

DR. AYTAÇ KARADAĞ

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2010

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

(UZMANLIK TEZİ)

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KORONER
ARTER KALSİFİKASYON SKORU İLE
MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYTAÇ KARADAĞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALAATTİN YILDIZ**

**İÇ HASTALIKLARI ABD
PROF. DR. KERİM GÜLER**

İSTANBUL - 2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek lisans / Doktora. Tezi olarak kabul edilmiştir.

/ /

Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Program Adı :

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Dr. Aytaç Karadağ

Tez Başlığı : Hemodiyaliz Hastalarında Koroner Arter Kalsifikasyon Skoru ile Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Sınav Tarihi : 19.01.2010

Tez Sınav Jürisi

1. Prof. Dr. Kerim Güler, İstanbul Üniv., İstanbul Tıp Fak, İç Hastalıkları ABD.
2. Prof. Dr. Alaattin Yıldız (Tez Danışmanı), İstanbul Üniv., İstanbul Tıp Fak, İç Hastalıkları ABD.
3. Prof. Dr. Nilgün Aysuna, İstanbul Üniv., İstanbul Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD.
4. Doç. Dr. Seyit Mehmet Kayacan, İstanbul Üniv., İstanbul Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD.
5. Doç. Dr. Işıl Bavunoğlu, İstanbul Üniv., Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

AYTAÇ KARADAĞ

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca benden desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım, kendimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği yakın ilgi ve bilimsel desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Alaattin Yıldız'a, ayrıca tezimde büyük emeği olan Prof. Dr. Vakur Akkaya'ya ve çalıştığım süre içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen, yetişmemde katkıları olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler şahsında eğitimimize katkıda bulunan tüm öğretim üyelerimize, beş yıllık eğitim döneminde 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, onlardan çok şey öğrendiğim tüm değerli hemşire arkadaşlarıma, her zaman yardımcımız olan, güler yüzlü tüm sevgili sekreter ve yardımcı personel arkadaşlara çok teşekkür ederim.

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, beni yetiştiren, bugünlere getiren, beni ben yapan, fedekar, hakkı ödenmez sevgili anne babama, beraber büyüdüğümüz kızkardeşlerime, bana kuvvet ve yaşama sevinci veren en değerli varlıklarım olan çok sevgili eşim Uzm. Dr. Filiz Karadağ'a ve biricik kızım Zeynep Rumeysa'ya en içten teşekkürlerimi belirtmek isterim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİ
TEŞEKKÜR	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİ
ABSTRACT	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Tanımı, Etyolojisi ve İnsidansı	3
2.2 Kronik Böbrek Yetersizliğinde Morbidite ve Mortalite Nedenleri.....	5
2.3 Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Kardiyovasküler Sorunlar	7
2.4 Vasküler Kalsifikasyon.....	15
2.4.1 Vasküler Kalsifikasyon Tanım.....	15
2.4.2 Vasküler Kalsifikasyon Patofizyoloji	15
2.4.3 Kalsifikasyon Aktivatörleri.....	23
2.4.4 Kalsifikasyon İnhibitörleri	24
2.4.4.1. Fetuin	24
2.4.4.2. Matriks Gla Protein.....	25
2.4.4.3. Osteoprotegerin.....	25
2.4.4.4. Osteopontin	26
2.4.4.5. Paratiroid Hormon Related Peptit	26
2.4.5. Vasküler Kalsifikasyon Risk Faktörleri.....	27
2.4.6. Vasküler Kalsifikasyon Tanı.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Koroner Arter Kalsiyum Skorlaması Ölçümü ve Hesaplanması	32
3.2. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Biyokimyasal Değerleri	34
4.2. Hastaların Mortalite ve Koroner Arter Kalsifikasyon Değerleri	34
5. TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Kronik böbrek hastalığı evreleri	4
Tablo 2-2: Kronik böbrek yetersizliğinde kardiyovasküler risk faktörleri	8
Tablo 2-3: Hemodiyaliz hastalarında yaşa göre düzenlenmiş ölüm hızları.....	9
Tablo 2-4: Üremik hastalarda vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri.	27
Tablo 2-5: EDT ile saptanan kalsiyum skoru ile anjiyografik olarak saptanan stenoz derecesi arasındaki ilişki olasılığı.....	31
Tablo 4-1: Hastaların genel demografik özellikleri.....	34
Tablo 4-2: Hastaların klinik ve ilaç kullanımı özelliklerine göre dağılımı.....	34
Tablo 4-3: Hastaların kardiyovasküler parametrelere göre dağılımı.	35
Tablo 4-4: Hastaların genel biyokimyasal ve hemogram değerleri.	35
Tablo 4-5: Hastaların KAKS ile bazı demografik ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 37
Tablo 4-6: Hastaların KAKS ile bazı klinik ve kardiyovasküler bulgularının karşılaştırılması.....	38
Tablo 4-7: Hasta grubunda çeşitli demografik ve biyokimyasal parametrelerin sağkalım ile ilişkisi.....	39
Tablo 4-8: Çeşitli klinik özelliklerin ve kardiyovasküler bulguların hasta grubunda sağkalım ile ilişkisi.	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Hemodiyaliz hastalarında kardiyak hastalık tipi.....	9
Şekil 2-2: Vasküler kalsifikasyonun oluşumunda denge mekanizması.....	18
Şekil 2-3: Vasküler kalsifikasyon teorisinin şematik gösterimi.	18
Şekil 4-1: KAKS grupları ile sağkalım ilişkisi.	41

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
K	: Potasyum.
Na	: Sodyum
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
TG	: Trigliserid
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
HDL-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
iPTH	: intakt parathormon düzeyi
PTHrp	: Parathormon ilişkili peptid
KAKS	: Koroner arter kalsifikasyon skoru
KB	: Kan basıncı
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
İKH	: İskemik kalp hastalığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MGP	: Matriks Gla protein
MI	: Miyokard enfarktüsü
MIA Sendromu	: Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu
mM	: Mili molar
OPG	: Osteoprotegerin
OPN	: Osteopontin
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
TGF-β	: Transforming growth factor-β
BMP	: Kemik morfogolik protein

- EDT** : Elektron Demeti Tomografisi
- BT** : Bilgisayarlı tomografi
- Kt/V** : Diyaliz yeterliliğini gösteren ölçü.
- SD** : Standart sapma

ÖZET

KARADAG A. (2010). Hemodiyaliz Hastalarında Koroner Arter Kalsifikasyon Skoru ile Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2010.

