

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PREDİYALİZ VE DİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER  
KALSİFİKASYON SIKLIĞI VE PATOGENEZİ**

**Dr. Zeynep BIYIK**  
**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**KONYA**

**2013**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PREDİYALİZ VE DİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER  
KALSİFİKASYON SIKLIĞI VE PATOGENEZİ**

**Dr. Zeynep BIYIK**  
**NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK**

**KONYA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Yan dal asistanlık sürem boyunca benden desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım, kendimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan hocalarım Prof. Dr. N.Yılmaz Selçuk, Prof. Dr. Zeki Tonbul ve Prof. Dr. Mehdi Yeksan'a çok teşekkür ederim. Tez danışmanım Prof. Dr. N. Yılmaz Selçuk'a tezimin hazırlanmasında gösterdiği yakın ilgi ve bilimsel desteği için ayrıca teşekkür ederim. Eğitim dönemimde anlayış ve uyum içinde çalıştığım, büyük emekleri olan, katkıları ile beni yönlendiren, yardım, destek ve dostluklarını her zaman hissettiğim değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Ayrılmaz parçamız olan değerli klinik ve hemodiyaliz hemşirelerimize, özellikle grafilerin çekilmesinde emeği olan tüm yardımcı personel arkadaşlara çok teşekkür ederim.

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, beni yetiştiren, bugünlere getiren, fedakar, hakkı ödenmez sevgili anne babama, bana kuvvet ve yaşama sevinci veren en değerli varlıklarım olan sevgili eşim Dr. Murat Bıyık'a ve kızlarıma en içten teşekkürlerimi belirtmek isterim.

## ÖZET

**Amaç:** Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar önde gelen ölüm sebebidir ve bu popülasyonda vasküler kalsifikasyon oldukça yaygındır. Koroner kalsifikasyonla karşılaştırıldığında abdominal aort kalsifikasyonu (AAK) son dönem böbrek yetmezliği hastalarında daha az çalışılmıştır. Prediyalitik hastalarda ise AAK hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Hemodiyaliz hastalarında ve prediyalitik hastalarda lateral abdominal grafi ile AAK'ü değerlendirmeyi ve patofizyolojik nedenlerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, 18 yaş üstünde olan, 259 hemodiyaliz hastası, 300 prediyalitik hasta ve 60 böbrek fonksiyonu normal olan kontrol grubu alındı. En az 3 aydır hemodiyalize giren hastalar hemodiyaliz grubuna alındı. Prediyalitik gruba her evrede 60'ar hasta ve bunların da yarısı diyabetik olacak şekilde hasta alındı. AAK skorunu değerlendirmek için lateral lomber grafi kullanıldı. L1den L4'e kadar tüm lomber vertebra segmentine komşu abdominal aort duvarındaki kalsifiye depositler 24 puanlık skor sistemi ile derecelendirildi. Ortalama hesaplamaları, gruplararası karşılaştırmalar, korelasyon analizleri SPSS 17 programı yardımı ile yapıldı.

**Bulgular:** Abdominal aort kalsifikasyonu (AAK $\geq$ 1) hemodiyaliz hastalarının %71,8, prediyalitik hastaların %45,7 ve kontrol grubunun %33,3'ünde mevcuttu. Ortalama AAK skoru hemodiyaliz grubunda  $4\pm 4,7$ , prediyalitik grupta  $2,07\pm 3,35$  ve kontrol grubunda  $1,02\pm 1,84$  idi. Diyabetiklerdeki AAK skoru HD hastalarında (5,32) ve prediyalitik gruplarda (2,74) non-diyabetiklerden (HD için 3,37 prediyaliz grup için 1,40) daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p<0,001$ ). AAK skoru HD grubunda prediyalitik ( $p<0,001$ ) ve kontrol grubundan ( $p<0,001$ ) daha yüksek idi. Prediyalitik hastaların AAK skoru kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $p=0,018$ ). Prediyalitik gruplarda AAK skorları (evre 1'de  $1,03\pm 2,0$ ; evre 2'de  $1,85\pm 2,7$ ; evre 3'de  $2,05\pm 3,4$ ; evre 4'de  $2,38\pm 3,6$ ; evre 5'de  $3,05\pm 4,2$ ) gittikçe artmakta idi. Hemodiyaliz hastalarında yaş ( $p<0,001$ ), DM varlığı ( $p<0,001$ ) ve diyaliz süresi ( $p=0,04$ ) kalsifikasyon varlığı ve şiddeti için bağımsız prediktörlerdi. Prediyalitik grupta yaş ( $p<0,001$ ) ve serum fosfor düzeyi ( $p=0,004$ ) kalsifikasyon varlığı ve şiddeti için bağımsız prediktörlerdi

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda KBY ve vasküler kalsifikasyon arasında yakın ilişki olduğu görülmektedir. Prediyaliz grubu kontrol grubundan daha yüksek AAK skorlarına sahipken, hemodiyaliz grubunda da prediyaliz grubundan daha yüksek AAK skorları olduğu bulunmuştur. Prediyalitik grubun evreleri değerlendirildiğinde AAK skorları evrelerin progresyonu ile artmıştır. Yüksek kalsifikasyon riski henüz diyaliz aşamasına gelmeden prediyaliz aşamasında başlamaktadır. Prediyalitik hastalarda yaş ve serum fosfor düzeyi AAK varlığı için bağımsız ilişkili faktörlerdir. Prediyalitik dönemden başlayarak hastaların sıkı fosfor kontrolü yapılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında ileri yaş, DM varlığı ve diyaliz süresi AAK varlığı ve şiddeti ile bağımsız ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir.

## SUMMARY

**Background:** Cardiovascular disease is the leading cause of death among chronic kidney disease (CKD) patients and vascular calcification is highly prevalent in this population. There are fewer studies on abdominal aorta calcification (AAC) in CKD patients compared to studies on coronary calcification. There are also limited studies on AAC in predialysis CKD patients. We aimed to study AAC by evaluating lateral lumbar plain X-ray graphy in hemodialysis and predialysis patients and investigate pathophysiologic relations.

**Materials and Methods:** In this study, 259 hemodialysis patients, 300 predialysis patients and 60 healthy controls, all being over age of 18 were evaluated. Hemodialysis patients were on hemodialysis for more than 3 months. Sixty patients, half of them being diabetic were enrolled for each of 5 CKD stages in predialytic group. Lateral lumbar X-ray graphy was used to evaluate AAC scores. All calcified deposits of abdominal aorta wall next to all lumbar vertebra segments from L1 to L4 were measured by a 24 points scoring system. Calculations of means, comparisons of groups, and correlation analyses were made by using SPSS program.

**Results:** Abdominal aorta calcification (AAC score $\geq$ 1) was present in 71,8% of the hemodialysis patients, 45,7% of the predialysis patients and in 33,3% of the control group. Mean ( $\pm$ SD) AAC scores of the hemodialysis, predialysis and control groups were  $4\pm 4,7$ ,  $2,07\pm 3,35$  and  $1,02\pm 1,84$  respectively. Diabetic HD patients and predialysis patients had higher AAC scores ( $5,32$  and  $2,74$  respectively) compared to nondiabetic HD and predialysis patients ( $3,37$  and  $1,40$  respectively,  $p=0,002$  and  $p<0,001$  respectively). AAC scores of HD patients were higher than predialytic ( $p<0,001$ ) and control groups ( $p<0,001$ ). AAC scores of predialytic patients were higher than control groups ( $p=0,018$ ). AAC scores of predialytic groups showed a gradual increase as the stage of CKD increase (AAC scores for stages 1 to 5 were  $1,03\pm 2,0$ ;  $1,85\pm 2,7$ ;  $2,05\pm 3,4$ ;  $2,38\pm 3,6$  and  $3,05\pm 4,2$  respectively). Independent predictors for the presence and severity of calcification were age ( $p<0,001$ ), diabetes ( $p<0,001$ ) and duration of dialysis ( $p=0,04$ ) in hemodialysis patients. Independent predictors for the presence and severity of calcification were age ( $p<0,001$ ) and serum phosphate ( $p=0,004$ ) in predialysis patients.

**Conclusion:** In conclusion, a close association between CKD and vascular calcification is seen in our study. The predialysis group had higher AAC scores than the control group and the hemodialysis group was found to have higher AAC scores than the predialysis group. When the predialytic group was evaluated according to CKD stages, AAC scores were found to be gradually increased as CKD stages increase. High calcification risk starts at the predialysis stage, before initiation of hemodialysis. Age and serum phosphorus levels were independent risk factors for the presence of AAC. Strict phosphorus control should be started at the predialysis stage. We found that AAC presence and severity were independently associated with age, presence of diabetes and duration of hemodialysis in hemodialysis patients.

## İÇİNDEKİLER

I. Özet.....	IV
II. Summary.....	V
III. İçindekiler.....	VI
IV. Tablo dizini.....	VII
V. Şekiller dizini.....	IX
VI. Kısaltmalar.....	X
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
3. Gereç ve Yöntem.....	12
4. Bulgular.....	15
5. Tartışma.....	33
6. Kaynaklar.....	45

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 1:** Vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri

**Tablo 2:** Abdominal aort kalsifikasyon değerlendirilmesi

**Tablo 3:** Tüm hastaların primer böbrek hastalığı nedenleri

**Tablo 4:** Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

**Tablo 5:** Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar değerleri

**Tablo 6:** Çalışmaya katılan hastaların kullandığı ilaçlar

**Tablo 7:** Prediyalitik hasta grubunun evrelere göre demografik özellikleri

**Tablo 8:** Prediyalitik hasta grubunda evrelere göre laboratuvar özellikleri

**Tablo 9:** AAK skoru ortalaması ve prevalansı açısından grupların karşılaştırması

**Tablo 10:** KBH evrelerine göre AAK skoru ortalaması ve prevalansının karşılaştırılması

**Tablo 11:** Çalışma gruplarında cinsiyete göre AAK skor ortalamasının karşılaştırılması

**Tablo 12:** Diyabet varlığına göre AAK skor ortalamaları

**Tablo 13:** Evrelere göre lomber vertebra tutulumunun karşılaştırılması

**Tablo 14:** Hemodiyaliz grubunda hasta özellikleri ve AAK skoru varlığı arasında univaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 15:** Hemodiyaliz hastalarında AAK varlığının bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 16:** Hemodiyaliz hastalarında AAK şiddeti ile ilişkili faktörleri gösteren univaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 17:** Hemodiyaliz hastalarında AAK şiddetinin bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 18:** Prediyalitik hastalarda AAK şiddeti ile ilişkili faktörleri gösteren univaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 19:** Prediyalitik hastalarda AAK varlığının bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 20:** Hemodiyaliz ve prediyalitik hastalarında AAK varlığı ile ilişkili faktörleri gösteren univaryant lojistik regresyon analizi

**Tablo 21:** Hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında AAK varlığının bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Vasküler kalsifikasyon patogenezi

**Şekil 2:** Şiddetli AAK olan bir hastamızın lateral lomber grafi görüntüsü

**Şekil 3:** Evrelere göre AAK skor ortalamaları

**Şekil 4:** Tüm gruplarda median değerlere göre AAK skoru karşılaştırması

## KISALTMALAR

AAK	Abdominal Aort Kalsifikasyonu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEI	Angiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ALP	Alkalin fosfataz
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
Ca	Kalsiyum
CaXP	Kalsiyum fosfor çarpımı
CREDIT	Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
EBCT	Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi
eGFR	Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı
FGF	Fibroblast growth faktör
GA	Güven Aralığı
GFH	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAK	Koroner Arter Kalsifikasyonu
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği

KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDCT	Multi Dedektör Bilgisayarlı Tomografi
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OR	Odds Ratio
P	Fosfor
PAH	Periferik arter hastalığı
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SVH	Serebrovasküler Hastalık
TRG	Trigliserid
USRDS	Unite States Renal Data Sistemi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VUR	Vesikoüreteral reflü

# 1.GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında kardiyovasküler hastalıklar oldukça yaygındır ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Evre 5 KBY olan hastalar aynı yaş grubundaki populasyonla karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalitenin 20-30 kat arttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler hastalık nedenlerinden birisidir ve prevalansı yüksektir. Ateroskleroz, dislipidemi, hipertansiyon, sigara, yaş, cinsiyet gibi geleneksel risk faktörleri kalsifikasyonu kısmen açıklar. KBYde kemik ve mineral metabolizması ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki bildirilmiştir. Vasküler kalsifikasyonun önlenmesi, kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve erken tedaviye imkan verir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile elde edilen vasküler kalsifikasyon skorunun hem genel populasyonda hem de KBY'li hastalarda kardiyovasküler olay ve mortaliteyi predikte etmede konvansiyonel risk faktörlerine ek prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. KBY'de kemik mineral hastalıkları yönetimi için ortaya konan KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) rehberi vasküler kalsifikasyonu tespit etmek için BT'ye alternatif olarak lateral abdominal grafinin kullanılabileceğini ve vasküler kalsifikasyonu olan hastaların en yüksek kardiyovasküler riske sahip hastalar olduğunun kabul edilmesini önermiştir. Lateral abdominal grafi ile aortik kalsifikasyon iyi sensitivite ve spesifite ile tespit edilebilir. Bu basit abdominal grafi ile BT'den daha az radyasyon maruziyeti sözkonusudur ve daha ucuzdur. Çalışmalarda aortik kalsifikasyon %40-95 arasında bildirilmiştir.

Bazı gözlemsel çalışmalar vasküler kalsifikasyonla kalsiyum, fosfor, CRP ve parathormon arasında pozitif korelasyon bildirirken, bazıları ilişkisiz olduğunu bildirmiştir. Biz de hemodiyaliz hastalarında ve prediyalitik hastalarda lateral abdominal grafi ile abdominal aortik kalsifikasyonunu değerlendirmeyi ve bunun hastalardaki kalsiyum, fosfor, CRP değerleri ve hiperparatiroidizm ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemik halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur (1). KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmıştır (2). Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinüridir.

KBH hesaplanan GFH'na göre evrelendirilmiştir. Evre I, GFH'ın iyi korunduğu ancak proteinürisi/ albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH' nın bulunması (60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) durumudur. Evre III de GFH'ında orta derecede azalma (59-30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), Evre IV de ise ciddi GFH azalması (29-15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) söz konusudur. Evre V böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir.

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre son 10 yılda SDBY insidansında 2 kat ve prevalansında 5 kat artış gözlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nin önde gelen nedenleri yetişkinlerde diabetes mellitus ve hipertansiyon, çocuklarda ise VUR (vesikoureteral reflü) hastalığı ve primer glomerüler hastalıklardır (1).

