J.* 1997;94: 367-377.

198. Mellino M, Salcedo EE, Lever HM, et al. Echocardiographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J.* 1982; 103: 222-225.
199. Pomerance A. Pathology of the heart with and without cardiac failure in the aged. *Br Heart J.* 1965; 27: 697-710.
200. Burnside JW, Desautels RW. Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann Intern Med.* 1972;76:615-618.
201. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age \leq 65 years old. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1988-1993.
202. Tenenbaum A, Shemesh J, Fisman EZ, et al. Advanced mitral annular calcification is associated with severe coronary calcification on fast dual spiral computed tomography. *Invest Radiol.* 2000;35:193-198.
203. Adler Y, Herz I, Vaturi M, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1998;82:1183-1186.
204. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 1084-1085.
205. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six-to seven-year incidence of coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2001; 87: 1051-1057.
206. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM (2007) Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ;27(11):2302-9.
207. Finn P, Reinholt, Kjell Hultenby, Ake Oldberg, & Dick Heinegard. Proc, Natl, Acad, Sci USA, Osteopontin a possible anchor osteoclasts to bone. *Cell Biology.* Vol. 87: 4473-4475, June 1990.

208. Hunter G. K., Hauschka P. V., Poole A. R. Rosenberg L. C., Goldberg H. A. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins, *Biochem J.* 317:59 – 64, 1996.
209. Cecilia M., Giachelli, Marta Scatena J. The role of Osteopontin in inflammation processes. Susan Amanda Lund . *Cell Commun.Signal.* 3:311-322, 2009.
210. David T. Denhrdt, Masaki Noda ,Anthony W, O'Regan, Dubravko Pravlin & Jeffrey's, Berman. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation ,tissue remodeling and cell survival. *The Journal of Clinical Investigation.* Vol. 107: 9, May 2001.
211. Giachelli C. M., Bae N., Almeida M., Denhrdt D. T., Alpers C. E. , Schwartz S. M. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 92 :1686-1996, 1993.
212. Scetana M., Guachelli C. M. Osteopontin : A multifactorial molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler.Thromb Vasc Biol.* 27:2302-2309, 2007.
213. Singh M., Ananthula S., Milhorn D. M., Krishnaswamy G., Singh k. Osteopontin : A novel inflammatory mediator of cardiovascular disease. *Frontiers in Bioscience.* 12 : 214-221, 2007.
214. Bini A., Mann K. G., Kudryk B. J. , Schoen F. J. Non collagenous bone matrix proteins ,calcification & thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.* 19:1852-1861, 1999.
215. Abedin M., Tintut Y. Demer L. L. Vascular calcification : mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24:1161-1170, 2004.
216. Wada T., Mckee M. D., Steitz S., Giachelli C. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by Osteopontin. *M.Circ Rse.* 84:166-178, 1999.
217. Paul Schoenhagen. Osteopontin , coronary calcification & cardiovascular events : future diagnostic & therapeutic targets for disease prevention. *Eupopean Heart Jounal.* 27: 766 – 767, 2006.
218. Fitzpatrik L. A., Severson A., Edwards W. D., Ingram R. T. — Diffuse Calcification in human coronary arteries :association of Osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 94:1597-1604.
219. Hirota S., Imakita M. Kohri k. Ito A., Morii E. Adachi S., Kim H. – M, Kitamura Y., Yutani C., Nomura S.,— Expression of Osteopontin messenger RNA by