Giriş. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişen hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve hastanede yatış nedenlerinin %20'sinden sorumludur. Günümüzde SDBY hastalarında, KVH riski genel popülasyona oranla yaklaşık 10-20 kat daha fazladır. Kronik böbrek yetersizliği birçok sistemi etkilemekle birlikte bunlar arasında en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Bu nedenle hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır. Bu nedenle, bu hasta grubunda kardiyovasküler mortalite riskini gösterecek belirteçlere yönelik çalışmalar yoğun olarak sürmektedir. EDT ile tespit edilen ve koroner arterlerdeki kalsifikasyonun bir ifadesi olan koroner arter kalsifikasyon skoru (KAKS) bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalığın ciddiyetinin önemli göstergeleri olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın amacı mortalite ile KAKS arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal - Metodoloji. Bu çalışmada 130 erkek, 135 kadın olmak üzere, haftada 3 kez diyalize giren toplam 265 SDBY hastasının verileri incelendi. Ortalama yaş 45 ± 12.01 olarak hesaplandı. Hastalar, KAKS değerlerine göre Grup 1 (KAKS 0-10 arası), Grup 2 (KAKS 10-249) ve Grup 3 (KAKS ≥ 250) olmak üzere 3 gruba, mortalite nedenlerine göre ise Grup 1 (kardiyovasküler), Grup 2 (enfeksiyon), Grup 3 (diğer) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Sonuçlar. Artan yaş, sol ventrikül kitlesi, diastolik/ortalama kan basıncı ve plak skoru ile KAKS'ta anlamlı artış olmaktadır, bunun dışında diğer demografik özellikler ve serum biyokimyasal parametreleri açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mortalite ise değerlendirilen parametrelerin hiçbirisi ile anlamlı ilişki göstermedi. KAKS ile mortalite arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı saptandı.

Yorum: KAKS son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerdendir.

Anahtar kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, vasküler kalsifikasyon, mortalite, koroner arter kalsifikasyon skoru.

ABSTRACT

KARADAG A. (2010). Evaluation of Relationship Between Coronary Artery Calcification and Mortality In Hemodialysis Patients. Istanbul University Istanbul Medical School, Internal Medicine Department. Thesis For Specialty. Istanbul 2010.

Introduction : Cardiovascular diseases (CVD) are the most important causes of mortality and morbidity in patients with end stage kidney disease (ESKD) and they are responsible for 50% of mortality and 20% of hospitalization. Risk of CVD in ESKD patients is 10-20 times higher than the risk in general population. Although chronic renal failure affects many systems the most important of these effects is development of early atherosclerosis. Almost half of the patients die because of atherosclerotic cardiac disease. For this reason many studies are carried on in order to show determinants of the cardiovascular mortality in this patient group. Coronary artery calcification score (CACS) which is determined with EDT and is an expression of coronary artery calcification is an important indicator of severity of coronary artery disease in this patient group. Objective of our study is to evaluate the relationship between the mortality and CACS .

Material – Methodology: In this study data of 265 ESKD (130 males, 135 females) patients , who have dialysis 3 times a week, were evaluated. Mean of age was 45 ± 12.01 . According to their CACS values patients were subdivided into three groups (CACS 0-10: Group1, CACS 10-249: Group2, CACS ≥ 250 : Group3) and according to reason for mortality they were subdivided into three other groups (Group 1: cardiovascular, Group2: infection, Group3: others).

Results : There is a significant increase in CACS as age, left ventricular mass, diastolic/mean blood pressure and plaque score increase. However no other statistically significant differences between 3 groups were found according to other demographic and biochemical parameters. There was not a significant association between mortality and any of the evaluated parameters. There was a significant relationship between CACS and mortality.

Comment: CACS is one of the factors that affect mortality in patients with end stage kidney failure.

Key words: hemodialysis, vascular calcification, mortality, coronary artery calcification score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler mortalite için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Bu hastalarda kardiyovasküler nedenli mortalite, genel popülasyona kıyasla oldukça yüksektir. Bu hasta grubunda yüksek kardiyovasküler mortalite oranlarını azaltmak için olası risk faktörlerini ortaya koymak ve ardından da çözüm bulmak için yoğun bir çaba gösterilmesi gerekmektedir. Gerek nonüremik gerekse üremik hasta grubunda koroner arter kalsifikasyonunun hasta sağkalımı için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyona kıyasla üremik hastalarda koroner arter kalsifikasyonu sık, yaygın ve ilerleyicidir. Ancak ilginç olarak kimi üremik hastalarda vasküler kalsifikasyon hiç yoktur; dahası süreç içinde gelişmemektedir.

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda mortalitenin çok yüksek olduğu ve ölümlerin yaklaşık %50'sinin, hastanede yatış nedenlerinin ise %20'sinin kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu bildirilmiştir . Kardiyovasküler patolojiler içinde en sık nedenler, koroner arter hastalığı (KAH), ani ölüm ve kalp yetersizliğidir (1-3).

Yapılan çeşitli araştırmalar, SDBY hastalarında, KAH riskinin genel popülasyona oranla yaklaşık 10-20 kat artmış olduğunu göstermiştir. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) birçok sistemi etkilemekle beraber, bunlar arasında en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Bu nedenle hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (4, 5).

Üremik hastalarda KAH, normal popülasyona göre 5-20 kat fazla görülür; klinik açıdan daha hızlı ilerler ve yaygın tutulum gösteren karmaşık lezyonlar içerir (6). Son dönem böbrek yetersizliği olan olgularda KAH görülme sıklığı %25-60 arasındadır.

SDBY bilinen hastalarda cinsiyet, yaş sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi faktörler ateroskleroz gelişiminde predispozan olarak yer almaktadır. SDBY hastalarında, bu predispozan faktörlere ek olarak hastalığın oluşum sürecinde ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığında artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; hemodinamik yüklenme, anemi, proteinüri, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, pıhtılaşmaya eğilim, insülin direnci, azalmış fibrinolitik aktivite, trombosit fonksiyon bozukluğu, hiperparatiroidizm (kalsiyum-fosfor düzensizlikleri, kalsifikasyon), kalsiyum içeren fosfor

bağlayıcılar, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde kullanılan vitamin D tedavisi, nefrotik sendrom ve üremik toksinler bazı faktörler sayılabilir . Ancak, sayılan tüm bu risk faktörleri KBY hastalarında erken ateroskleroz patogeneziyi açıklamada yetersiz kalmakta ve SDBY’de modifiye edilebilir ek risk faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Yeni risk faktörlerinin ve bunlara yönelik tedavi seçeneklerinin bulunmasıyla erken ateroskleroz gelişimini önlemek, SDBY’ne bağlı artmış mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından günümüzde en önemli hedeftir.