### 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı ve İnsidansı

ABD renal data sistemi (USRDS) 2005 verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği insidansı 347/milyon nüfus (pmp: milyon nüfus başına), prevalansı ise 1569 pmp'dir. 2005 yılında ABD'de 102.677 yeni SDBY hastası kayıtlara eklenmiştir. Bununla beraber ABD'de son yıllarda insidans eğrilerinde düzleşme dikkat çekmektedir. ABD'de 2005 yılı SDBY prevalans artış hızı %1,9'dur (3).

ABD'inde SDBY'li hasta sayısı 2005 yılında 352.023 iken önümüzdeki 10 yılda yaklaşık olarak 2 katına çıkacağı öngörülmektedir. Avrupa ülkelerinde ortalama olarak SDBY insidansı ise 135 pmp, prevalansı ise 700 pmp olup ortalama yıllık artış hızının %5-8 arasında olacağı öngörülmektedir (4).

2011 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 809 olarak saptanmıştır. 2011 yılında Türkiye'de RRT insidansı 236 olarak hesaplanmıştır (5). Bazı toplum çalışmaları yüksek serum kreatinin düzeyi KBH göstergesi olarak alınmıştır. NHANES III çalışmasında 18.723 birey serumu incelendiğinde serum kreatinin değeri 1.5, 1.7 ve 2.0 mg/dL ve üzeri olması prevalansının erkeklerde sırasıyla %5.0, %1.9 ve %0.6 ve kadınlarda sırasıyla %1.6, %0.7 ve %0.3 olduğu gösterilmiştir (6). Diğer bir geniş ölçekli çalışmada da normalden yüksek (kadınlar için >1.2 mg/dL, erkekler için >1.4 mg/dL) serum kreatinin düzeyi prevalansı %3.7 olarak bildirilmiştir (7). Türkiye'de KBH prevalansını değerlendiren ilk epidemiyolojik çalışma olan CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasının verilerine göre KBH prevalansı ülkemizde %15,7'dir (8). Bu çalışmaya göre KBH olan bireylerin çoğu evre 1-3 olan hastalardır. KBH prevalansı evre 1'de %5,4, evre 2'de %5,2, evre 3'de %4,7, evre 4'de %0,3 ve evre 5'de %0,2 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada genel popülasyonla karşılaştırıldığında hipertansiyon, DM, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom prevalansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KBH popülasyonunda hipertansiyon prevalansı %56,3 DM prevalansı %26,6, dislipidemi prevalansı %83,4, obezite prevalansı %29,2, metabolik sendrom prevalansı %46 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (8). Bu kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı ileri evrelerde derece derece artış göstermiştir. Böylece KBH ile bu kardiyovasküler risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.

## **2.2.Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Risk**

Son dönem böbrek yetmezliği popülasyonunda büyük ölçüde arttığı bilinen kardiyovasküler hastalıklar bu hastalarda başlıca ölüm sebebidir (9). Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği 2011 kayıt sistemi raporu verilerine göre, 2011 yılında ölen HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımına bakıldığında %54,4 ile ilk sırayı kardiyovasküler nedenler almaktadır. Bunu malignite, serebrovasküler hastalık ve infeksiyonlar izlemektedir. Bu kardiyovasküler nedenlerle ölen hastaların ölüm nedenlerine bakıldığında ise %40,3'ünün kalp yetmezliği, %35,8'inin iskemik kalp hastalığı ve %20,6'sının ani ölüm olduğu görülmektedir (5). Diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite; diyabet varlığı, cinsiyet ve ırk için düzeltme yapıldıktan sonra genel popülasyondan 10-30 kat fazladır. Benzer şekilde kardiyovasküler mortalite, fonksiyone renal transplantlı hastalarda genel popülasyondan 2-5 kat fazladır (10). Kronik böbrek yetmezliği ile izlenen hastaların çoğu son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan ölür. Kronik böbrek yetmezliği olan 27998 hastanın analiz edildiği bir çalışmada 5 yıllık mortalite evre 2 hastalarda %19,5 ; evre 3 hastalarda % 24,3; evre 4 hastalarda %45,7 olarak bulunurken bu evrelerde SDBY'e progrese olma oranları sırasıyla %1,1, % 1,3 ve % 19,9 gibi daha düşük oranlarda bulunmuştur. Bu nedenle artık iyi biliniyor ki KBY'li hastaların SDBY'e progrese olmadan başlıca koroner arter hastalığından ölmesi daha olasıdır (11).

## **2.3. Vasküler kalsifikasyon**

SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalıkların yüksek prevalansı, Framingham risk faktörlerinin yüksek prevalansı ile ilişkilidir. Bu hasta popülasyonunda son 20 yıl boyunca değişiklikler olmuştur.USRDS verilerine göre 1980 yılında diyabet nedeniyle SDBY gelişip diyalize yeni başlayan hastaların oranı %13,1 iken, 2002 yılında bu oran %43-64'e çıkmıştır (12).

Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği 2011 kayıt sistemi raporu verilerine göre, 2011 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımına bakıldığında %32,4 ile ilk sırayı diabetes mellitus (DM) alırken, ikinci sırayı % 27,9 ile hipertansiyon almaktadır. 2011 yılı içinde yeni diyalize başlayan hastalarda etyolojik nedenlere göre dağılımda DM %37,3 ile ilk sırada ve HT %28 ile ikinci sıradadır (5).

Hipertansiyon SDBY'nin ikinci başlıca sebebidir ve diyalize başlayan hastaların çoğunda bulunur. Bu populasyon aynı zamanda daha yaşlıdır. Bu nedenle diyaliz hastaları genel populasyonla karşılaştırıldığında KVH için artmış risk faktörlerine sahiptir. Bununla birlikte kesitsel çalışmalar gösterdi ki Framingham risk denklemi KBY'li bireylerde kardiyovasküler hastalıklarının risk faktörlerini göstermede yetersizdir ve ek risk faktörleri vardır. Son zamanlarda genel populasyonla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında aşırı vasküler kalsifikasyonun rolü ve yaygın medial kalsifikasyonun varlığı, KBY'de artmış kardiyovasküler mortalite için olası sebepler olarak gösterilmiştir (13). Vasküler kalsifikasyon için geleneksel olan ve geleneksel olmayan risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir (14).

**Tablo 1: Vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri**

<b>A-Geleneksel risk faktörleri</b>
-Hipertansiyon
-Diyabetes mellitus
-Dislipidemi
-Yaş
-Genetik yatkınlık
-Sigara
<b>B-Geleneksel olmayan risk faktörleri</b>
-İnflamasyon
-Oksidatif stres
-İleri glikolizasyon ürünleri
-Anormal kemik metabolizması
-FGF 23(Fibroblast büyüme faktörü 23)



Koroner arter kalsifikasyonu (KAK) diyaliz hastalarında çok yaygındır. Hasta popülasyonu yaşa dayanarak incelendiğinde vaka serilerinde diyaliz hastalarının %54-%100'ü çeşitli derecelerde KAK'a sahiptir ve bu oranlar genel popülasyonun çok üzerindedir (15). KAK KBY'li adölesan ve genç adultlerde de mevcuttur (16). Diyaliz hastalarında KAK ortaya çıktıktan sonra hızla progrese olur (17). Elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBCT) kullanılarak yapılan bir çalışmada anjiyografik olarak onaylanan koroner arter hastalığına sahip yaşları eşit KBY olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonunda 2-5 kat artış olduğu gösterilmiştir (18).

SDBY hastalarında artmış kardiyovasküler mortalitenin diğer bir açıklaması miyokardiyal oksijen talebini artıran ve subendokardiyal iskemiye artıran büyük damar hastalığının varlığı ve sol ventrikül hipertrofisine yatkınlık ile vasküler afterload artışıdır (19).

### **2.3.1.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vasküler Kalsifikasyonun Patofizyolojisi**

Arteriyel kalsifikasyon iki alanda gelişir: Büyük ve orta büyüklükte arter duvarlarının intima ve media tabakalarında. Bu iki form sıklıkla ilişkilidir. İntima kalsifikasyonu aterosklerotik plağın içinde ortaya çıkar ve yaygın aterosklerozun progresif bir özelliğidir. Medial kalsifikasyon ise aterosklerotik plaktan bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve diyabetik, SDBY ve KBY hastalarında orta büyüklükte arterlerde sıklıkla gözlenir (20).

Yakın zamana kadar vasküler kalsifikasyonun pasif, dejeneratif ve vasküler hastalığın son dönem aşaması olduğu düşünülürdü. Bununla birlikte kalsifiye aterosklerotik lezyonlarda kemik morfogenetik proteinler, osteopontin, osteonektin, osteokalsin ve matriks Gla proteini bulundu. Ayrıca bazı farelerde matriks Gla protein, osteoprotegerin, karbonik anhidraz II ve desmin gibi kemikle ilişkili proteinlerin vasküler kalsifikasyona yatkınlığı artırdığı gösterildi. Bu bulgular göstermektedir ki vasküler kalsifikasyon kemik formasyonuna benzer şekilde aktif olarak regüle edilen bir süreçtir.

Vasküler kalsifikasyon çok adımlı bir süreçtir. Mezenkimal orijinli vasküler hücreler aterosklerotik lezyonlarda osteoblast benzeri hücrelere diferansiye olabilir (Evre 1). Düz kas hücreleri, myofibroblastlar, kalsifiye vasküler hücreler ve

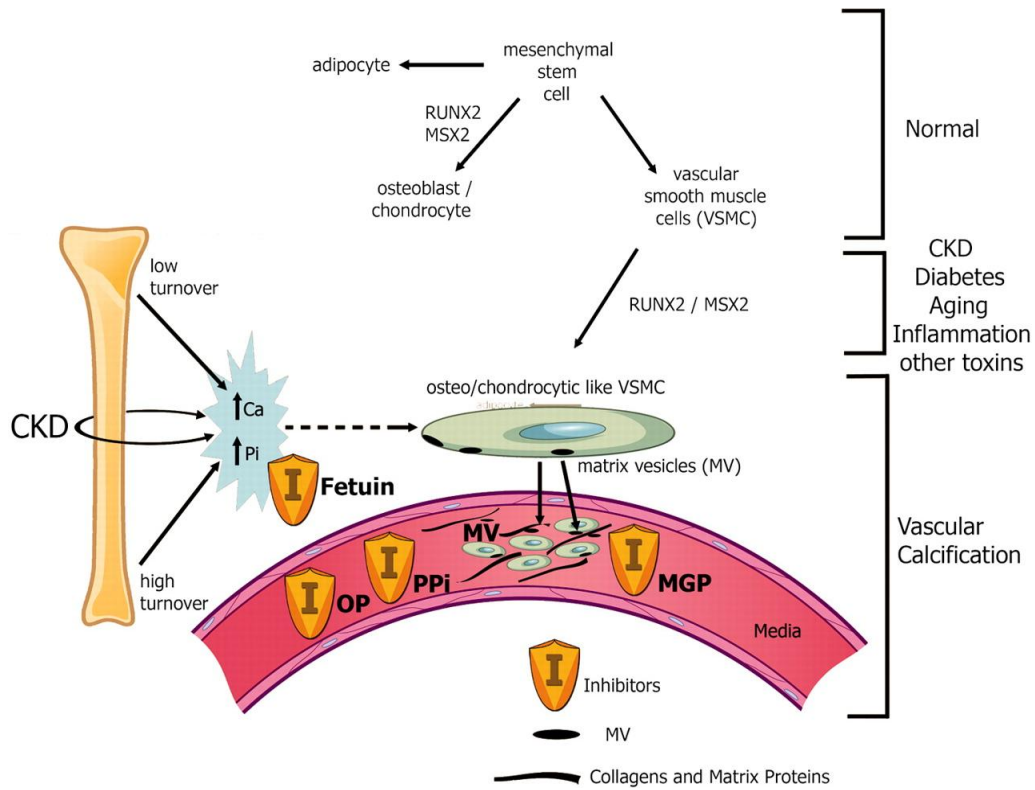
mikrovasküler perisitler; ateroskleroz, yaşlanma, diyabet ve kronik böbrek yetmezliğini içeren bazı patolojik durumlar altında birbiri ile değişebilir fenotipler gösterebilir. Bu vasküler hücreler osteoblastik diferansiasyona katkıda bulunabilir. Bu hücrelerde karakteristik düz kas belirteçleri bulunur ve alkalin fosfataz, osteokalsin ve osteopontin ekspresyonu gibi osteoblastik özellikler geliştirebilirler (Evre 2). Bu osteoblastik reaksiyonlar ekstraselüler matriksin mineralizasyonuna yol açabilir (Evre 3).

Bir invitro çalışmada kardiyovasküler hastalıkla ilişkili bazı geleneksel olmayan risk faktörlerinin mineralizasyonu artırdığı bulundu. Bunlar artmış fosfor, TGF- $\beta$ , üremik serum, okside LDL ve ileri glikolizasyon son ürünleridir. KBY'li hastalarda hiperfosfatemi sıklıkla görülür. Çeşitli çalışmalarda hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı kullanımı ile kalsifikasyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Serum fosfor seviyesinin koroner arter kalsifikasyonu varlığı ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Kronik hemodiyaliz hastalarında serum fosfat seviyesi mortalite riski ile ilişkilidir. Yüksek fosfor seviyesine sahip hastalar düşük fosfor seviyesine sahip hastalardan daha yüksek ölüm riskine sahiptir. KBY hastalarında artmış serum fosforu vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite için major risk faktörüdür. Bu nedenle inorganik fosfat vasküler kalsifikasyonun önemli bir regülatörüdür (21).

Arteriyel kalsifikasyonun üremik hayvan modelleri hiperfosfatemi ve kalsiyum yükünün anahtar risk faktörleri olduğuna dair güçlü kanıtlar sağlamışlardır. KBY'li hastalarda ve genel popülasyonda insanlarda bulunan arteriyel kalsifikasyon ve anormal kemik remodelingi arasında ispatlanan ilişki de bu bulguları destekler. Kemik döngüsünün her iki ucundaki KBY'li hastalar, yani düşük döngülü kemik hastalığına sahip hastalar, kemiğe kalsiyum ve fosfor girişine izin vermeyerek ve yüksek döngülü kemik hastalığına sahip olan hastalar, kemik dışına resorpsiyon ile vasküler kalsifikasyonu kolaylaştırabilir. İlginç olarak benzer risk faktörlerine maruziyete rağmen tüm diyaliz hastalarında arteriyel kalsifikasyon gelişmez ve önemli olarak artan diyaliz süresi ile kalsifikasyon gelişmez. Bu bulgular kan damarlarında veya dolaşımda veya her ikisinde koruyucu faktörlerin olduğunu gösterir. İnsan serumuna yüksek kalsiyum ve fosfor içeren bir solusyon eklenirse hücreler olsun veya olmasın kalsifikasyon inhibe olur. Bunun için serum çeşitli kalsifikasyon inhibitörlerini içerir. Bunun çoğu fetuin A'dır. Bu aşırı kalsiyum ve

fosfor moleküllerinin temizlenmesini sağlayan bir akut faz reaktanıdır. Fetuin A seviyeleri inflamasyon sırasında azalır ve diyaliz hastalarında düşük fetuin A seviyeleri vasküler ve valvuler kalsifikasyon ve ölümlle ilişkilidir. Matrix Gla protein, pirofosfat ve osteopontin de kalsifikasyonun lokal inhibitörleridir.