- macrophages in atherosclerotic plaques : a possible association with calcification. *AM. J. Pathol.* 143:1003-1008, 1993.
220. O'Brien E. R., Garvin M. R., Stewart D. K., Hinohara T., Simpson J. B., Schwartz S. M., Giachelli C. M.— Osteopontin is synthesized by macrophages, smooth muscle and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques *Arterioscler. Thromb.* 14:1648-1656, 1994.
221. Shanahan C. M., Cary N. R., Metcalfe J. C., Weissberg P. L. High expression of genes for calcification regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin. Invest.* 93:2393-2402, 1994.
222. Alain – Pierre Gadeau, Herve Chanlet , Daniele Daret Mark Kockx, Jean, Marie Daniel. Lamaziere and clande Desgranges. Time course of Osteopontin, osteocalcin and osteonectin accumulation and calcification after acute vessel wall injury. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry.* Vol. 49 : 79-86, January 2001.
223. Wang N, Yang J, Yu X, Hu J, Xing C, Ju X, Shen X, Qian J, Zhao X, Wang X (2008) Radial artery calcification in end-stage renal disease patients is associated with deposition of osteopontin and diminished expression of alpha-smooth muscle actin. *Nephrology (Carlton)* ;13(5):367-75.
224. Nitta K, Ishizuka T, Horita S, Hayashi T, Ajiro A, Uchida K, Honda K, Oba T (2001) Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Akiba T, Nihei H. *Nephron* ;89(4):455-8.
225. M. Riminucci, M. T. Collins, N. S. Fedarko, et al., “FGF- 23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 112, no. 5, pp. 683-692, 2003.
226. D. Sitara, M. S. Razzaque, M. Hesse, et al., “Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phe-deficient mice,” *Matrix Biology*, vol. 23, no. 7, pp. 421–432, 2004.
227. Segawa H, Kawakami E, Kaneko I, Kuwahata M, Ito M, Kusano K, Saito H, Fukushima N, Miyamoto K 2003 Effect of hydrolysis-re- J Clin Endocrinol Metab, February 2010, 95(2):578–585 jcem.endojournals.org 583 sistant FGF23-R179Q on dietary phosphate regulation of the renal type-II Na/Pi transporter. *Pflügers Arch* 446:585–592.

228. Segawa H, Onitsuka A, Kuwahata M, Hanabusa E, Furutani J, Kaneko I, Tomoe Y, Aranami F, Matsumoto N, Ito M, Matsumoto M, Li M, Amizuka N, Miyamoto K 2009 Type IIc sodium-dependent phosphate transporter regulates calcium metabolism. *J Am Soc Nephrol* 20:104–113.
229. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T 2004 FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19:429–435.
230. S. Liu, W. Tang, J. Zhou, et al., “Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 5, pp. 1305–1315, 2006.
231. T. Shimada, Y. Yamazaki, M. Takahashi, et al., “Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism,” *American Journal of Physiology*, vol. 289, no. 5, pp. 1088–1095, 2005.
232. N. Ito, S. Fukumoto, Y. Takeuchi, et al., “Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans,” *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, vol. 25, no. 6, pp. 419–422, 2007.
233. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD 2003 Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 18:1227–1234.
234. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H 2003 Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 348:1656–1663.
235. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S 2002 Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4957–4960.
236. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White KE 2006 Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 38:1310–1315.
237. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Müller-Barth U, Badenhop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares

- JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM 2006 DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis *Nat Genet* 38:1248–1250.
238. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collierone G, Juppner H, Wolf M 2005 Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:2205–2215.
239. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB 2003 Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 64:2272–2279.
240. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, Elashoff RM, Sahney S, Gales B, Juppner H, Salusky IB 2009 Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:511–517.
241. Hsu HJ, Wu MS 2009 Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 337:116–122.
242. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collierone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, Defilippi C, Wolf M 2009 Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 119:2545–2552.
243. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F, Kuen E, Konig P, Kraatz G, Mann JF, Müller GA, Kohler H, Riegler P 2007 Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 18:2600–2608.
244. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C 2009 High levels of serum fibroblast growth factors (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24:279–2796.
245. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M 2008 Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 359:584–592.

246. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M 2009 Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 20:388–39661.
247. Sehgal AR, Sullivan C, Leon JB, Bialostosky K 2008 Public health approach to addressing hyperphosphatemia among dialysis patients. *J Ren Nutr* 18:256–261.
248. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B et al. Serum fibroblast growth factor -23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;22:1912-22.
249. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE., Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 385-90.
250. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003;64:2272-9.
251. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, Quarles LD. Role of hyperphosphatemia and vitamin D in vascular calcification and mortality in FGF23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2116:2124.
252. Jean G, Terrat J, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF-23) are associated with increased mortality in long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 2792–2796.
253. Turan MN, Kircelli F, Yaprak M, Sisman AR, Gungor O, Bayraktaroglu S, Ozkahya M, Asci G, Floege J, Ok E. *Int Urol Nephrol*. 2016 Apr;48(4):609-17.