Diyaliz tedavisi gören KBY hastalarında erken dönemde gelişen ateroskleroza takiben ortaya çıkan damar ve kalp kapak kalsifikasyonu kardiyovasküler hastalıkların esasını oluşturmaktadır. Aynı zamanda bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (5, 6) Goodman ve ark., 2000’de yayınladıkları çalışmalarında genç diyaliz hastalarında, 20-30’lu yıllarda koroner arter kalsifikasyonunun sık olduğunu göstermiş ve bu durumun hiperfosfatemi, kalsiyum-fosfor çarpımındaki artış ve artmış kalsiyum alımı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (7). Postmortem çalışmalarda pekçok kardiyak ani ölüm vakasında belirgin plak oluşumu olmadığı göstermiştir, bu nedenle erken dönemde kardiyovasküler risk tespitinde koroner damarlardaki kalsifikasyonun non invazif yöntemlerle gösterilmesi ileride gelişebilecek bu sebepli ölümler hakkında bilgi verebilir. Elektron demeti tomografisi (EDT) bu amaçla en sık kullanılan cihazdır.

Çalışmamıza 6 aydan uzun süredir hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 108 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarda; koroner arter kalsifikasyonunun non-invazif olarak electron-beam computed tomography (EBCT) tekniği ile değerlendirilmesi, rutin hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin tespit edilmesi ve çalışılan parametreler arasında korelasyonun yanısıra risk grup ile faktörlerinin mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Tanımı, Etyolojisi ve İnsidansı

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. Kronik böbrek yetersizliğinin klasik tanımlamasında 3-6 ay azalmış glomeruler filtrasyon hızı karakteristiktir. Buna karşın yeni tanımlama sistemindeki iki tanı kriterinden birisi glomeruler filtrasyon hızından (GFR) bağımsızdır. National Kidney Foundation (NKF) tanımlamasında glomeruler filtrasyon hızı ne olursa olsun 3 ayın üzerinde süren yapısal ya da fonksiyonel anormallikler kronik böbrek hastalığı olarak tanımlanır. Bu anormallikler patolojik olarak saptanmış olabilir. Ya da idrar/kan testleri ve görüntüleme yöntemi ile anormallikler saptanmış olabilir. NKF'nin diğer tanımlaması glomeruler filtrasyon hızı bağımlıdır ve 3 ayın üzerinde glomeruler filtrasyon hızı ≤ 60 ml/dakika ise vaka kronik böbrek hastası olarak tanımlanır.

KBY'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında NKF tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBY, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFR'nin $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. 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 proteinürüdür.

KBY hesaplanan GFR'ye göre NKF sınıflaması ile evrelendirilmiştir. Evre I, GFR'nin iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFR'nin bulunması ($60-89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) durumudur. Evre III de GFR'de orta derecede azalma ($59-30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), Evre IV de ise ciddi GFR azalması ($29-15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) söz konusudur. Evre V böbrek yetmezliği aşaması olup GFR $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir.

NKF sınıflamasında glomeruler filtrasyon hızına göre evreleme şu şekilde özetlenebilir:

Tablo 2-1: Kronik böbrek hastalığı evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dak./1.73 m ²)	NFK/DOQI 2002 verilerine göre tahmini hasta sayısı
1	Normal veya ↑ GFR ile böbrek hasarı	>90	5,900,000
2	Hafif ↓ GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89	5,300,000
3	Orta derecede ↓ GFR	30-59	7,600,000
4	Ağır derecede ↓ GFR	15-29	400,000
5	Son dönem böbrek yetersizliği	<15	300,000

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ↑:artmış, ↓: azalmış

KBY'nin etyolojisinde en sık rastlananlar diyabet, kronik glomerulonefritler ve hipertansiyon olmakla birlikte; polikistik böbrek hastalığı, interstisyel nefritler, obstrüktif üropati gibi çok sayıda renal ve sistemik hastalık KBY tablosuna yol açabilir, (11). Ancak, hastalar hekime çoğu zaman üremik şikayetler başladıktan sonra başvurduğu için, tablo yerleşmiş olmakta ve asıl etyolojik sebebi belirlemek mümkün olamamaktadır. KBY insidans ve etyolojisi ülkeler arasında ciddi farklılıklar gösterir. Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalar yılda 30 / milyon yeni vakayı gösterirken, bu sayı Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 / milyon, 3. dünya ülkelerinde 200 / milyon'a kadar ulaşmaktadır.

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda SDBY insidansında 2 kat ve prevelansında 5 kat artış gözlenmiştir. Kronik böbrek yetersizliği günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek hastalığı tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 SDBY hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 25000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği prevelansı, 60-75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık %8 artmıştır.

Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar tüm KBY olgularının yaklaşık ¼'ünün diyabetik böbrek hastalığına bağlı olduğunu düşündürmektedir. King ve ark.nın sonuçlarını 1995 yılında açıkladıkları çalışmalarında – KBY'nin bilinen en önemli etyolojik nedeni olan diyabetin genel toplumda sıklığı % 4 (bu tüm dünyada yaklaşık 135000000 hasta demektir) bulunmuştur, daha yakın tarihli çalışmalar ise bu sayının giderek arttığını göstermektedir.

Ülkemizde ise Satman ve ark.nın 2002 yılında sonuçlarını açıkladığı Türkiye Epidemiyolojik Çalışması'nda (TURDEP) 20 yaş ve üzeri diyabet sıklığı % 7,2, bozulmuş glukoz toleransı % 6,7 olarak bulunmuştur. Türk Nefroloji Derneği 2004 kayıtlarına göre ise, SDBY nedeniyle belirtilen yıl içinde 32036 hastaya kronik hemodiyaliz tedavisi, 2954 hastaya periton diyalizi (CAPD) uygulamakta idi (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2002 yılı itibari ile renal transplantasyon uygulanmış hasta sayısı toplam 406,000 idi, SDBY insidansı milyonda 333 olarak tespit edilmişti. Aynı yıl toplam tedavi maliyetinin ise yaklaşık 17 milyar dolar olduğu belirtilmektedir (13).

Bugün, KBY tedavisinde, SDBY geliştikten sonra, mümkün olan tek etkili tedavi yaklaşımı diyaliz yöntemleri ve böbrek transplatasyonunu kapsayan böbrek yerine koyma tedavileridir. 1950'li yıllardan bu yana uygulanan hemodiyaliz ve periton diyalizi yöntemleri pekçok SDBY hastasının günlük hayatını normale yakın bir şekilde sürdürmesini sağlamıştır, ancak zaman içinde yapılan gözlem ve çaişmalar, özellikle hemodiyaliz hastalarında normal toplum ile karşılaştırıldığında çok yüksek düzeyde artmış kardiyovasküler mortalite oranları olduğunu göstermiştir (14, 15). SDBY hastalarında hem bu hasta grubunda da yaygın olan klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin (hiperlipidemi, diyabet, hipetansiyon vb.) yüksek sıklıkta olması, hem de KBY ve hemodiyalizin kendi içsel mekanizmalarının yol açtığı bazı özel faktörlerin (hiperfosfatemi, yüksek Ca x P değeri, diyalize bağlı elektrolit dengesizlikleri, hiperhomosisteinemi gibi) belirtilen yüksek kardiyak riske etkin olduğu düşünülmüş, ancak yine de tam doyurucu bir açıklamaya ulaşılamamıştır.