Sonuç olarak hiperfosfatemi, üremi, hiperglisemi ve diğer metabolitler zemininde vasküler düz kas hücrelerinin kondrosit veya osteoblast benzeri hücrelere dönüşmesi ile süreç başlar. Bu süreç diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon riskini artıran yüksek kalsiyum, yüksek fosfor ve anormal kemik remodelingi durumlarında hızlanır. Ek olarak dolaşımdaki inhibitörlerin veya lokal kalsifikasyon inhibitörlerinin eksikliği kalsifikasyonu module eder. Şekil 1'deki bu kompleks patogenezi hala tam olarak anlayılamamıştır (22).



**Şekil 1: Vasküler kalsifikasyon patogenezi**

### **2.3.2.Arteriyel Kalsifikasyonun Klinik Etkileri**

İntima kalsifikasyonu yaygın aterosklerotik ortamda ortaya çıkar. Plak değişimi ile paralel şekilde progrese olur. Bu arteriyel disfonksiyon doku ve organ kan akımını etkileyerek iskemi ile arteriyel lümenin daralmasından sorumludur. Akut koroner olaylar ve infarktüs aterosklerotik plağın biyomekanik stabilitesi ile daha ilişkilidir. Genişleyebilir bir materyal olan lipid korun içine rijid bir materyal olan kalsiyum kristallerinin girişi arasında mekanik kesinti meydana gelerek plak zayıflığı ve rüptürü ile sonuçlanır. Daha yüksek koroner arter kalsifikasyon skoru daha kötü kardiyovaskuler prognozla ilişkili olmasına rağmen plak stabilitesi üzerine kalsifikasyonun etkisi tartışmalıdır.

Media kalsifikasyonu (Mönckeberg's sklerozu veya media kalsinozisi) arteriyel tunika media içinde diffüz mineral depositleri ile karakterizedir. Media kalsifikasyonu genel populasyonda yaşlanma ile sıklıkla gözlenir. Bu kalsifikasyon metabolik sendrom, diyabet veya KBY gibi metabolik hastalığı olan hastalarda anlamlı olarak daha yaygın görülmektedir. Medial kalsifikasyon konsantriktir. Tipik olarak saf formunda arteriyel lümeneye uzanmaz. Ancak arteriyel sertliği artırarak kan damarlarının anormal fonksiyonuna sebep olur. Arteriyel sertliğin temel sonuçları anormal arteriyel basınç dalgası (artmış sistolik ve azalmış diastolik basınç) ile karakterizedir. Dolayısıyla artmış nabız basıncı ile sonuçlanır ve aortik direnç artar (20).

### **2.4.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vaskuler Kalsifikasyonun Görüntülemesi**

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovaskuler kalsifikasyonun prevalansı ve seyri ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda elektron beam komputere tomografi ve multi-slice komputere tomografi gibi komputere tomografi bazlı teknikler kullanılmıştır. Günümüzde EBCT ve MSCT'nin kardiyovaskuler kalsifikasyonun tespiti için en sensitif metod olduğu düşünülmektedir ve görüntüleme teknikleri arasında altın standart olarak kabul edilmektedir. BT bazlı tekniklerde intimal ve medial kalsifikasyon birbirinden ayıramayabilir. Bununla birlikte diyaliz popülasyonunda da aterosklerozu çoğunlukla yansıtır (23). Bir çalışmada vaskuler kalsifikasyonu tespit etmek için kullanılan fonksiyonel / hemodinamik ölçümler ve birkaç görüntüleme testinin sensitivite ve spesifitesi, EBCT ile koroner arter kalsiyumu tespit edilerek karşılaştırıldı (24). Bu analiz; nabız basıncı ölçümleri,

valvuler kalsifikasyon (ekokardiografi ile) , abdominal aortik kalsifikasyon (lateral abdominal X-ray ile) ölçümlerini EBCT ile 30-99, 100-399, 400-999 ve 1000 ve üzeri olarak değerlendirilen koroner arter kalsiyum skorlarının şiddeti ile karşılaştırdı. Koroner arter kalsifikasyon skoru ile radyografi ile bulunan abdominal aortik kalsifikasyon arasında iyi bir korelasyon tespit edildi. Ekokardiyografi ile tespit edilen valvuler kalsifikasyon da koroner arter kalsifikasyonun iyi bir prediktörü idi.

Koroner arterler ve diğer vasküler yapılarıdaki ateroskleroz, aorttaki lezyonların derecesi ile koreledir (25). Bazı çalışmalar da pelvik ve uyluk damarlarının (26) düz radyografisinin değerlendirmesinin faydalı bir metod olabileceğini öne sürmüşlerdir. Abdominal aorta radyolojik olarak araştırmak için rölatif olarak daha kolaydır. Fakat son dönem böbrek yetmezliği hastalarında iyi standardize edilmemiştir. Kauppila ve arkadaşları tarafından Framingham çalışmasının katılımcılarının bir subgrubunda kalsifikasyonun derecelendirmesi için bir sistem tanımlandı (27). Bu sistem lateral lomber radyografi ve AAK skorunun hesaplanmasına dayanır. Bu metod başlangıçta 617 kişide çalışıldı ve bu metodun kardiyovasküler olaylar ve mortalite için prediktif değeri Framingham çalışmasındaki 2500 katılımcı ile büyük bir kohortta valide edildi (28-29). Daha sonraki yıllarda kronik hemodiyaliz hastalarında AAK skorunun koroner arterlerin EBCT skoru ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (24). Okuno ve arkadaşları tarafından da hemodiyaliz hastalarında abdominal aortik kalsifikasyon varlığının tüm nedenli mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile anlamlı olarak ilişkili olduğu da ortaya koyulmuştur (30).

BT ile elde edilen vasküler kalsifikasyon skorlarının hem genel popülasyon hem de kronik böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler olay ve mortaliteyi predikte etmede geleneksel risk faktörlerine ek prognostik bilgi sağladığı gösterilmişti (31-32). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları (CKD-MBD) yönetimi için yayınlanan uluslararası klinik rehberde vasküler kalsifikasyonu tespit etmek için lateral abdominal radyografinin CT'ye alternatif olarak kullanılmasını tavsiye etmiş ve vasküler kalsifikasyon bulunan hastaların en yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğunun kabul edilmesini önermiştir (33). BT tekrar edilebilir ölçümleri ile vasküler kalsifikasyon ölçümleri için altın standart olmasına

karşın lateral lomber grafi görüntülemesi aortik kalsifikasyonu iyi sensitivite ve spesifite ile tespit edebilir (24). Bu basit abdominal radyografi de CT'ye göre daha az radyasyon maruziyeti sağlar ve daha ucuzdur.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 6 diyaliz merkezinden çalışmaya katılmayı kabul eden 259 hemodiyaliz hastası, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğine başvuran 300 prediyalitik hasta ile böbrek fonksiyonları normal olan 60 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastaların tahmini glomeruler filtrasyon hızları MDRD formülü ile hesaplandı (34). Prediyalitik hastalar böbrek yetmezliği evresine göre her evrede altmışar hasta olacak şekilde alındı. Bu hastaların da yarısı diyabetik olacak şekilde alındı. Kontrol grubunun da yarısı diyabetik hastalardan oluşacak şekilde alındı. Diyaliz hastalarının dahil edilme kriteri en az 3 aydır hemodiyalize giren ve 18 yaşın üstündeki hastalardı.

Diyaliz hastalarının laboratuvar bilgileri diyaliz merkezlerindeki kayıtlardan sağlandı. Diğer hastaların laboratuvar bilgileri rutin istemlerinden elde edildi. Tüm hastaların hemogram, kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalen fosfataz, albumin, C-reaktif protein, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, glukoz, HbA1C, ürik asit, değerleri kaydedildi. Diyaliz hastalarının tüm biyokimyasal parametrelerinin son bir yıllık ortalaması alındı. Prediyaliz ve kontrol grubu hastalarının spot idrar protein kreatinin oranı veya 24 saat idrarda protein miktarı da kaydedildi. Ayrıca hastaların medikal kayıtlarından ve kendilerinden kardiyovasküler öyküleri, serebrovasküler olay öyküleri ve periferik arter hastalığı öyküleri alındı. Bunlardan miyokard infarktüsü, anjina pektoris, anstabil anjina, koroner arter by-pass cerrahisi, perkutan koroner anjioplasti ve konjestif kalp yetmezliği, stroke, geçici iskemik atak, intermittan kladikasyo, abdominal aort anevrizması, anjioplasti, vasküler cerrahi ve amputasyon bilgileri ayrıntılı olarak kaydedildi. Yaş, boy, kilo, beden-kütle indeksi, diyaliz süresi, böbrek yetmezliği etyolojisi, diyabet varlığı ve süresi, sigara içimi bilgileri alındı. Hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi kan basınçları alınırken diğer hastaların oturur durumda kan basınçları ölçüldü. Kullanılan ilaçlardan fosfat bağlayıcılar, D vitamini preparatları, oral antikoagulanlar, statinler, antihipertansif ilaçlar ve eritropoetin grubu ilaçlar dozları ile birlikte kaydedildi.

## **Aortun lateral lomber grafisi**

Lateral radyografi standart radyografik teknik kullanılarak ayakta durur durumda çekildi. Lomber vertebraların en az 4 cm anteriorundan abdominal aortayı içerecek şekilde görüntülendi. Film mesafesi 100 cm; diğer parametreler 94 kV, 33-200 mAs ve tahmini radyasyon dozu yaklaşık 15 mGy olacak şekilde çekim yapıldı.

Abdominal aort kalsifikasyonu daha önce onaylanmış olan bir sistem kullanılarak değerlendirildi (27-28). Tüm grafiler hastaların demografik ve laboratuvar bilgilerini bilmeyen bir radyolog tarafından değerlendirildi. L1den L4'e kadar tüm lomber vertebra segmentine komşu abdominal aort duvarının anterior ve posterior duvarındaki kalsifiye depositler 24 puanlık skor sistemi ile derecelendirildi. Kalsifikasyon derecelendirmesi şöyle yapıldı:

0-Aortta kalsifik deposit yok

1-Vertebral düzeyin aort karşılığıının üçte birinden azında küçük, dağılmış kalsifik depositler

2-Vertebral uzunluğun aort karşılığıının üçte biri ile üçte ikisi arasında kalsifik depositlerin orta derecede bulunması

3-Vertebral uzunluğun aort karşılığıının üçte ikisinden fazlasında kalsifikasyonun şiddetli derecede bulunması

Bu puanlama anterior ve posterior duvar için ayrı ayrı yapıldı. Sonuç olarak her bir vertebral seviye için 0'dan 6'ya kadar puanlama yapıldı. Toplamda her hasta için 0-24 arası bir puan elde edildi. Puanlama sistemi tablo 2'de şematik olarak gösterilmiştir. Şekil 2'de şiddetli AAK olan bir hastamızın lateral lomber grafi görüntüsü yer almaktadır.

## **İstatistiksel analiz:**

Toplanan veriler SPSS 17 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama± standart sapma ile gösterildi. Gruplar arasındaki farkların saptanmasında One Way ANOVA veya Student T-testi kullanıldı. Abdominal aort kalsifikasyon skoru ile ilişkili



faktörlerin analizinden önce pearson korelasyon analizi yapıldı. Yüksek korelasyon gösteren değişkenler analizden çıkarıldı. Forward yöntemiyle lojistik regresyon analizi uygulandı.  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yöntemiyle gösterildi.

**Tablo 2: Abdominal aort kalsifikasyon (AAK) puanlaması.** Kalsifikasyon derecelendirmesi için L1-L4'e komşu abdominal aortun anterior ve posterior duvarı değerlendirildi ve toplam skor belirlendi.

Seviye	Etkilenen segment	Birey segmentlerinin puanlaması		Toplam skor
		Posterior duvar puanı (0-3)	Anterior duvar puanı (0-3)	
L1	1	1	0	1
L2	1	2	1	3
L3	1	3	2	5
L4	1	3	3	6
Total	4	9	6	15
Maksimum	4	12	12	24



**Şekil 2: Şiddetli AAK olan bir hastamızın lateral lomber grafi görüntüsü**

## BULGULAR

2011 yılı Temmuz ayı ile 2013 yılı Nisan ayları arasında, Konya ili merkezinde bulunan resmi ve özel 6 hemodiyaliz merkezindeki, 18 yaş üzerinde bulunan 259 hemodiyaliz hastası ile nefroloji polikliniğinde takipli 300 prediyalitik kronik böbrek hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubuna da 60 hasta alındı. Prediyalitik hasta grubunda her evrede 60'ar hasta olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Çalışmaya katılan 619 hastanın demografik ve klinik özellikleri tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir. Tüm grupların kullandığı ilaçlar da tablo 6'da gösterilmiştir. Ortalama yaş hemodiyaliz hastalarında  $54,7 \pm 14,9$ ; prediyalitik hastalarda  $55,9 \pm 12,1$ ; kontrol grubunda  $54,1 \pm 11,2$  olarak bulundu. Hemodiyaliz hastalarının %32,4'ü diyabetik hastalardan oluşmaktaydı, ortalama diyaliz süresi 60 aydı ve hastaların %40,5'i kardiyovasküler hastalığa sahipti. Kontrol grubunda diyabetik hasta oranı %50 ve kardiyovasküler hastalığa sahip hasta oranı %16 idi. Tüm prediyalitik hasta gruplarında diyabetik hasta oranı %50 idi. Evre 1 KBH grubunda kardiyovasküler hastalık oranı %15 iken, evre 2'de %18, evre 3'de %36, evre 4'de %41, evre 5'de %31 olarak bulundu.