2.2. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Morbidite ve Mortalite Nedenleri

Günümüzde renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetersizliği bulunan hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 10-20 kat daha fazladır. Kardiyovasküler hastalıklar renal replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam hastanede yatmakta olan hastaların %20'sinden sorumludur.

ABD'de 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kardiyovasküler mortalite oranı 85 yaş üzerindeki sağlıklı bireylerin yıllık kardiyovasküler mortalite oranıyla eşit olduğu tespit edilmiştir.

Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetersizliği bulunan hastalarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır. SDBY hastalarında koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 iken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolaylarındadır. KBY'nin henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü (MI) sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. Diyaliz öncesi kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve miyokard infarktüs öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir.

Bilinen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi vb. yer almaktadır. Buna ek olarak KBY oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığında artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler yer almaktadır. Tüm bu risk faktörleri erken ateroskleroz patogeneziyi açıklamada yetersiz kalmakta ve SDBY'de modifiye edilebilir ek risk faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Yeni risk faktörlerinin ve bunlara yönelik tedavi seçeneklerinin bulunmasıyla erken ateroskleroz gelişimini önlemek suretiyle SDBY'ne bağlı artmış mortalite ve morbiditenin azaltılması hedef alınmaktadır.

Diyaliz tedavisi gören KBY hastalarında erken dönemde gelişen ateroskleroza takiben ortaya çıkan damar ve kalp kapak kalsifikasyonu kardiyovasküler hastalıkların esasını oluşturmaktadır. Aynı zamanda bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Goodman ve arkadaşları genç diyaliz hastalarında 20-30'lu yıllarda koroner arter kalsifikasyonun sık olduğunu göstermişler ve bu durumun hiperfosfatemi, kalsiyum-fosfor çarpımındaki artış ve artmış kalsiyum alımı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Son yıllarda yapılan hayvan deneylerinde vasküler kalsifikasyonu önleyen proteinler tespit edilmiştir. Bunlar arasında fetuin-A, matrix Gla Protein (MGP), osteoprotegerin (OPG), bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) sayılmaktadır. Bu proteinlerin bilinmesi vasküler kalsifikasyonun önlenmesinde yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır.

2.3. Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Kardiyovasküler Sorunlar

Diyalizdeki teknolojik gelişmelere rağmen SDBY'li hastalarda beklenen yaşam süresi genel popülasyona oranla çok kısadır. Diyaliz tedavisi gören 35 yaş altındaki hastaların yıllık mortalitesi genel popülasyona göre 1000 kat daha fazladır. Bu hastalarda görülen mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olup, mortalitenin yaklaşık %45-50'sinden sorumludur. Bu oran normal popülasyona göre 10-20 kat daha yüksek olup, böbrek yetmezlikli hastaların hastaneye yatış nedenlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır.

Yaşları 50-75 arasında toplam 3553 kişinin katıldığı, kronik böbrek yetmezliği hastalığı ile KVH mortalitesi arasındaki ilişkinin incelendiği Hoorn çalışması sonucunda: GFR'deki her 5 mL/dakika/1.7 m² azalmanın tüm nedenlere ve KVH'ye bağlı mortalite riskinin 1.15-1.26 kat artışına neden olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; kronik böbrek yetmezliği KVH için bağımsız bir risk faktörü olup, serum kreatinin düzeyi arttıkça kardiyovasküler mortalite ve morbidite insidansında artışa neden olmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı olgularında yaşam beklentisi, aynı yaş grubundaki genel popülasyona kıyaslandığında çarpıcı şekilde daha düşüktür. Örneğin, diyalize başlayan 60 yaşındaki hastanın yaşam süresinin, akciğer kanserli hastaninkinden sadece biraz daha iyi olduğu bilinmektedir (1).

Kardiyovasküler hastalık, diyaliz hastalarında ana ölüm nedeni olup, tüm ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur. Diyaliz hastalarındaki kardiyovasküler mortalite, genel popülasyondakinin yaklaşık 30 katıdır; yaş, seks, diyabet açısından bir düzeltme yapılsa bile risk hala 10-20 kat daha yüksektir (2). Son yıllarda, genel popülasyonda kardiyovasküler mortalitede bir azalma eğilimi izlenmesine karşın, diyaliz hastalarında durum hiç değişmemektedir(1).

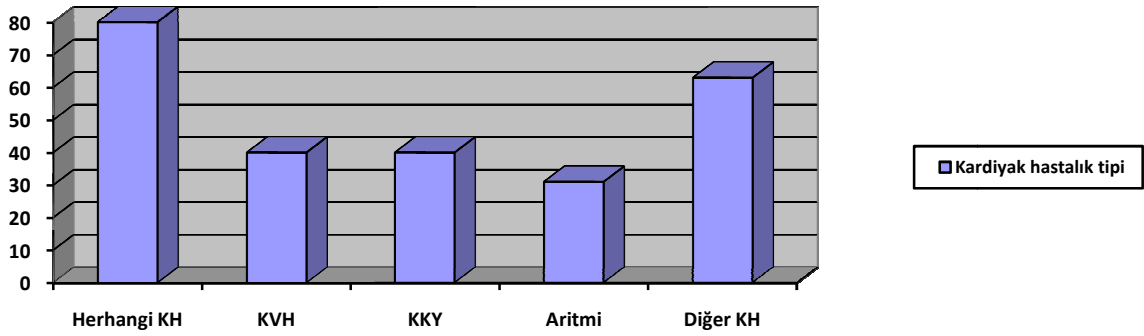
Son dönem böbrek hastalığı olan olgulardaki bu dramatik kardiyovasküler hastalık sıklığı, bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle açıklanamamaktadır. Bu hasta grubuna özel bazı risk faktörlerinin varlığı söz konusudur. Bunlar arasında volüm fazlalığı, anemi, albumin düşüklüğü, enflamasyon, homosistein düzey yüksekliği, lipid metabolizması bozuklukları kalsiyum-fosfat metabolizma bozuklukları ve vasküler kalsifikasyonlar sayılmaktadır (Tablo 2-2).

Tablo 2-2: Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksek risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
Yaş	Anemi
Cinsiyet	Hipervolemi
Hipertansiyon	Hiperfosfatemi-sekonder hiperparatroidizm
Diyabetes mellitus	Hiperhomosisteinemi
Hiperlipidemi	Oksidatif stress
Sigara	İnflamasyon (IL-6, CRP, TNF- α)
Fiziksel aktivite-obezite	Metabolik ürünler (ADMA, AGE)
Aile anamnezi	Malnütrisyon

Kronik böbrek yetmezliği tedavisinde böbrek yerine koyma tedavilerinin en yaygın kullanılanı olan hemodiyaliz, ilk uygulamaya geçildiği günlerden beri bu hastalarda büyük yaşam ümidi olmuş ve yapılan çalışmalar da bu ümidin boşa olmadığını göstermiştir. Ancak, ilk kez 1973 yılında Schribner ve ark. tarafından, takip ettikleri hastaların uzun vadeli izlemlerinde hemen hemen yarısının kardiyak sebeplerle kaybedildiğini açıklamaları (16), sonrasında yapılan başka çalışmaların da bu yönde sonuçlar vermesi, dikkati hemodiyaliz hastalarında artmış kardiyak kaynaklı ölümler konusuna çekmiştir. Diyaliz hastalarında mortalite, yaşa göre düzenlenmiş genel toplum ortalamasının yaklaşık 3.5 kat üzerindedir (2004 yılında ABD'de hemodiyaliz hastalarında yıllık mortalite hızı 1000 hasta için 230'dur (17), en önemli mortalite nedeni ise kardiyovasküler hastalıklardır, ki bu oran % 45'e kadar ulaşabilmektedir. Bahsedilen kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü, inme, aritmi, disseksiyon ve ani kardiyak arrest en önemlileridir. Tüm kardiyak ölümlerin % 20'sinin sebebi akut miyokard enfarktüsü iken, yaklaşık % 60'ını ani kardiyak arrest ve aritmilere bağlı ölümler oluşturur (18). İlginç olarak, normalde kardiyovasküler riski kadınlara göre her zaman daha yüksek olan erkek hasta popülasyonunun yanısıra kadın hastalarda da bu belirgin risk artışının gözlenmesidir.

Onbeş klinik merkezli, 72 hemodiyaliz ünitesini kapsayan 1846 kronik hemodiyaliz hastasından oluşan ve ortalama takip süresi 2.84 yıl olan HEMO çalışması sonucunda; hemodiyaliz hastalarının %80'inde bir kardiyak hastalık saptanmış olup, bunların %39'unu iskemik kalp hastalığı, %40'ını konjestif kalp yetmezliği, %31'ini aritmi ve %63'ünü diğer kalp hastalıkları (sol ventrikül hipertrofisi, perikardit, kapak hastalığı vb.) oluşturmaktadır (Şekil 2-1) (19).



KH: kalp hastalığı; KVH: Kardiyovasküler hastalık; KKY: Konjestif kalp yetersizliği

Şekil 2-1: Hemodiyaliz hastalarında kardiyak hastalık tipi

Takip esnasında bu hastaların 343'ünde kardiyak nedenli ölüm olmuştur ki, buda tüm ölümlerin yaklaşık %39.4'ünü oluşturmaktadır (iskemik kalp hastalığı kardiyak ölümlerin %61.5'ini teşkil eder). Yapılan çalışmalar sonucunda klasik risk faktörlerinin hemodiyaliz hastalarında KVH'yi tahmin etmek için tek başına yeterli olmadığı gösterilmiş olup, üremik durumun kendisine spesifik ilave risk faktörleriyle ateroskleroz oluşumu ve progresyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Tablo 2-3).

Otopsi ve koroner anjiyografi çalışmaları sonucunda üremik hastalarda koroner aterom prevalansı yaklaşık %30 olup, intima ve media kalınlığında, ekstraselüler matrikste ve koroner aterosklerotik plak kalsifikasyonunda artma ve elastik liflerde azalma saptanmıştır.

Tablo 2-3: Hemodiyaliz hastalarında, yaşa göre düzenlenmiş, 1000 hasta/yıl ölüm hızları

Ölüm Sebebi	Yaş (yıl)		
	20-44	45-64	>65
Ani kardiyak arrest	20	37	69.5
Akut miyokard infarktüsü	5.9	18.1	30.6
Aritmi	5.1	11.0	19.7
Kardiyomiyopati	2.5	6.7	16.2
Aterosklerotik kalp hastalığı	1.3	5.2	15.8
Valvüler kalp hastalıkları	0.7	1.2	2.5

Raine ve ark. sonuçları 1992 yılında açıklanan çalışmalarında, renal yerine koyma tedavisi uygulanan hastaların, kardiyovasküler mortalite risklerinde 17-20 kata varan artış olduğunu göstermişlerdir (18). Peki, bu artmış mortalite riskinin sebebi nedir? Uzun yıllardır yapılan çok sayıda çalışma bu soruya kesin ve tek bir yanıt verememiş olmakla beraber,

görünen bunun geri döndürülebilir olduğudur, post trasplant hastalarda, hemodiyaliz hastalarına göre genel kardiyovasküler mortalite % 50 azalmıştır (20).

Kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel risk faktörleri yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemidir. Ancak, bunlara ek olarak KBY oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü olan risk faktörleri de vardır. Bunlar; artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler gibi KBY'nin olağan komplikasyonları ve tedavi esnasında ortaya çıkan yeni durumlara bağlı faktörlerdir (3, 4). Ancak bu çok sayıda mevcut risk faktörünün varlığına rağmen, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz patogenezi açıklamada yetersiz kalınmakta ve ek risk faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında görülen ani kardiyak ölüm oranlarındaki yüksekliğin sebebi olarak koroner tıkaçıcı hastalıkların rolü önemli görünmekle beraber, koroner arter revaskülarizasyonu için cerrahi olarak tedavi edilmiş hastalarda, aritmik ölüm oranlarında bekleneceği şekilde belirgin düşüş gözlenmemiş, bu sebepten ölüm oranları genel diyaliz popülasyonu ile hemen hemen aynı kalmıştır (21). Aynı şekilde, post diyaliz elektrolit dengesizlikleri (özellikle potasyum) suçlanmış, ancak – özellikle uzun vadeli takiplerde – periton diyalizi hastaları ile hemodiyaliz hastaları arasında ani kardiyak mortalite oranları açısından ciddi fark gözlenmemiştir (17). Hemodiyaliz hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite riskini açıklamak için üremenin aterogenezi artırdığı yönünde spekülasyonlar yapılmışsa da bu yönde de kanıt bulunamamıştır, özellikle uzamış hemodiyaliz sürecinin böyle bir durumda bekleneceği şekilde, orantılı olarak artmış kardiyak ölüm oranı ile beraber olmaması bu düşünceden uzaklaşılmasına yol açmıştır. Koronerografi ve otopsi çalışmalarında da, hemodiyaliz hastalarında bulunan % 30-40 koroner hastalık oranı genel popülasyondan – özellikle de hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi aterojenik risk faktörleri olanlardan – çok farklı değildir.