**Tablo 3: Tüm hastaların primer böbrek hastalığı nedenleri**

Etyoloji	Prediyalitik grup(n=300)	Hemodiyaliz grubu(n=259)
Diyabetik nefropati, n (%)	132 (44)	76 (29,3)
Hipertansif nefroskleroz, n (%)	20 (6,7)	36(13,9)
Glomerulonefritler, n (%)	37 (12,3)	17 (1,7)
Ürolojik nedenler, n(%)	15 (5)	16 (6,1)
Polikistik böbrek hastalığı, n(%)	14 (4,7)	14 (5,4)
Amiloidoz, n (%)	12 (4)	9 (3,5)
Diğer nedenler, n(%)	30 (10)	22 (8,5)
Bilinmeyen nedenler, n(%)	40 (13,3)	69 (26,6)

Primer böbrek hastalığı nedenlerine bakıldığında hemodiyaliz grubunda ilk sırayı %29,3 ile diyabetik nefropati alırken, ikinci en sık görülen neden hipertansif nefrosklerozdu. Prediyalitik olarak takip edilen hastalarda ilk sırada %44 ile

diyabetik nefropati bulunurken, ikinci en sık eden glomerulonefritlerdi. Ayrıntılı etyolojiler tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4:Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri**

	Hemodiyaliz grubu	Prediyaliz grubu	Kontrol Grubu
Yaş (yıl)	54,7±14,9	55,9±12,1	54,1±11,2
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	121 (46,7)	160 (53,3)	41 (68,3)
Erkek	138 (53,3)	140 (46,6)	19 (31,7)
DM, n(%)	84 (32,4)	150 (50)	30 (50)
DM süresi	189,7±82,2	149±101	98,5±82,4
KAH öyküsü, n(%)	105 (40,5)	86 (28,7)	10(16)
PAH, n(%)	50(19,3)	60 (20)	6 (10)
SVH, n(%)	25 (9,7)	22 (7,3)	4 (6,7)
Sigara			
Hiç içmemiş	138 (53,3)	162 (54)	42 (70)
Eskiden içmiş	87 (32,4)	112(37,3)	6 (10)
Halen içiyor	33 (12,7)	26 (8,7)	12 (20)
VKİ	26,2±5,7	29±5,5	28,8±4,01
RRT süresi (ay)	60,4± 52,3	-	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	139,7± 19,3	136,9±21,8	127,1±22,7
Diastolik kan basıncı (mmHg)	87±10,1	84±12,9	79,3±12,7
Diyalizat Ca			
1	2 (0,8)		
1,25	88 (34)		
1,5	169 (65,3)		

**Tablo 5 :Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar değerleri**

	<b>Hemodiyaliz grubu</b>	<b>Prediyaliz grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>
Üre (mg/dl)	118,1±29,4	71,4±49,9	29±8,7
Kreatinin (mg/dl)	7,93±2,12	2,3±2,05	0,7±0,09
Hemoglobin(g/dl)	11,2±1,4	12,5±2,2	13,6±1,7
Kalsiyum (mg/dl)	8,8±0,64	9,12±0,73	9,25±1,3
Fosfor (mg/dl)	4,9±0,92	3,85±0,98	3,43±0,49
Kalsiyum fosfor çarpımı (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	43,9±9,4	34,8±7,8	31,9±6,8
PTH (pg/dl)	350,2±249,4	147,3±162,3	52±23,3
C-reaktif protein (mg/L)	10,3±13	12,1±19	6,8±8
Total kolesterol (mg/dl)	166,3±41,9	197,5±58,2	201,6±45,3
LDL kolesterol (mg/dl)	95,5±33,7	120,8±44,6	123,5±35
HDL kolesterol (mg/dl)	35,8±16,3	41,5±13,7	42,2±11,3
Trigliserid (mg/dl)	182,8±102,9	175,2±112	179,5±97,7
Ürik asid (mg/dl)	6,1±1,17	6,6±1,7	4,96±1,1
Alkalin fosfat (U/L)	114,8±69,8	91,3±41,3	84,2±36,6
Albumin (g/dl)	3,82±0,38	3,93±0,59	4,13±0,29
Glukoz (mg/dl)	116,4±50,1	131,8±66,4	143,6±71,4
HbA1C(%)	7,8±1,52	7,82±1,67	7,9±1,42
Kreatinin klirensi(ml/dk)		49,7±35,1	97,5±9,3
Proteinüri (mg/gün)		2169,4±3154	104,8±34,5

**Tablo 6: Çalışmaya katılan hastaların kullandığı ilaçlar**

	Kontrol Grubu	Prediyaliz grubu	Hemodiyaliz grubu
Fosfor bağlayıcılar			
Kalsiyum asetat(%)	0	20 (6,6)	97 (37,4)
Kalsiyum karbonat(%)	0	18 (6)	74 (28,5)
Sevelamer(%)	0	1 (0,3)	9 (3,4)
Vitamin D Analogları(%)	0	33 (11)	160 (61,7)
Oral antikoagulanlar ve antitrombosit ilaçlar(%)	10 (16,6)	108 (36)	135 (51,2)
Antilipidemik tedavi(%)	13 (21,6)	88 (29,3)	54 (20,8)
ACEI	10 (16,6)	99 (33)	58 (22,3)
ARB	16 (26,6)	108 (36)	43 (16,6)
Beta bloker ajanlar(%)	13 (21,6)	91 (30,3)	123 (47,4)
Kalsiyum kanal blokerleri(%)	9 (15)	135 (45)	133 (51,3)
Eritropoetin stimule edici ajanlar(%)	0	19 (6,3)	172 (66,4)
Cinacalcet (%)	0	0	21(8,1)

**Tablo 7:Prediyalitik hasta grubunun evrelere göre demografik özellikleri**

<b>KBH evresi</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Yaş (yıl)	54,1±13,1	55,9±12,8	55±11,6	57± 9,7	57,7±13,1
Cinsiyet, n(%)					
Erkek	23 (38,3)	32 (53,3)	30 (50)	28 (53,3)	27 (45)
Kadın	37 (61,7)	28 (46,7)	30 (50)	32 (46,7)	33 (55)
DM, n(%)	30 (50)	30 (50)	30 (50)	30 (50)	30 (50)
DM süresi (ay)	115,5±80	129± 106,8	161,9±96	150,7±101	192,9±105,6
KAH, n(%)	9 (15)	11 (18)	22 (36)	25 (41)	19 (31)
PAH, n(%)	8 (13,3)	10(16,7)	14(23,3)	16(26,7)	12(20)
SVH, n(%)	1 (1,7)	3 (5,)	4 (6,7)	8 (13,3)	6 (10)
Sigara					
Hiç içmemiş	39 (65)	26 (43,3)	26(43,3)	34(56,7)	37 (61,7)
Eskiden içmiş	14 (23,3)	27 (45)	27 (45)	23(38,3)	21 (35)
Halen içiyor	7 (11,7)	7 (11,7)	7 (11,7)	3 (5)	2 (3,3)
VKİ	27,2±5,4	29,2±4,9	30,4±5,5	29,9±6	28,1±5,3
Kreatinin klirensi (ml/dk)	103,2±13,9	71,3±10,3	42,3±8,8	22,1±4,3	9,6±2,7
Sistolik KB (mmHg)	132,9±20,1	135,3±23	134,3±18,8	139,8±28,8	140,1±22,5
Diastolik KB (mmHg)	83,5±13,2	85,5±13,3	84,6±11,9	82,3±13,1	84,1±12,9

**Tablo 8: Prediyalitik hasta grubunun evrelere göre laboratuvar özellikleri**

<b>KBH evresi</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Üre (mg/dl)	28,9±12,2	37,1±13,5	61,2±21,3	90,4±33	138,9±51,8
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1	0,98±0,19	1,55±0,3	2,64±0,5	5,73±1,9
Hemoglobin(g/dl)	13,8±1,5	13,8±1,6	12,8±1,9	12±1,9	10,3±1,94
Kalsiyum (mg/dl)	9,37±0,47	9,47±0,43	9,34±0,49	9,13±0,68	8,3±0,8
Fosfor (mg/dl)	3,48±0,7	3,4±0,54	3,58±0,76	3,89±0,84	6±9,1
Kalsiyum fosfor çarpımı (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	32,7±7	32,2±5,4	33,4±7,2	35,5±7,6	40,2±8,9
PTH (pg/dl)	51,8±35,9	65,5±43	94±98,2	212,4±167	313±204,2
C-reaktif protein (mg/L)	4,74±5,46	11,8±23,3	8,9±6,6	15,7±22,3	19,5±24,3
Total kolesterol (mg/dl)	214,5±62,3	204,2±50,4	192,2±55,3	197,6±61,1	179±56,9
LDL kolesterol (mg/dl)	128,8±44,6	120,4±39,2	117,2±45,9	121,8±47,7	115,9±45,6
HDL kolesterol (mg/dl)	47,8±13,9	42,3±12,6	41,8±14,3	38,4±13,6	37±11,5
Trigliserid (mg/dl)	191,9±158,3	192,3±102,8	165,4±93,7	181,3±108	145,3±76,7
Ürik asid (mg/dl)	5,33±1,46	6,58±1,91	7,12±1,62	7,07±1,53	7,15±1,76
Alkalen fosfataz (U/L)	81±29,2	84,2±29,7	88±38	96±42,6	107,2±56,5
Albumin (g/dl)	3,94±0,57	4,15±0,66	4,1±0,42	3,96±0,46	3,49±0,57
Glukoz (mg/dl)	128±59,9	143,1±87,2	121,6±54,1	130,3±60	136,1±66
HbA1C(%)	7,8±1,7	8,15±1,9	7,99±2	7,66±1,2	7,48±1,32
Proteinüri (mg/gün)	1198,2±249	1172,5±237	1347,3±19	2549,1±28	4580,1±427
	2	4	12	15	4

## Abdominal Aort Kalsifikasyonunun Şiddeti ve Prevalansı

### AAK skoru

Lateral lomber radyografi ile değerlendirilen ortalama ( $\pm$ SD) AAK skoru diyaliz hastalarında  $4\pm 4,7$ , prediyaliz hastalarında  $2,07\pm 3,35$ , kontrol grubunda  $1,01\pm 1,84$  olarak bulundu. Gruplararası AAK skor ortalamaları anlamlı şekilde farklı idi. ( $p<0,001$ ) (Tablo 9). İki grup arasındaki karşılaştırmalarda prediyaliz grubunun AAK skor ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,018$ ). Hemodiyaliz grubunun AAK skor ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Ayrıca hemodiyaliz grubunun AAK skor ortalaması prediyaliz grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ).

Abdominal aort kalsifikasyonu bulunan (AAK skoru $>0$ ) hasta oranlarına bakıldığında; kontrol grubunun %33'ünde, prediyalitik grubun %45'inde ve hemodiyaliz grubunun % 71'nde AAK bulunduğu tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). (Tablo 9)

**Tablo 9 : AAK skoru ortalaması ve prevalansı açısından grupların karşılaştırması**

	Kontrol	Prediyaliz	Hemodiyaliz	p
AAK skoru (ortalama $\pm$ SD)	1,02 $\pm$ 1,84	2,07 $\pm$ 3,35	4,00 $\pm$ 4,7	<b>&lt;0,001</b>
AAK prevalansı (%)	33,3	45,7	71,8	<b>&lt;0,001</b>

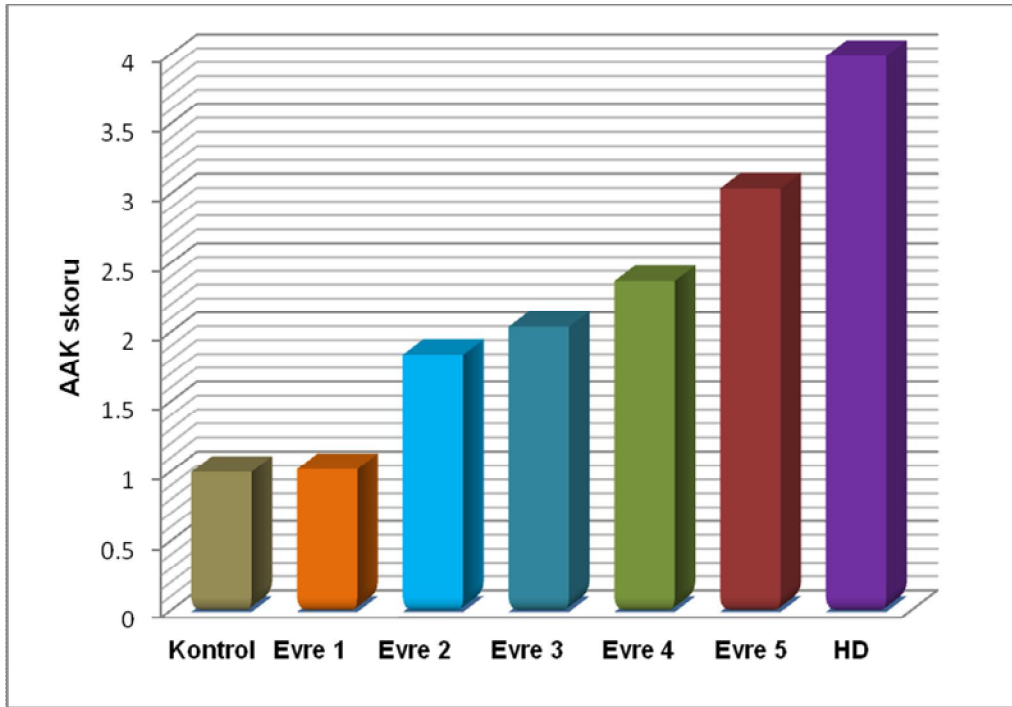
Prediyaliz hastalarında KBH evrelerinin ayrıntılı AAK skor ortalamalarına bakıldığında evre 1'de  $1,03\pm 2,0$ ; evre 2'de  $1,85\pm 2,7$ ; evre 3'de  $2,05\pm 3,4$ ; evre 4'de  $2,38\pm 3,6$ ; evre 5'de  $3,05\pm 4,2$  olarak bulundu. Kontrol grubu, hemodiyaliz grubu ve tüm KBH evrelerinin AAK skor ortalamalarına bakıldığında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). (Tablo 10, Şekil 2)

Kontrol grubu ile prediyalitik KBH evreleri karşılaştırıldığında Evre 1 ve 2 dışındaki prediyalitik KBH evrelerinin AAK skorları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Kontrol grubu ile evre 1 ( $p=0,963$ ) ve evre 2 KBH ( $p=0,052$ )



arasında AAK skoru açısından anlamlı fark yoktu. Evre 3 ( $p=0,043$ ) evre 4 ( $p=0,01$ ) ve diyalize girmeyen evre 5 KBH'nın ( $p=0,001$ ) AAK skorları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Prediyaliz hastalarının kendi aralarında da AAK skoru açısından anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,018$ ). AAK skorları hem evre 1 ve 4 arasında, hem de evre 1 ve 5 arasında anlamlı olarak farklı bulundu.