Görünen o ki, hemodiyaliz hastalarında artmış kardiyak mortaliteye yol açan, tek bir faktör olmaktan ziyade, sol ventrikül hipertrofisi (ki HD hastalarının en az % 75'inde mevcuttur), hızlı elektrolit dalgalanmaları (hipo ve hiperkalemi başta olmak üzere), miyokardın ultrastrüktürel ve fonksiyonel yapısında meydana gelen anormallikler (endotel disfonksiyonu, interstisyel fibroz, azalmış perfüzyon rezervi, iskemiye azalmış tolerans) gibi çok sayıda faktörün bir bileşkesidir (22-27).

Günümüzde, geçtiğimiz yıllara göre miyokard infarktüsüne bağlı ölüm oranlarında belirgin düşüş sağlanmış olmasına rağmen, gözlemler koroner arter hastalığı prevelansında belirgin bir düşüş olmadığını göstermektedir. Ancak koronerografik olarak kanıtlanmış koroner plakların varlığı ile miyokard infarktüsü arasında da zayıf bir korelasyon mevcuttur, bu da bizi labil anstabil plak düşüncesine götürmektedir. Hücre aktivasyonu sonrası, gamma interferon etkisiyle aktive olan makrofajlar, koruyucu fibröz kapsül oluşumunu sağlayan kollajen sentezi ile fibröz kapsülün erimesine yol açan kollajen yıkımı arasındaki dengenin bozulmasına yol açan süreçleri başlatırlar, koruyucu fibröz başlık, azalmış kollajen sentezi ve artmış kollajen yıkımı ile dayanıklılığını yitirir ve rüptüre olur, sonuçta prokoagülan maddelerin salınımı ve koroner tromboz oluşur. Rüptür gelişimi, özellikle katekolaminlerin salınımı ile ortaya çıkan mekanik duvar stresi gibi faktörlerle kolaylaşır, bu da özellikle sabah erken saatlerde ve duygusal stres sonrası miyokard infarktüsü sıklığında görülen artışı açıklar.

Üremik hastalarda koroner plakların daha labil olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Yapılan gözlemler bu hasta grubunda, ciddi miktarda artmış intimal proliferasyonun varlığını göstermiştir, ancak asıl dikkat çekici husus, üremik hastalardaki – hiperfosfatemi ve hiperparatiroidinin kombine etkisine bağlanan – yaygın koroner plak kalsifikasyonudur.

Sonuçta, ‘diyaliz, her ne kadar plak oluşumunu artırıcı etki göstermiyorsa da, aterosklerotik plakları daha labil ve tromboza eğilimli bir hale dönüştürüyor olabilir mi?’ düşüncesi şu anda klinisyenlerin araştırmalarını yoğunlaştırdığı ana eksen olmuştur.

Sol ventrikül hipertrofisi, son dönemde üremik hastalarda dikkat çeken bir başka konu olmuştur. Artmış afterload, özellikle artmış kan basıncı nedeniyle miyositlerin kalınlaşmasına ve konsantrik hipertrofiye yol açarken, artmış preload da, hipervoleminin etkisiyle miyositlerin boyunda artmaya ve sonuçta ekzantrik hipertrofiye yol açar. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda her iki mekanizmada işler, dolayısıyla konsantrik ve ekzantrik hipertrofinin bir karışımı ortaya çıkar, buna – hipertrofinin fizyolojik olan formlarında görülmeyen – patolojik intrakardiyak fibrozis de eşlik eder. Süreç, kardiyomiyosit ölümüyle ölümüyle giden dilate kardiyomiyopatiye sonuçlanabilir ve ya sonuçlanmayabilir. Esansiyel hipertansiyon hastalarında – kan basıncı değerinden bağımsız olarak - , sol ventrikül hipertrofisi ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümün bir ön göstergesidir, ki aynı durum hemodiyaliz hastalarında da gözlenmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında, sol ventrikül hipertrofisi gelişiminden, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesi yanında, anemi ve AV fistülün yol açtığı hiper sirkulatuar durum da sorumludur. Tabii, eşlik eden hastalıkların varlığı da sol ventrikül hipertrofisine yol açan sürece eşlik

edebilir veya sürecin hızlanmasına yol açabilir. Hemodiyaliz hastaları, özellikle iskemik kalp hastalığı (kompansatuar olarak sağlam sol ventrikül segmentlerinde hipertrofi gelişeceğinden) ve kapak hastalığı (hiperfosfatemiye bağlı aort stenozu gibi kapak problemleri bu hastalarda sıklıkla görülebildiğinden) açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gelişimi için zaruri değildir, Hüting ve ark.'nın yaklaşık iki yıllık bir süre ile normotansif hastalarda yaptığı gözlemler, interventriküler septum kalınlığında artışın – hipertansiyon olmamasına rağmen – devam ettiğini göstermiştir.

Santral arterlerin, özellikle aortanın azalmış elastisitesi, kalbin kinetik işyükünü artırır. Üremik hastada, maksimal sistolik basınç normale göre daha yüksektir, ek olarak diastolik kan basıncı da belirgin olarak daha düşüktür. Bu durum, zaten iş yükü artmış olan kalbin perfüzyonunun da azalmasına yol açar, çünkü kardiyak perfüzyon sadece diastol esnasında mümkündür. Ek olarak, renal hastalarda bozulmuş sol ventrikül kompliansına bağlı olarak sol ventrikül end diastolik basıncının artması da koroner perfüzyonu bozan başka bir etkindir. Azalmış komplians varlığında, sol ventrikül dolumu atrial dolum basıncına daha bağımlıdır, hasta hipervolemik ise atriyal basınçtaki uygunsuz yükselme hastanın pulmoner ödem tablosuna girmesine yol açabilir, diğer yandan – ultrafiltrasyonda aşırı volüm çekilmesi gibi - hipovolemi durumlarında atriyal basınçtaki uygunsuz düşme hastanın atım hacmini düşürecek ve hipotansiyona yol açacaktır. Ruffmann ve ark. tarafından yapılan ve sonuçları 1990 yılında açıklanan çalışmada, sol ventriküler hipertrofisi ile diyaliz esnasında hipotansiyon gelişme riski arasındaki ilişki net olarak gösterilmiştir. Sol ventrikül kitlesi/atım hacmi oranı, diyaliz esnasında sık hipotansiyon atakları olan hastalarda artmıştır. Sonuç olarak, hipertrofik ventrikülleri olan hastaların koroner rezervlerinin azalmış olacağını düşünebiliriz.