Hemodiyaliz hastaları ile tek tek prediyalitik grup evreleri karşılaştırıldığında evre 5 ( $p=0,155$ ) dışında tüm prediyalitik evrelerin HD grubundan anlamlı düşük AAK skorlarına sahip olduğu görüldü. Hemodiyaliz grubunda evre 1 ( $p<0,001$ ), evre 2 ( $p=0,001$ ), evre 3 ( $p=0,003$ ), evre 4 ( $p=0,014$ ) hastalara göre AAK skorları anlamlı olarak yüksekti.



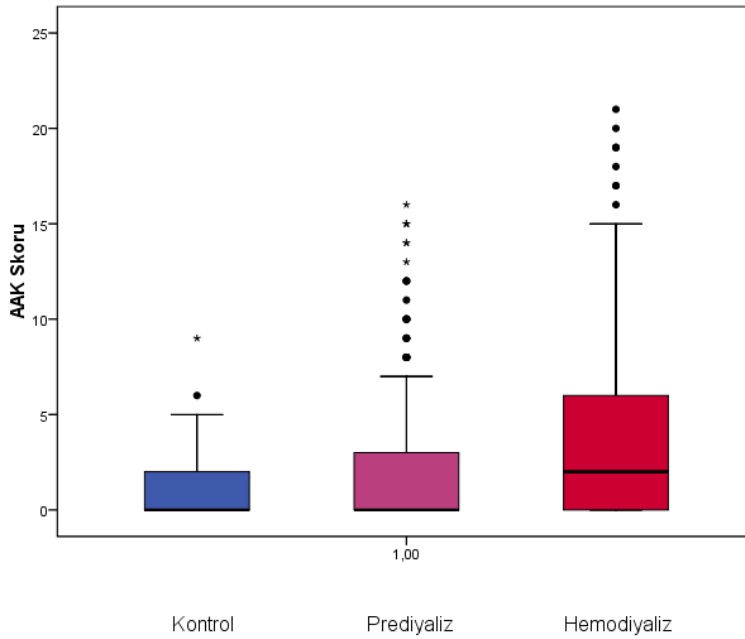
**Şekil 3: Evrelere göre AAK skor ortalamaları**

KBH evrelerinin ayrıntılı AAK prevalansı dağılımına bakıldığında ise kontrol grubunun %33,3'ü, evre 1'deki hastaların %26,6'sı, evre 2'deki hastaların %43,3'ü, evre 3'deki hastaların %40'ı, evre 4'deki hastaların %58,3'ü, evre 5'deki hastaların %55'i, ve HD grubundaki hastaların %71,8'i abdominal aortada kalsifik depositlere sahipti ( $\text{skor} \geq 1$ ). (Tablo 10)

**Tablo 10: KBH evrelerine göre AAK skoru ortalaması ve prevalansının karşılaştırması**

	Kontrol	Evre1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	HD	P
AAK skoru	1,02±1,8	1,03±2,0	1,85±2,7	2,05±3,4	2,38±3,6	3,05±4,2	4,0±4,7	<0,001
AAK pre-valansı (%)	33,3	31,7	43,3	40	58,3	55	71,8	<0,001

Gruplarda AAK skor dağılımına bakıldığında normal dağılmadığı görüldü. Bu nedenle ortanca değerlere bakıldı. Median AAK skoru kontrol grubunda 0 (IQR, 0-2), prediyalitik hastalarda 0 (IQR, 0-3 ) ve hemodiyaliz grubunda 2 (IQR, 0-6 ) olarak bulundu (Şekil 3). Üç grup arasında anlamlı olarak farklılık mevcuttu ( $p<0,001$ ). AAK hem kontrol grubu ile prediyaliz grubu arasında ( $p=0,037$ ), hem prediyaliz ve hemodiyaliz grubu arasında ( $p<0,001$ ), hem de kontrol ve hemodiyaliz grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0,001$ ).



**Şekil 4: Tüm gruplarda median değerlere göre AAK skoru karşılaştırması**

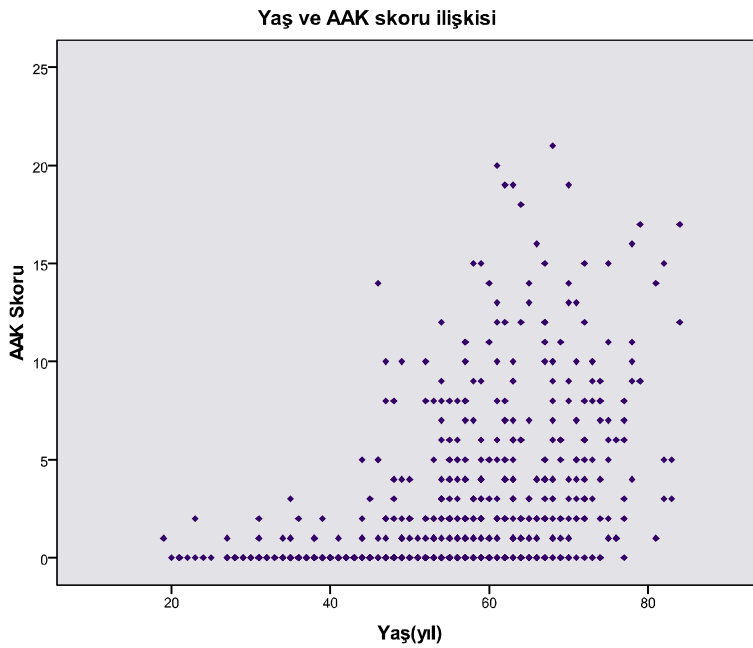
Diyaliz, prediyaliz ve kontrol grubunda kadınlarda sırasıyla ortalama AAK skoru  $3,64\pm4,63$ ;  $1,75\pm3,21$  ve  $0,68\pm1,36$  olarak bulunurken, erkeklerde bu skorlar sırasıyla  $4,31\pm4,82$ ;  $2,43\pm3,47$  ve  $1,73\pm2,49$  olarak bulundu. Tüm gruplarda

erkeklerde kalsifikasyon skoru daha yüksek bulunmakla birlikte sadece kontrol grubunda erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,039$ ). (Tablo 11)

**Tablo 11: Çalışma gruplarında cinsiyete göre AAK skor ortalamasının karşılaştırılması**

	n	Erkek, ortalama	n	Kadın ortalama	P değeri
Kontrol grubu	19	1,73±2,49	41	0,68±1,36	<b>0,039</b>
Prediyalitik grup	140	2,43±3,47	160	1,75±3,21	0,08
HD grubu	138	4,31±4,82	121	3,64±4,63	0,256

Tüm çalışma popülasyonuna bakıldığında (HD, prediyaliz hastaları ve sağlıklı kontroller) AAK skor ortalaması ile yaş arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ). Kalsifikasyon skorları yaşla birlikte hızla arttı (Şekil 4). Prediyalitik hastalar değerlendirmeye alındığında eGFR ile AAK skoru negatif korele bulundu ( $r=-0,186$   $p=0,001$ ).



**Şekil 4: Yaş ve AAK skoru ilişkisi**

Hem tüm çalışma popülasyonuna hem de ayrı ayrı gruplara bakıldığında, AAK skoru DM olan hastalarda DM olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm çalışma grubunda DM olan hastaların AAK skor ortalaması 3,43 iken, DM olmayanların AAK skor ortalaması 2,29 bulundu. Diyabetik hastalarda kalsifikasyon skoru anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Prediyalitik grupta diyabetik hastalarda AAK skoru 2,74 iken, diyabetik olmayanlarda 1,40 olarak bulundu. Bu grupta da diyabetik hastalarda kalsifikasyon skoru anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Hemodiyaliz hastalarında ise diyabetik hastalarda AAK skor ortalaması (5,32), diyabetik olmayanların AAK skor ortalamasına göre (3,37) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,002$ ). Böbrek fonksiyonları normal olan sağlıklı kontrol popülasyonunda da aynı şekilde diyabetik hastaların AAK skorları ortalaması (1,56), diyabetik olmayan hastaların ortalamasından (0,46) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p=0,02$ ).

**Tablo 12: Diyabet varlığına göre AAK skor ortalamaları**

		n	DM (-)	n	DM (+)	P
AAK skoru	Tüm kohort	355	2,29±3,94	264	3,43±4,09	0,001
AAK skoru	Kontrol (n=60)	30	0,46±0,93	30	1,56±2,32	0,02
AAK skoru	Prediyaliz (n=300)	150	1,40±2,81	150	2,74±3,70	<0,001
AAK skoru	Hemodiyaliz(n=259)	175	3,37±4,71	84	5,32±4,58	0,002

Hastaların diyalizat kalsiyumlarına göre vasküler kalsifikasyonlarına baktığımızda ise 1,25 mmol/l diyalizat kalsiyumu kullanan hastaların %75'inde ve 1,5 mmol/l diyalizat kalsiyumu kullanan hastaların %69,8'inde AAK mevcuttu. Bu iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,459$ ).

### **Segmental AAK skoru**

Hemodiyaliz hastaların %25,9'inde dört segmentin tamamında depositler görüldü (puan>0) ve hastaların %45,9'unda 1-3 segment etkilendi. HD hastalarının

%28,2'nde herhangi bir deposit görülmedi (puan=0). Hastaların %71,8'inde AAK puanı  $\geq 1$  idi.

Prediyalitik gruba bakıldığında hastaların %10,7'sinde dört segmentin tamamında depositler görüldü (puan>0) ve hastaların %45,9'unda 1-3 segment etkilendi. Prediyalitik grubun %54,3'ünde herhangi bir kalsifikasyon görülmedi (puan=0). Bu grupta hastaların %45,7'sinde kalsifikasyon mevcuttu. (AAK puanı  $\geq 1$  idi.)

Kontrol grubunda ise bireylerin sadece %5'inde dört segmentte tutulum mevcuttu ve % 28,3'ünde 1-3 segment etkilendi. Herhangi bir kalsifikasyon görülmeyen hasta oranı %66,7 idi. Bu grubun % 33,3'ünde kalsifikasyon mevcuttu. (AAK puanı  $\geq 1$  idi).

Kalsifik depositlerin lokalizasyonu analiz edildiğinde; hastaların %32,8 da L1'de, hastaların %46,3'ünde L2'de, hastaların %53,7'sinde L3'de ve hastaların %53,3'ünde L4'de tutulum görüldü. L1'den L3'e doğru kalsifikasyonun arttığı görüldü (Tablo 13). Etkilenen aort segmenti sayısı ile yaş korele idi ( $r=0,536$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablo 13: Evrelere göre lomber vertebra tutulumunun karşılaştırılması**

	Kontrol	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	HD	P
L1,n(%)	6(10)	5(8,3)	10(16,7)	5(8,3)	13(21,7)	10(16,7)	85(32,8)	<0,001
L2,n(%)	7(11,7)	11(18,3)	19(31,7)	12(20)	18(30)	20(33,3)	120(46,3)	<0,001
L3,n(%)	16(26,7)	15(25)	24(40)	18(30)	25(41,7)	26(45,3)	139(53,7)	<0,001
L4,n(%)	14(23,3)	13(21,7)	18(30)	23(38,3)	25(41,7)	26(43,3)	138(53,3)	<0,001

### **AAK skoru ilişkili faktörler**

Hemodiyaliz grubunun univariate lojistik regresyon analizinde abdominal aort kalsifikasyonu varlığı (AAK skoru>0) ve yaş anlamlı olarak ilişkilidi ( $p<0,001$ ). Sigara içimi, kalsiyum, fosfor, lipidler, CRP, diyaliz süresi, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve AAK skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 14 ). DM varlığı ile AAC varlığı arasında pozitif ilişki vardı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 14: Hemodiyaliz grubunda hasta özellikleri ve AAK skoru varlığı arasında univaryant lojistik regresyon analizi**

	<b>Odds ratio</b>	<b>%95 GA</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	1,12	1,086-1,173	<b>&lt;0,001</b>
Diyabet	8,66	2,843-26,387	<b>&lt;0,001</b>
Diyaliz süresi	1,00	0,998-1,012	0,152
KAH öyküsü	1,10	0,427-2,874	0,832
Sigara	1,55	0,905-2,680	0,110
Kalsiyum	1,15	0,029-46,899	0,938
Fosfat	1,00	0,002-504,509	0,999
Caxp	1,05	0,509-2,167	0,894
PTH	1,00	0,999-1,002	0,660
CRP	1,00	0,973-1,035	0,818
Kolesterol	0,99	0,988-1,009	0,758
Trigliserid	1,00	0,997-1,007	0,423
VKI	0,95	0,884-1,035	0,268
Diyalizat Ca	0,33	0,014-8,183	0,504

Hemodiyaliz hasta grubunda kalsifikasyon varlığının (AAK skoru>0) bağımsız prediktörlerini belirlemek üzere multivaryant lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçta AAK'nun bağımsız prediktörleri yaş (OR 1,1; %95 GA 1,078-1,141 ), DM varlığı (OR 5,47; %95 GA 2,115-14,150) ve diyaliz süresi (OR 1,00;%95 GA1,000-1,014 ) olarak belirlendi.

**Tablo 15: Hemodiyaliz hastalarında AAK varlığının bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi**

	Odds Ratio	95%CI	P değeri
Yaş	1,10	1,078-1,141	<0,001
DM varlığı	<b>5,47</b>	2,115-14,150	<0,001
Diyaliz süresi	1,00	1,000-1,014	<b>0,04</b>

Hemodiyaliz hastalarında AAK şiddetini predikte eden faktörleri belirlemek amacıyla hemodiyaliz hastalarının median AAK skoru olan  $\geq 2$  ve 2'nin altı olmak üzere grup ikiye bölündü. Hemodiyaliz grubunun univaryant lojistik regresyon analizinde abdominal aort kalsifikasyonu şiddeti ve yaş anlamlı olarak ilişkiliydi ( $p < 0,001$ ). Sigara içimi, kalsiyum, fosfor, lipidler, CRP, diyaliz süresi, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve AAK skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 16). DM varlığı ( $p = 0,002$ ) ve diyaliz süresi ( $p = 0,011$ ) ile AAK şiddeti arasında pozitif ilişki vardı.