Hemodiyaliz hastalarında koroner rezerv de azalmıştır, bunun bir sebebi anemiye bağlı vazodilatasyonsa, diğer sebep yapısal – özellikle kapiller yatak ve arteiol düzeyindeki - damar anormallikleridir. Yapılan hayvan çalışmalarında, üremik hayvanlarda sol ventrikülde kapillerizasyondaki bozulma gösterilmiştir. Bu bulgular, üremideki bazı faktörlerin, kapiller yatağın, artmış kardiyomiyosit kütlesi ile orantılı olarak artmasını engellediğini düşündürmektedir. Bu durum, ortalama oksijen difüzyon mesafesinin artmasına yol açarak kalbi hipoksiye daha duyarlı hale getirebilir ve bu durum iskemik intoleransın patogenezi konusunda bize yeni bir bakış açısı kazandırabilir. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörlerinin kapillerizasyonun neredeyse normale dönmesini sağladığı da gözlenmiştir (28). Yine, yapılan hayvan deneylerinde, tama yakın nefrektomize hayvanlarda arterioller duvar/lümen

kalınlığının belirgin olarak arttığı belirlenmiştir. Bu durumu, hipertansiyonun beklenen bir sonucu olarak da değerlendirmek mümkün değildir, bir diüretik ve bir vazodilatör ile yapılan antihipertansif tedaviye rağmen oranda olumlu yönde bir değişim olmamıştır (29). Koroner arterleri, koronerografik tetkiklerle normal bulunan hastalarda da anjinal şikayetlerin görülebildiği uzun zamandır bilinen bir gerçek. Bu hastaların – dipiridamolle değerlendirilebilen – koroner rezervi azalmıştır, ayrıca intramiyokardiyal arteriollerinin kalınlaşmış olduğu da gösterilmiştir. Bu durum, bazal vasküler dirençte mutlaka bir azalmaya yol açmasa da, iskemi esnasında olduğu gibi vazodilatör sinyallere akım rezervi cevabını engelleyecektir. İskemiye toleransı azalttığı düşünülen ek bir faktör de izole üremik kalp preparatlarıyla yapılan deneylerde gözlenen insülin bağımlı glukoz uptake'indeki azalmadır. Hipoksi durumunda mitokondriyal oksidasyon yolu çalışmadığı için sitozolik glikoliz ile ATP üretimi sağlanmaya çalışılacak, glikoliz için gerekli çok daha fazla substrat da, insülin bağımlı glukoz uptake'i azaldığı için sağlanamayacaktır. Akımın azalması ile oluşan iskemi durumunda, ATP ve ADP gibi yüksek enerjili moleküllerin yıkımı gerçekleşecektir, açığa çıkan inosine son ürünleri üremik hayvanların kalp dokusunda – normal olanlar ile karşılaştırıldığında – çok daha yüksek miktarlarda tespit edilmiştir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalardaki artmış kardiyovasküler riskini açıklamak için son yıllarda başka risk faktörleri de değerlendirilmiştir. Bu açıdan öne çıkan risk faktörleri arasında üzerinde en fazla durulanları lipoprotein (a) (Lp (a)), seruloplazmin, homosistein ve bazı eser elementlerin düzeyleri ile olmuştur. Hemodiyaliz hastalarında yapılan ölçümlerde, düşük dansiteli lipoprotein, apo B100 ve apolipoprotein a'dan oluşan ve artmış koroner hastalık sıklığı ile birlikteliği bilinen Lp(a)'nin yüksek olduğu gösterilmiştir (30). GFR ile homosistein düzeyi arasında da ters yönlü bir ilişki vardır. Aterosklerotik vasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen (31) hiperhomosisteinemi ise kronik hemodiyaliz hastalarında normalin üç katına varan düzeylerde tespit edilmiştir (32), bu yükseklik hemodiyalizden sonra yarıya düşer, ancak 48 saat sonra aynı düzeylere yükselir. Hiperhomosisteineminin kontrolü için denenen folik asit tedavisi ümit verici sonuçlar vermektedir (33). Hiperhomosisteineminin Lp (a)'nın plazminojene benzeyen apolipoprotein a parçasının afinitesini artırarak molekülün fibrine bağlanmasını kolaylaştırdığı (34), ayrıca homosistein düzeylerinin – ferritin düzeyi ile beraber – arteriyel kalınlaşma ve nabız basıncı açısından kullanışlı bir gösterge olabileceğini (35) düşündüren çalışmalar mevcuttur. Üremik hastalarda, serum seruloplazmin ferooksidaz aktivitesinin

hasarlanmış olduğu, buna bağlı olarak hastanın oksidatif strese duyarlılığının artmış olduğu, homosisteineminin de bu sürece katkıda bulunduğu da iddia edilmiştir (36).

Hemodiyaliz hastalarında, hem serum hem mononükleer hücrelerde adenoazin düzeyi yüksektir, bunun nedeni azalmış hücre adenoazin deaminaz düzeyleridir. Araştırmalarda, artan adenoazin düzeyinin çeşitli ara ürünler vasıtası ile T lenfositlerdeki DNA sentezini bozabileceği, bunun hemodiyaliz hastalarındaki immün yetmezliğe katkıda bulunabileceği gibi hiperhomosisteineminin etkilerini de artırabileceğini düşündüren bulgular da elde edilmiştir (37).

Sonuçta, bütün bu faktörler üremik hastada, kalp dokusunu normale göre, iskemiyeye çok daha duyarlı hale getirmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında görülen kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin çoğundan ani kardiyak arrest sorumludur. Buna yol açan etkenler incelendiğinde, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisinin, kalbin azalmış perfüzyon rezervi ve iskemiyeye toleransındaki azalmanın, değişik aritmilerin, özellikle hemodiyaliz esnasında ve sonrasında oluşan elektrolit değişimleri (hiper veya hipotasemi gibi) ve vücut sıvı dengesinde oluşan ani anormalliklerin bundan sorumlu olduğu görülür.