**Tablo 16: Hemodiyaliz hastalarında AAK şiddeti ile ilişkili faktörleri gösteren univaryant lojistik regresyon analizi**

	Odds ratio	%95GA	P değeri
Yaş	1,15	1,109-1,210	<0,001
Diyabet	3,98	1,690-9,385	<b>0,002</b>
Diyaliz süresi	1,00	1,002-1,016	<b>0,011</b>
KAH öyküsü	1,07	0,497-2,334	0,852
Sigara	1,27	0,756-2,163	0,360
Kalsiyum	0,24	0,009-6,971	0,414
Fosfat	0,06	0-17,205	0,331
Caxp	1,44	0,756-2,766	0,265
PTH	1,00	0,998-1,001	0,707
CRP	1,00	0,976-1,034	0,771
Kolesterol	0,99	0,987-1,007	0,401
Trigliserid	0,99	0,995-1,003	0,686
BKI	0,97	0,905-1,041	0,398
Diyalizat Ca	0,08	0,004-1,663	0,103

Hemodiyaliz hastalarında kalsifikasyon şiddetinin bağımsız prediktörlerini belirlemek üzere multivaryant lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçta AAK'nun bağımsız prediktörleri **yaş** (OR 1,13; %95 GA 1,095-1,170), **DM varlığı** (OR 2,47; %95 GA 1,229-4,973) ve **diyaliz süresi** (OR 1,01;%95 GA 1,004-1,016) olarak belirlendi (Tablo 17).

**Tablo 17: Hemodiyaliz hastalarında AAK şiddetinin bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	1,13	1,095-1,170	<b>&lt;0,001</b>
DM varlığı	2,47	1,229-4,973	<b>0,011</b>
Diyaliz süresi	1,01	1,004-1,016	<b>0,001</b>

Prediyaliz grubunun univaryant lojistik regresyon analizinde abdominal aort kalsifikasyonu varlığı (AAK skoru>0) ve yaş anlamlı olarak ilişkiliydi ( $p<0,001$ ). Sigara içimi, kalsiyum, fosfor, lipidler, CRP, kardiyovasküler hastalık öyküsü, eGFR, proteinüri ve AAK skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 18).



**Tablo 18: Prediyalitik hastalarda AAK şiddeti ile ilişkili faktörleri gösteren univaryant lojistik regresyon analizi**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	1,13	1,099-1,178	<b>&lt;0,001</b>
DM	1,50	0,818-2,776	0,188
BKI	1,00	0,998-1,006	0,371
Sigara	1,43	0,894-2,308	0,134
Ca	2,12	0,404-11,164	0,374
P	8,66	0,267-281,268	0,224
CaxP	0,81	0,556-1,204	0,309
PTH	0,99	0,997-1,002	0,586
CRP	1,00	0,991-1,021	0,426
T.kolest	1,00	0,995-1,008	0,684
TRG	1,00	0,997-1,003	0,942
eGFR	0,99	0,982-1,005	0,251
Proteinüri	1,00	1,000-1,000	0,541

Prediyalitik hastalarda kalsifikasyon varlığının (AAK skoru>0) bağımsız prediktörlerini belirlemek üzere multivaryant lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçta AAK'nun bağımsız prediktörleri yaş (OR 1,13; %95 GA 1,100-1,174 ) ve fosfor (OR 1,55; %95 GA 1,150-2,114) olarak belirlendi.

**Tablo 19: Prediyalitik hastalarda AAK varlığının bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	1,13	1,100-1,174	<b>&lt;0,001</b>
Fosfor	<b>1,55</b>	1,150-2,114	<b>0,004</b>

Hemodiyaliz ve prediyaliz grubunun birlikte değerlendirilmesinde univaryant lojistik regresyon analizinde abdominal aort kalsifikasyonu varlığı (AAK skoru>0) ve yaş anlamlı olarak ilişkiliydi ( $p<0,001$ ). Sigara içimi, kalsiyum, fosfor, lipidler, CRP, diyaliz süresi, kardiyovasküler hastalık öyküsü, eGFR, proteinüri ve AAK skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 20). DM varlığı ( $p=0,032$ ), sigara içimi ( $p=0,015$ ) ve kardiyovasküler hastalık öyküsü ( $p=0,026$ ) ile AAK varlığı arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu.

**Tablo 20: Hemodiyaliz ve prediyalitik hastalarında AAK varlığı ile ilişkili faktörleri gösteren univaryant lojistik regresyon analizi**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	1,10	1,085-1134	<b>&lt;0,001</b>
P	0,40	0,033-5,042	0,485
DM	1,68	1,045-2,701	<b>0,032</b>
Sigara	1,59	1,082-2,067	<b>0,015</b>
Kardiyovasküler hastalık öyküsü	1,77	1,070-2,934	<b>0,026</b>
Ca	0,42	0,116-1,563	0,198
CaXP	1,18	0,895-1,576	0,234
PTH	1,00	1,000-1,002	0,174
CRP	1,00	0,990-1,016	0,673
T.kolest	0,99	0,994-1,003	0,607
TRG	1,00	0,997-1,003	0,333

Hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında kalsifikasyon varlığının (AAK skoru>0) bağımsız prediktörlerini belirlemek üzere multivaryant lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçta AAK'nun bağımsız prediktörleri yaş (OR 1,10; %95 GA 1,081-1,128), fosfor (OR 2,09; %95 GA 1,165-3,126), DM varlığı (OR 1,57; %95 GA 1,681-2,605) ve kardiyovasküler hastalık öyküsü (OR 1,90; %95 GA 0,999-2,492) olarak belirlendi (Tablo 21).

**Tablo 21: Hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında AAK varlığının bağımsız prediktörlerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	<b>1,10</b>	1,083-1,130	<b>&lt;0,001</b>
DM varlığı	<b>1,59</b>	1,008-2,523	<b>0,046</b>
KVH öyküsü	<b>1,86</b>	1,136-3,065	<b>0,014</b>
Fosfor	<b>2,14</b>	1,714-2,681	<b>&lt;0,001</b>
Sigara	<b>1,70</b>	1,112-2,606	<b>0,014</b>

## TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği populasyonunda büyük ölçüde arttığı bilinen kardiyovasküler hastalıklar başlıca ölüm sebebidir (9). Diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite; diyabet varlığı, cinsiyet ve ırk için düzeltme yapıldıktan sonra genel populasyondan 10-30 kat fazladır (10). Kronik böbrek yetmezliği ile izlenen hastaların çoğu son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan koroner arter hastalığından ölür (11). Kardiyovasküler hastalıkların, bu derece önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olması, asemptomatik hastaların erken tanınmasına yönelik yöntemler geliştirilmesi için çok sayıda araştırma yapılmasına neden olmuştur. Kronik böbrek yetersizliği birçok sistemi etkilemekle beraber, bunlar arasında en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Böbrek yetmezliği hastalarında erken ateroskleroz gelişimini önlemek, böbrek yetmezliğine bağlı artmış mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından vasküler kalsifikasyonun değerlendirilmesi önemlidir. Vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmiştir (35).

Vasküler kalsifikasyon diyaliz hastalarında oldukça yaygındır. Koroner kalsifikasyonun aksine, bu populasyonda aortik kalsifikasyonun şiddeti ve dağılımı literatürde daha az dokümanite edilmiştir. Vasküler kalsifikasyonun tespit edilme metodu, diyabet gibi komorbiditelerin varlığı ve hastaların yaşına bağlı olarak aort kalsifikasyonu bulunan hasta oranı %40 ile %95 arasında bildirilmiştir (30, 36-43). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları (CKD-MBD) yönetimi için yayınlanan uluslararası klinik rehberde vasküler kalsifikasyonu tespit etmek için lateral abdominal radyografinin CT'ye alternatif olarak kullanılmasını tavsiye etmiş ve vasküler kalsifikasyon bulunan hastaların en yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğunun kabul edilmesini önermiştir (33).

Prediyaliz hastalarında yapılan CT çalışmalarında koroner arter kalsifikasyonu yüksek prevalansta bulunmuştur (44-45). Prediyalitik hastalarda aortik kalsifikasyon daha az değerlendirilmiştir, bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda hem hemodiyaliz hastalarında hem de prediyalitik hastalarda abdominal aort kalsifikasyon prevalansı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Abdominal aort kalsifikasyon skorları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında evre 3

KBH olanlarda 2 kat, evre 4 KBH olanlarda 2,4 kat, evre 5 KBH olanlarda 3 kat ve hemodiyaliz hastalarında 4 kat daha yüksek bulunmuştur. HD'e giren bireylerin %71,8'inde lateral abdominal grafi ile aortik kalsifikasyon tespit edilmiştir. Prediyalitik hastaların %45,7'sinde ve kontrol grubunun ise %33,3'ünde lateral abdominal grafi ile aortik kalsifikasyon tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda evrelere göre aortik kalsifikasyon sıklığı şöyledir: Evre 1'de %26,6, evre 2'de %43,3, evre 3'de %40, evre 4'de %58,3, evre 5'de %55. Prediyalitik hastalarda kontrassız CT ile değerlendirilen abdominal kalsifikasyon sıklığını Hanada ve arkadaşları, evre 3 hastalarda %50, evre 4'de %83 ve evre 5'de ise %91 olarak bildirmişlerdir (46). Bu çalışmanın yaş ortalamasının 66,6 olması ve daha hassas bir yöntemle kalsifikasyon değerlendirmesinin yapılmış olması kalsifikasyon sıklığının yüksek bulunmasının nedeni olabilir. Abdominal kalsifikasyonun değerlendirildiği diğer bir çalışmada evre 4 ve 5 hastalarda lateral lomber grafi ile AAK sıklığı %86,2 olarak bildirilmiştir (47). Ancak bu çalışmada yaş ortalaması 63,5 ve DM sıklığı %64,8 idi. Bizim çalışmamızda prediyaliz hastalarında DM sıklığı %50 ve hemodiyaliz hastalarında DM sıklığı % 32,4 idi. Bu nedenle bizim çalışmamızda kalsifikasyon sıklığı düşük bulunmuş olabilir. Çalışmamızda diyabetik hemodiyaliz hastalarında AAK skoru 5,32 iken, diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında 3,37 bulunmuştur. Prediyalitik hastalarda ise diyabetik olanlarda AAK skoru 2,74 iken, diyabetik olmayanlarda AAK skoru 1,4 olarak bulunmuştur.

Altı Avrupa ülkesinin katıldığı bir çalışma olan CORD çalışmasında 933 HD hastası lateral lomber grafi ile değerlendirilmiş ve hastaların % 81'inde abdominal aort kalsifikasyonu tespit edilmiştir (39). Bu çalışma, günümüze kadar yapılmış, diyaliz hastalarında arteriyel kalsifikasyonu gösteren en büyük radyolojik değerlendirmedir. Bu konuda yapılan diğer büyük çalışmada (48), Avustralyalı 132 HD hastasının % 94,4'ünde aynı metodla abdominal aortik kalsifikasyon tespit edilmiştir. CORD çalışmasında yaş ortalaması 61,4 ve diyabetik hasta oranı %22,9 iken, Avustralya çalışmasında yaş ortalaması 66,9 ve diyabetik hasta oranı %36,3'dür. Avustralya çalışmasındaki AAK'nun yüksek prevalansı bu nedenlere bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda AAK prevalansı bu çalışmalara göre daha düşük (%71,8) bulunmakla birlikte bizim hemodiyaliz hastalarımızın yaş ortalaması 54,7 ile bu iki çalışmadaki hastalardan daha düşüktür. Diyabetik hasta oranımız

benzerdir (%32,4). Okuno ve arkadaşlarının çalışmasında ise lateral grafi ile tespit edilen abdominal aort kalsifikasyonu 515 HD hastasının %56,5'inde bulunmuş ve 51 aylık takipte AAK hem kardiyovaskuler hem de tüm nedenli mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (30).

Normal genel fonksiyonlu genel popülasyonda lateral lomber grafi ile AAK prevalansı değişkendir. 55 yaş üzeri postmenopozal kadınlarda AAK %59 olarak bildirilmişken (49), ortalama yaşı 54 olan Framingham kalp çalışması katılımcılarında prevalans erkeklerde %37 ve kadınlarda % 27 olarak bildirilmiştir (27). Yeni bir çalışmada böbrek donörü olan 93 kişinin (ortalama GFR 88,7 ml/dk) CT aortografi kullanılarak abdominal aort kalsifikasyonu değerlendirilmiş ve ortalama yaşı 45,9 olan bu donörlerin %7'sinin aortasında kalsifikasyon tespit edilmiştir (50). Bildiğimiz kadarıyla genel Türk popülasyonunda aortik kalsifikasyon varlığını değerlendirilen çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda da Framingham çalışmasının yaş ortalamasına yakın olan (54,1) böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı kontrol grubunda lomber grafi ile AAK prevalansı erkeklerde %47,4 ve kadınlarda % 26,8 bulunmuştur. Kadınlarda benzer oranlar bulunurken, erkeklerde AAK prevalansı daha yüksek bulunmuştur.

Abdominal aort kalsifikasyon skoru CORD çalışmasında 10,3 (39) ,Avustralya çalışmasında 11 (48), Bellasi ve arkadaşlarının çalışmasında 4,4 (24) olarak bildirilmiştir. Bizim hemodiyaliz grubumuzda ortalama AAK skor 4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda AAK skor ortalamasının düşüklüğü, yaş ortalamasının daha küçük olması ile açıklanabilir. Nitekim Bellasi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaş ortalaması (55,3) bizim çalışmamızdakine yakın olup AAK skoru (4,4) da bizim çalışmamız ile uyumludur. AAK için bağımsız risk faktörlerinden biri de yaştır. Bizim çalışmamızda hem diyalitik hem de prediyalitik hastalarda ileri yaş AAK varlığı için önemli bağımsız prediktif faktör olarak bulunmuştur. Benzer şekilde önceki çalışmalarda hem hemodiyaliz hastalarında (39, 48) hem de prediyaliz hastalarında (46-47) ileri yaş AAK varlığı için prediktif faktörler olarak bildirilmiştir.

Prediyaliz hastalarda abdominal CT ile abdominal aort kalsifikasyon değerlendirilmesi yapılan bir çalışmada evre 2-3 hastalarda (yaş ortalaması 65) AAK skoru 3,5 ve evre 4-5 (yaş ortalaması 70) hastalarda AAK skoru 6,4 olarak

bulunmuştur (51). Ve aradaki fark anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Biz de daha ileri evre olan hastaları daha yüksek abdominal aort kalsifikasyonu prevalansı ve şiddeti ile ilişkili bulduk. Bizim prediyalitik hasta popülasyonumuzda AAK skorları evre 1'de 1,03; evre 2'de 1,85; evre 3'de 2,05; evre 4'de 2,38; evre 5'de 3,05 olarak bulundu. Evrelerin progresyonu ile kalsifikasyon skorlarının da arttığı görüldü. Evreler arasında AAK skoru anlamlı olarak farklı idi ( $p = 0,019$ ). Prediyalitik hastalarda AAK skor ortalaması kontrol grubuna anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p = 0,018$ ). Kontrol grubu ile evre 1 ( $p = 0,963$ ) ve evre 2 KBH ( $p = 0,052$ ) arasında AAK skoru açısından anlamlı fark yoktu. Evre 3 ( $p = 0,043$ ) evre 4 ( $p = 0,01$ ) ve diyalize girmeyen evre 5 KBH'nın ( $p = 0,001$ ) AAK skorları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti. Prediyalitik hastalar değerlendirmeye alındığında eGFR ile AAK skoru negatif korele bulundu ( $r = -0,186$   $p = 0,001$ ). Ancak GFR'deki azalma bağımsız risk faktörü değildi. Hanada ve arkadaşları kontrast CT ile AAK değerlendirmişler ve evre 3 hastaların %50'sinde, evre 4 hastaların %83'ünde ve evre 5 hastaların %91'inde abdominal aort kalsifikasyonu tespit etmişlerdir. Evre 4-5 KBY ile evre 3 hastalar karşılaştırıldığında evre 4-5 hastaların anlamlı olarak daha yüksek abdominal aort kalsifikasyonuna sahip olduklarını ve düşük GFR'nin yüksek abdominal aort kalsifikasyonu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (46). Bizim çalışmamızda da hastalar evre 1-2 hafif böbrek yetmezliği, evre 3 orta derecede böbrek yetmezliği ve evre 4-5 ileri böbrek yetmezliği olarak gruplandırıldı. Hafif böbrek yetmezliğinde AAK skoru 1,4; orta derecede böbrek yetmezliğinde 2,05; ve ileri böbrek yetmezliğinde 2,72 olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p = 0,013$ ). Hafif ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar arasında AAK skorlarında anlamlı farklılık vardı ( $p = 0,009$ ). Bizim çalışmamızda AAK prevalansı ve şiddeti diğer çalışmalardan daha düşük bulunmuştur. Ancak diğer çalışmalarda abdominal aort kalsifikasyonunun CT gibi daha hassas yöntemlerle değerlendirildiği ve yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Prediyalitik hastalarda lateral lomber grafi ile abdominal aort kalsifikasyonun değerlendirildiği tek çalışmada evre 4 ve 5 hastalar değerlendirmeye alınmış ve bu hastaların da %86,2'sinde kalsifikasyon tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada da yaş ortalaması 63,5 ve hastaların %64,8'i diyabetikti (47).

Bizim çalışmamız lateral lomber grafi kullanılarak abdominal aort kalsifikasyonunun, kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda hem diyaliz hem prediyaliz hastalarında yaş, kullanılan yöntem ve komorbiditeler gibi etkenler nedeniyle daha düşük kalsifikasyon skorları bulunmakla birlikte bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak KBY ve vasküler kalsifikasyon arasında yakın ilişki olduğu görülmektedir. Böbrek fonksiyon kaybında vasküler kalsifikasyonun indükleyicileri ile inhibitörleri arasındaki etkileşim bozulabilir. Zira vasküler kalsifikasyonun kemik formasyonuna benzer bir süreç şeklinde aktif olarak düzenlendiği günümüzde bilinmektedir (21). Prediyaliz KBY de vasküler kalsifikasyon süreci geleneksel aterosklerotik faktörlerle KBY'ye spesifik faktörlerin kompleks bir etkileşimi olabilir. KBY evresinin progresyonu ile KBY'ye spesifik faktörler daha etkili olabilir.

Genel populasyonda erkeklerin özellikle kalsifikasyona yatkın olduğunu bildiren yayınlar vardır (52). Bizim de sağlıklı kontrol grubumuzda erkeklerde AAK skorları anlamlı olarak yüksek bulunurken, hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında erkeklerde daha yüksek olma eğiliminde olan AAK skorları anlamlı düzeye ulaşmadı. Bu bulgu CORD çalışması ile uyumludur (39). Daha önce kadınlarda östrojen gibi cinsiyet hormonlarının inflamasyon ve ateroskerozu suprese ederek kardiyoprotektif etki sağladığı öne sürülmüştür (53). SDBY hastalarında erkeklerde kronik inflamasyon kötü sonuçları güçlü şekilde öngördürürken, kadınlarda böyle bir etki gözlenmemiştir (54). Bu nedenle kadın cinsiyet hormonları inflamasyonun indüklediği vasküler hasarı ve vasküler kalsifikasyonu iyileştirebilir.

KBY populasyonunda yapılan önceki çalışmalarda yaş ve diyaliz süresi, aortik kalsifikasyon mevcudiyeti ile ilişkili bulunmuştur (17, 30, 55-56). Bizim çalışmamızda AAK ile ilişkili faktörleri incelediğimizde ileri yaş, uzun diyaliz süresi ve DM mevcudiyetini AAK varlığı ve şiddeti için önemli bağımsız prediktif faktörler olarak bulduk. CORD çalışması ve Avustralya çalışmasında AAK varlığı ve şiddeti için yaş, diyaliz süresi ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bağımsız prediktif faktörler olarak bildirilmiştir.

Diyaliz süresi daha önceki çalışmalarda da koroner arter kalsifikasyonu (17), karotis ve periferik arter kalsifikasyonu ile korele bulunmuştur (26). Bizim



çalışmamızda da diyaliz süresi ile AAK arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Diyaliz süresinde artışla KBY'e spesifik aterosklerotik faktörlere maruziyetin de artacağı düşünüürse bu beklenen bir bulgudur.

DM iyi bilinen geleneksel vasküler kalsifikasyon risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarında DM varlığının diğer faktörlerden bağımsız olarak AAK sıklığını 5,4 kat artırdığı bulunmuştur. AAK şiddetini ise diğer faktörlerden bağımsız olarak 2,4 kat artırmıştır. Prediyalitik hastalarda DM varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulunmamakla birlikte DM ile AAK skoru arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $r=0,236$   $p<0,001$ ). DM süresi ile AAK skoru arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p<0,05$ ). Hemodiyaliz hastaları ve prediyalitik hastalar birlikte değerlendirmeye alındığında, DM varlığının diğer faktörlerden bağımsız olarak abdominal aort kalsifikasyon varlığını 1,5 kat artırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızla paralel şekilde hem prediyalitik hastalarda yapılan çalışmalarda (46, 57), hem de HD hastalarında yapılan çalışmalarda (30, 37) DM varlığı kalsifikasyon için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Hemodiyaliz grubunda biyokimyasal değerlerin bir yıllık ortalaması alınmasına rağmen çalışmamızda AAK ile kalsiyum, fosfat ve PTH'u içeren mineral metabolizmasının serum markerları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde de bu konu hakkında çelişkili bulgular mevcuttur. Diyaliz öncesi bakılan  $Ca>10$  mg /dl olan hasta oranı %2,7 ve  $P>6$  mg /dl olan hasta oranı %15 ve  $CaXP >60$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> olan hasta oranı %5 idi. Bizim çalışmamızda mineral kontrolünün iyi olduğu söylenebilir ve AAK ile mineral metabolizması arasında ilişki bulunamamasının sebebi bu olabilir. DOPPS çalışmasında  $Ca>10$  mg /dl olan hasta oranı %15,3 ve  $P>6$  mg /dl olan hasta oranı %35'dir (58). Bazı çalışmalar hemodiyaliz hastalarında kalsiyum, fosfat ve PTH ile vasküler kalsifikasyon arasında pozitif korelasyon bildirirken (36-37, 59-61), bazı çalışmalarda bu ilişkiyi doğrulamamıştır (17, 38-39, 57). Bu çelişkinin nedeni açık değildir. Bununla birlikte kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, D vitamini analogları kullanılması veya hiperparatiroidizme bağlı gelişen hiperkalsemi, artmış vasküler kalsifikasyon riski ile ilişkilidir. PTH supresyonunun faydası bilinir. Ancak hipoparatiroidizimli hastalarda metastatik arteriyel kalsifikasyonlara dikkat etmek gerekir. Hipoparatiroidizimli hastalarda sıklıkla adinamik kemik hastalığı görülür ve bu hastalar fazla kalsiyumu tamponlayamazlar (62-64). Pozitif kalsiyum dengesinden

kaçınmak için diyalizatta yüksek kalsiyum konsantrasyonlarının uzun süre kullanılmaması tavsiye edilmektedir. KDOQI rehberi HD sırasında kalsiyum yüklenmesinden kaynaklanan metastatik kalsifikasyonu önlemek için 2,5 mEq/l diyalizat kalsiyum konsantrasyonu kullanılmasını önermiştir (65). Yamada ve arkadaşları HD öncesi ve sonrası serum kalsiyumundaki akut değişikliklerin aortik kalsifikasyon gelişimi ile ilişkisini araştırmışlardır. Hastalara 3 yıl ara ile 2 kez abdominal CT çekerek aortik kalsifikasyon indeksi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada diyaliz öncesi kalsiyum, fosfor ve CaXP aortik kalsifikasyon progresyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Buna karşılık aortik kalsifikasyon progresyonu, HD'de akut kalsiyum değişiklikleri ile güçlü şekilde korele bulunmuştur (37). Sigrist ve arkadaşları da serum kalsiyum seviyelerindeki dönemsel değişikliklerin HD hastalarında vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli rolü olabileceğini bildirmişlerdir (66). DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) çalışmasında daha yüksek diyalizat kalsiyum konsantrasyonu, tüm nedenli mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (67). HD hastalarında hiperkalsemi vasküler kalsifikasyonla ilişkili olmakla birlikte, bizim ayda bir kez baktığımız diyaliz öncesi kalsiyum değerlerinin ortalaması bu ilişkiyi ortaya koymada yetersiz kalmış olabilir.

Hastaların diyalizat kalsiyumlarına göre vasküler kalsifikasyonlarına baktığımızda ise 1,25 mmol/l diyalizat kalsiyumu kullanan hastaların %75'inde ve 1,5 mmol/l diyalizat kalsiyumu kullanan hastaların %69,8'inde AAK mevcuttu. Bu iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,459$ ). Ancak biz hastaların sadece AAK değerlendirmesi için direkt film çekildiği aydaki diyalizat kalsiyumunu değerlendirmeye aldık. Hastaların bizim değerlendirmemiz öncesi ne kadar süre ile hangi diyalizat kalsiyumunu kullanıldığını bilmiyoruz. Bu nedenle sağlıklı bir değerlendirme yapmak ve diyalizat kalsiyumunun vasküler kalsifikasyona etkisi üzerinde yorum yapmak güçtür. Direkt grafi çekildiği aydaki diyalizat kalsiyumu hemodiyaliz hastalarının %34'ünde 1,25 mmol/l ve % 65'inde 1,5 mmol/l idi.

HD hastalarında serum fosfor düzeyi ile kalsifikasyon arasında ilişki bulunmasının olası bir açıklaması şu olabilir; HD seans süresi, fosfat bağlayıcı ilaçların dozları ve diyetdeki fosfat alımınının değişkenliği ile serum fosforu zaman içinde değişebilir. Cianciolo ve arkadaşları bu problemin üstesinden gelmek için son 24 aydaki fosfor düzeyi 5,5 mg/dl'nin üzerinde ve CaXP 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>'nin

üzerinde değerlere maruz kalınan periyodu hesaplamışlar ve sadece diyabetik olmayan HD hastalarında bağımsız ilişki bulmuşlardır (68).

Üremik hastalarda yüksek serum fosfatı vasküler kalsifikasyonu başlatan ana faktörlerden biridir. Bazı invitro ve invivo çalışmalarda artmış fosfat düzeylerinin kalsifikasyonu başlatabileceği öne sürülmüştür (69). Invitro çalışmalarda fosfatın; kontraktilite kaybı, kemiğe spesifik belirteçlerin ekspresyonu ve matriks proteinlerinin kalsifikasyonu ile karakterize fenotip transformasyonunu başlatmak için vasküler düz kas hücrelerine direk etki ettiği bulunmuştur (70-71). Bununla birlikte vasküler kalsifikasyon üzerinde diğer kemik mineral metabolizmasının etkileri hakkında literatürde görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalar yüksek kalsiyum ve fosfor seviyelerinin kalsifikasyonu başlattığını bildirirken bazıları da bu bulguları doğrulamamaktadır (72-73). 3490 evre 3 ve 4 KBY hastasında yapılan bir çalışmada serum fosforunda her 1 mg/dl artışın tüm nedenli mortalite riskini % 23 artırdığı bildirilmiştir (74). MDRD çalışmasında 839 diyabeti olmayan ileri evre KBY hastalarında serum fosforunda her 1 mg/dl artışın mortalite riskini % 10 ve kardiyovasküler nedenle ölüm riskini % 27 artırdığı bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda fosfor ve kalsifikasyon arasında ilişki bildiren çalışmalara benzer şekilde prediyalitik hasta grubunda fosfor AAK ile bağımsız ilişkili risk faktörü olarak bulunmuştur. Prediyalitik hasta grubunda kalsifikasyon üzerine fosforun etkisi yaştan bile daha etkili bulunmuştur.

Evre 3, 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında kontrastsız CT ile abdominal aort kalsifikasyonunu değerlendiren Hanada ve arkadaşları, abdominal aort kalsifikasyonu ile mineral metabolizması ile bağımsız bir ilişki bulamamışlardır (46). Bununla birlikte son zamanlarda prediyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonla serum fosforunun anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (76-77). Adeney ve arkadaşları çoğu evre 3 hastalardan oluşan prediyaliz hastalarında normal laboratuvar sınırları içinde bile daha yüksek serum fosforunun daha yüksek koroner arter ve torasik aorta kalsifikasyonu prevalansı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (76). Russo ve arkadaşları daha yüksek serum fosforu ile koroner arter kalsifikasyonu progresyonu arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (77). Ancak AAK ile D vitamini düzeyi ilişkisini değerlendiren Evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında abdominal aort kalsifikasyonun değerlendiren yeni bir çalışmada yaş DM, KVH öyküsü ve düşük D vitamini seviyeleri yüksek kalsifikasyonla bağımsız

ilişkili bulunmuştur. Kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri ise kalsifikasyonla ilişkisiz bulunmuştur (47).

Çalışmamızda hemodiyaliz ve prediyaliz grubu birlikte değerlendirildiğinde de yaş, DM varlığı, KVH öyküsü, fosfor ve sigara içimi AAK ile bağımsız ilişkili risk faktörleri olarak bulunmuştur. Yine bu faktörler içinde abdominal aort kalsifikasyonuna en etkili faktör fosfor olarak bulunmuştur. Bu nedenle diyaliz öncesi dönemde başladığı bilinen kalsifikasyonu kontrol altına almak için prediyalitik dönemden başlayarak hastaların sıkı fosfor kontrolü yapılmalı ve diyetdeki fosfor kontrolü konusunda hastalar dikkatle eğitilmelidir.

Kan lipidlerinin de kalsifikasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Dislipidemi (yüksek total kolesterol, yüksek LDL, düşük HDL, yüksek trigliserit düzeyi) kimi çalışmalarda koroner arterlerde kalsiyum skorunda artış ile ilişkili bulunurken (78-79), diğer bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (57, 80). Prediyalitik hastalarda abdominal aort kalsifikasyonunu değerlendiren çalışmalarda lipid düzeyleri ile kalsifikasyon arasında anlamlı bağımsız bir ilişki bildirilmemiştir (46-47, 51). Hemodiyaliz hastalarında abdominal aort kalsifikasyonunu değerlendiren çalışmalarda da lipid düzeyleri ile kalsifikasyon arasında anlamlı bağımsız bir ilişki bildirilmemiştir (39, 48, 81). Çalışmamızda da lipid profili ile abdominal aort kalsifikasyonu arasında ilişki bulamadık. Ancak çalışmamızın kesitsel olması bu ilişkinin gösterilememesinin nedeni olabilir. Ayrıca, lipid düzeyleri ile kalsifikasyonlar arasında güçlü bir ilişkinin gösterilememiş olması bu hasta grubunda dislipideminin önemini yadsımayı gerektirmez. Hemodiyaliz hastalarında yapılmış olan 4D ve AURORA çalışmalarında lipid düzeylerinde düşüş ile mortalite ve myokard infarktüsünde anlamlı bir azalma bulunmamıştır (82-83).

SDBY hastalarında inflamasyonun vasküler kalsifikasyonun progresyonunu artırdığı kanıtlanmıştır (84). Yüksek CRP düzeyi abdominal aort kalsifikasyonunun progresyonu ile güçlü şekilde korele bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda CRP düzeyleri ile kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak bizim enfeksiyon ve malignitesi olan hastaları dışlamamız bu sonuca yol açmış olabilir.

Sigara içimi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki önceki yayınlarda ortaya koyulmuştur (85-86). Hem klinik hem de laboratuvar araştırmaları; vasküler

kalsifikasyon, lipid profilindeki değişiklikler, tromboz ve inflamasyon gibi fizyolojik mekanizmaların buna aracılık ettiğini kanıtlamıştır (87). Hemodiyaliz hastalarında yapılan abdominal aort kalsifikasyonu çalışmalarında sigara AAK için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır (39, 48). Bizim alışmamızda hemodiyaliz ve prediyaliz grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde sigara AAK varlığı için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamakla birlikte, her iki hasta grubu birlikte değerlendirildiğinde sigara AAK için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle artmış kardiyovasküler riske sahip olan bu hasta grubunda sigara kullanımı sıklıkla sorgulanmalı ve hastalar uyarılmalıdır.

Son yıllarda ürik asit seviyeleri ve kardiyovasküler risk arasındaki ilginç ilişki yeniden gündeme gelmiştir. Yüksek serum ürik asit seviyeleri hem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir hem de böbrek tutulumunu hesaba katmadan hipertansiyon gelişimi ve endotelial disfonksiyon ile de ilişkilidir (88-89). Ürik asit inflamasyon ve endotelial disfonksiyonu indükleyerek aterosklerotik sürece katkıda bulunabilir (89-90). Serum ürik asit seviyeleri genel populasyonda kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (91). Tip 1 diyabetli bireylerde diyabetik nefropatinin progresyonunu predikte ettiği bildirilmiştir (92). Yeni yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında ürik asit seviyeleri vasküler kalsifikasyon varlığı ile anlamlı ilişki göstermiştir. Bu çalışmada ürik asit seviyelerinin 6 mg /dlnin üzerinde olması diyaliz hastalarında artmış kalsifikasyon riski ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (93). Bizim alışmamızda hemodiyaliz hastalarımızda ürik asit ile AAK arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak prediyalitik hastalarımızda AAK skoru ile ürik asit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ( $r=0,156$   $p=0,007$ ). Prediyalitik hasta grubumuzun ürik asit düzeyleri (6,6 mg/dl) diyaliz hastalarımızın ürik asit düzeylerinden (6,1) daha yüksek bulunmuştur.

Bizim alışmamızda prediyalitik hastalarda AAK varlığı ile proteinüri arasında ilişki bulunmamıştır. Sadece diyabetik hastalar değerlendirildiğinde de proteinüri ile AAK varlığı arasında ilişki bulunmamıştır. Proteinüri ve kalsifikasyon arasındaki ilişki diğer çalışmalarda çelişkilidir. Yeni bir çalışmada proteinüri değerlendirilmiş, abdominal aort kalsifikasyonu ile ilişkili faktörler arasında bildirilmemiştir (47). Koroner arter kalsifikasyon prevalansı ve şiddeti ile proteinüri arasında ilişki bildirilmiştir (57). Yoshida ve arkadaşları tip 2 DM li hastalarda artan proteinüri derecesi ile koroner kalsifikasyonda progresif artış bildirmiştir (94). Bildiğimiz

kadarıyla abdominal aort kalsifikasyonu ile proteinüri ilişkisini bildiren çalışma yoktur.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar vardır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan vasküler kalsifikasyon progresyonu ve bununla ilişkili faktörler değerlendirilmedi. Ayrıca biz vasküler kalsifikasyon üzerinde etkisi olan fetuin A gibi vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinin ve arteriyel sertlik gibi karıştırıcı faktörlerin etkilerini değerlendirmedik. EBCT gibi kantitatif metodların aksine semikantitatif bir ölçüm olan lomber grafi ile değerlendirme yaptık. Sigara dışında yaşam tarzı ile ilişkili faktörleri değerlendirmedik.

Yeni yapılan bir çalışmada HD hastalarında CT ile koroner arter ve abdominal aort kalsifikasyonu değerlendirilmiş, abdominal aort kalsifikasyonunun koroner arter kalsifikasyonundan daha önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (95). Bu nedenle AAK tespiti HD hastalarında kardiyovasküler risk değerlendirmesinde erken bir gösterge olabilir.

Diyaliz ve evre 5 prediyaliz hastalarında yapılan yeni bir çalışmada, lomber grafide tespit edilen abdominal aort kalsifikasyonunun doppler USG ile tespit edilen karotis plağı ve EKO ile tespit edilen kalp kapak kalsifikasyonunu orta derecede doğrulukla predikte ettiği bildirilmiştir (96).

Sonuç olarak çalışmamızda KBY ve vasküler kalsifikasyon arasında yakın ilişki olduğu görülmektedir. Hem hemodiyaliz hem de prediyaliz hastalarında abdominal aort kalsifikasyon prevalansı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Prediyaliz grubu kontrol grubundan daha yüksek AAK skorlarına sahipken, hemodiyaliz grubunda da prediyaliz grubundan daha yüksek AAK skorları olduğu bulunmuştur. Prediyalitik grubun evreleri değerlendirildiğinde AAK skorları evrelerin progresyonu ile artmıştır. Yüksek kalsifikasyon riski henüz diyaliz aşamasına gelmeden prediyaliz aşamasında başlamaktadır. Prediyalitik hastalarda yaş ve serum fosfor düzeyi AAK varlığı için bağımsız ilişkili faktörlerdir. Diyaliz öncesi dönemde başladığı bilinen kalsifikasyonu kontrol altına almak için prediyalitik dönemden başlayarak hastaların sıkı fosfor kontrolü yapılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında ileri yaş, DM varlığı ve diyaliz süresi AAK varlığı ve şiddeti ile bağımsız ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. Diyaliz süresinin kalsifikasyon için bağımsız risk faktörü olması hemodiyalizin tek başına kalsifikasyon riskini

artırdığını düşündürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında yaş, diyaliz süresi ve DM varlığı kontrol edilebilir faktörler olmadığından vasküler kalsifikasyonla ilişkili olabileceği düşünülen diğer faktörlerin sıkı kontrolü yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G. Chronic Kidney Disease and Failure: Definition, stages and epidemiology. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(38):1-7.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report. Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes Digest and Kidney Disease
4. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2275-84.
5. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2011.
6. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 1998 Dec;32(6):992-9.
7. Nissenson AR, Pereira BJ, Collins AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jun;37(6):1177-83.
8. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1862-71.
9. Bhan I, Thadhani R. Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Dec;4 Suppl 1:S102-5.
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
11. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 22;164(6):659-63.
12. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec;42(6 Suppl 5):A5-7, S1-230.



13. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2004 Sep 17;95(6):560-7.
14. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Jun;14(3):228-37.
15. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb;43(2):234-43.
16. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):100-5.
17. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18(6):1152-8.
18. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996 Mar;27(3):394-401.
19. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003 Mar-Apr;16(2):85-94.
20. London GM. Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome. *Nefrologia*. 2011;31(6):644-7.
21. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(2):176-81.
22. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):213-6.
23. Ketteler M, Biggar PH. Review article: Getting the balance right: assessing causes and extent of vascular calcification in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Jun;14(4):389-94.
24. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(9):1623-8.
25. Eggen DA, Strong JP, McGill HC, Jr. Calcification in the Abdominal Aorta; Relationship to Race, Sex, and Coronary Atherosclerosis. *Arch Pathol*. 1964 Dec;78:575-83.

26. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731-40.
27. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997 Jul 25;132(2):245-50.
28. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001 Mar 20;103(11):1529-34.
29. Walsh CR, Cupples LA, Levy D, Kiel DP, Hannan M, Wilson PW, et al. Abdominal aortic calcific deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2002 Oct;144(4):733-9.
30. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Fujino Y, Kohno K, Maeno Y, et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2007 Mar;49(3):417-25.
31. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003 Sep;228(3):826-33.
32. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 1;162(5):421-9.
33. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009 Aug(113):S1-130.
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
35. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Mar;71(5):438-41.

36. Shigematsu T, Kono T, Satoh K, Yokoyama K, Yoshida T, Hosoya T, et al. Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18 Suppl 3:iii86-9.
37. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, Komatsu H, Tatsumoto M, Sato Y, et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(7):2032-7.
38. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Feb;14(1):105-12.
39. Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Dec;23(12):4009-15.
40. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2009 Jul;13(3):301-6.
41. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, Matsuda N, Fujiu A, Ito K, et al. Progression of aortic arch calcification and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2010 Mar;42(1):187-94.
42. Fujiu A, Ogawa T, Matsuda N, Ando Y, Nitta K. Aortic arch calcification and arterial stiffness are independent factors for diastolic left ventricular dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Circ J*. 2008 Nov;72(11):1768-72.
43. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;19(9):1827-35.
44. Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2005 Jul;68(1):271-7.
45. Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Clouse ME, Culleton B, et al. Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int*. 2004 Nov;66(5):2017-21.

46. Hanada S, Ando R, Naito S, Kobayashi N, Wakabayashi M, Hata T, et al. Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1888-95.
47. Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, Gonzalez Y, Auyanet I, Guerra R, et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul;26(7):2250-6.
48. Toussaint ND, Pedagogos E, Lau KK, Heinze S, Becker GJ, Beavis J, et al. Lateral lumbar X-ray assessment of abdominal aortic calcification in Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2011 May;16(4):389-95.
49. Schousboe JT, Wilson KE, Hangartner TN. Detection of aortic calcification during vertebral fracture assessment (VFA) compared to digital radiography. *PLoS One*. 2007;2(8):e715.
50. Leckstroem DC, Bhuvanakrishna T, McGrath A, Goldsmith DJ. Prevalence and predictors of abdominal aortic calcification in healthy living kidney donors. *Int Urol Nephrol*. 2013 Jun 20.
51. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2010 Jan;28(1):163-9.
52. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;24(2):331-6.
53. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):717-22.
54. Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbürger O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jul;17(7):1266-74.
55. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, Tsujimoto Y, Shioi A, Shoji T, et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov;20(11):2472-8.
56. Nguyen PT, Coche E, Goffin E, Beguin C, Vlassenbroek A, Devuyst O, et al. Prevalence and determinants of coronary and aortic calcifications assessed by chest CT in renal transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2007;27(4):329-35.

57. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, Ipp E, Takasu J, Gupta A, et al. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int.* 2004 Nov;66(5):2022-31.
58. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):519-30.
59. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1478-83.
60. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002 Feb 20;39(4):695-701.
61. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron.* 1997;77(1):37-43.
62. Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug;20(8):1653-61.
63. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2005 Jul-Aug;18(4):307-14.
64. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):429-36.
65. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
66. Sigrist MK, Devlin L, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Aug;20(8):1643-6.
67. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1179-87.

68. Cianciolo G, La Manna G, Donati G, Persici E, Dormi A, Cappuccilli ML, et al. Coronary calcifications in end-stage renal disease patients: a new link between osteoprotegerin, diabetes and body mass index? *Blood Purif.* 2010;29(1):13-22.
69. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):586-93.
70. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5):1724-31.
71. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000 Sep 29;87(7):E10-7.
72. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon. *Kidney Int Suppl.* 2002 Dec(82):S73-80.
73. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May;3(3):836-43.
74. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):520-8.
75. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):455-63.
76. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):381-7.
77. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):152-8.
78. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACs) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2004 Mar;8(1):54-8.

79. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jul;38(1):64-9.
80. Jono S, Ikari Y, Vermeer C, Dissel P, Hasegawa K, Shioi A, et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. *Thromb Haemost.* 2004 Apr;91(4):790-4.
81. Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1999 Jul;71:S238-41.
82. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):238-48.
83. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
84. Liu J, Ma KL, Gao M, Wang CX, Ni J, Zhang Y, et al. Inflammation disrupts the LDL receptor pathway and accelerates the progression of vascular calcification in ESRD patients. *PLoS One.* 2012;7(10):e47217.
85. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Jul;6(6):883-95.
86. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation.* 1997 Nov 4;96(9):3243-7.
87. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis.* 2008 Dec;201(2):225-35.
88. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1811-21.
89. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by

experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Oct;295(4):F1134-41.

90. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E, 3rd, Maggio M, Najjar SS, Lauretani F, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol*. 2007 Jul 1;100(1):115-21.

91. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000 May 10;283(18):2404-10.

92. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1668-71.

93. D'Marco L, Garcia I, Vega C. [Uric acid, atherosclerosis and vascular calcifications in chronic kidney disease]. *Invest Clin*. 2012 Mar;53(1):52-9.

94. Yoshida M, Takamatsu J, Yoshida S, Tanaka K, Takeda K, Higashi H, et al. Scores of coronary calcification determined by electron beam computed tomography are closely related to the extent of diabetes-specific complications. *Horm Metab Res*. 1999 Oct;31(10):558-63.

95. Pencak P, Czerwińska B, Ficek R, Wyskida K, Kujawa-Szewieczek A, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:10.

96. Shantha GP, Kumar AA, Mancha A, Christopher M, Koshi R, Abraham G. Is abdominal aortic calcification score a cost-effective screening tool to predict atherosclerotic carotid plaque and cardiac valvular calcification in patients with end-stage renal disease? *Indian J Nephrol*. 2012 Nov;22(6):431-7.