Hastaları, artmış kardiyovasküler mortalite riskinden mümkün olduğunca korumak için, ön planda risk faktörleri belirlenmeli ve düzeltilebilecek ve engellenebilecek faktörlerle ilgili önlemler alınmalıdır. Özellikle hipertansiyonun titiz bir şekilde kontrolü sağlanmalı, hiperlipidemi tedavi edilmeli, sigara içimi engellenmelidir. Koroner arter hastalığı olan diyaliz hastalarında, plağın ilerleyici gelişimi sıkı lipid kontrolü ile engellenebilir ve anstabil plak stabil plağa dönüştürülebilir. Aneminin tedavisi de, hem hipersirkuluar durumu engelleyerek hem de doku oksijenizasyonunun artışına katkıda bulunarak yararlı olabilir. Sol ventrikül hipertrofisi, - son çalışmalar da göstermiştir ki – ACE inhibitörlerinin kullanımı ile önlenabilir veya oluşmuşsa geriletilebilir, benzer şekilde vasküler anormallikler de ACE inhibitörü tedavisine ve sempatik blokaja cevap verir, burada özellikle hiperparatiroidinin vasküler hipertrofi ile ilişkisini gözönünde tutmak ve hiperparatiroidi tedavisi konusunda daha agresif olmak gereğini unutmamak gerekir. Normal diyalizat solüsyonlarındaki kalsiyum düzeyleri inotropik etki yapabilir, ki bu iskemik kalp hastalığı olan bir hastada hiç istenmeyen bir durum olacağından, gerektiğinde diyalizat kalsiyum düzeyleri yeniden ayarlanmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında en az hipertansiyon kadar tehlikeli ve kardiyovasküler mortalite riski ile anlamlı ilişkisi olduğu belirlenmiş olan hipotansiyonun önlenmesi de ana hedeflerden biri olmalıdır. Bu komplikasyondan kaçınmak için, diyaliz sonrasında daha az ağırlık kaybı

hedeflenmeli ve diyaliz esnasında sıvı çekilmesi mümkün olan en alt seviyede tutulmalıdır. Bunu gerçekleştirebilmek için hastanın diyetinde sodyum kısıtlamasının yanında diyaliz seanslarının sıklığı artırılabilir (örneğin haftada dört kez).

2.4. Vasküler Kalsifikasyon

2.4.1. Vasküler Kalsifikasyon Tanım

Vasküler kalsifikasyon (VK) özellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir. Arteriyel duvarda kemiktekine benzer biyoapatit formunda kalsiyum fosfat depolanması şeklinde tanımlanabilir.

Kalsifikasyon; diş ve kemik gibi dokular için normal bir süreç iken, kan damarları, yumuşak doku, periartiküler alanlar, kalp ve diğer dokular için her zaman patolojiktir.

Patolojik kalsifikasyonun etyolojisine göre 2 tipi vardır: Metastatik kalsifikasyon sistemik kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklara bağlı kalp, kan damarları ve diğer yumuşak dokularda görülen tiptir. Distrofik kalsifikasyon ise kalsiyum-fosfor dengesizliği olmaksızın dokularda oluşan kalsifikasyondur. Örneğin; nekrotik dokular, aterosklerotik plaklar vs.

Distrofik kalsifikasyon: Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında düzensizlik olmadan yumuşak dokularda meydana gelen kalsifikasyondur. Örneğin; nekrotik doku ve aterosklerotik plakta olduğu gibi.

Metastatik kalsifikasyon: Sistemik fosfor ve kalsiyum metabolizmasının düzensizliği ile ilişkilidir ve son dönem böbrek yetersizliğinde kalp, damar ve diğer yumuşak dokularda meydana gelir.

2.4.2. Vasküler Kalsifikasyon Patofizyoloji

Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetersizliği, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi endotel hasarı oluşumu ile giden hastalıklarda sıklıkla görülen ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur. Vasküler kalsifikasyon SDBY’de

ekstraosseous kalsifikasyonunun en yaygın tipi olup, büyük arterlerin hem medial hem de intimal kalsifikasyonu arteriyel elastisitede azalmaya neden olmaktadır. Bu durum artmış mortalite ile ilişkilidir.

Başlıca 2 tip kalsifikasyon görülür.

İntimal kalsifikasyon: Damar lümeninde kronik ilerleyici yada plak rüptürü nedeni ile akut tıkanma sonrası iskemi veya nekroz ile seyreder. Daha yaygın görülen kalsifikasyon tipi olup, intimal tabakada ve aterosklerotik plak için de yerleşir. Fokal yerleşimli, büyük matür plaklarda görülür. Normal popülasyonda görülen ateroskleroz için klasik risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, sigara vb.) etkileri iyi bilinmekle birlikte üremik aterosklerozdaki rolleri çok daha az bilinmektedir.

Medioskleroz: Vasküler tonustaki artış nedeniyle damarların esnekliğinde azalmaya neden olan, diffuz yerleşim gösteren, musküler arterlerin noninflamatuvar medial kalsifikasyonu olup, özellikle internal elastik tabakayı tutar. Daha çok genç hastalarda görülür. Hemodiyaliz tedavisinin süresi ve CaxP; 55'ten fazla olması ile ilişkidir.

Vasküler kalsifikasyon sadece ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığına değil, aynı zamanda vasküler arteriyel elastisitede azalmaya bağlı olarak gelişen hemodinamik etkiler (sistolik tansiyonda ve nabız basıncında artma, diyastolik tansiyonda azalma) sonucu mortalite artışına katkıda bulunan sol ventrikül hipertrofisine de neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda vasküler kalsifikasyonun varlığı ve şiddeti ile SDBY'de görülen tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.

Patolojik kalsifikasyon SDBY veya kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlar ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastalarında vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonun patogenezi çok fazla araştırılmıştır. Şimdilerde vasküler kalsifikasyonun sadece pasif olarak Ca P birikiminden ibaret olmadığı aktif programlı bir süreç olduğu göstermiştir. Bioapatit formunda kalsiyum fosfat birikimi vasküler kalsifikasyonum işaretcisidir. Kalsiyum fosfat damar duvarlarında miyokarda ve kalp kapakçıklarına birikebilir. Altta yatan patolojik duruma göre değişmekle birlikte kalsifiye olmuş deposit damar duvarının farklı tabakalarına oturabilir.

Ateroskleroz sürecinde rol alan kronik inflamasyon aynı zamanda vasküler kalsifikasyona neden olan mekanizmaları da düzenlemektedir. Kronik böbrek hastalığında

vasküler kalsifikasyonun patogenezi daha iyi anlamak adına, damarlarda mineral birikimin inhibisyonunu değerlendirmek amacı ile çok sayıda regülatör protein üzerinde çalışılmıştır.

Son dönemde yapılan çalışmalar vasküler kalsifikasyon gelişim sürecinde angiogenezin önemi, osteoblast ve osteoklastların bu olaydaki etkilerini açıklığa kavuşturmuştur.

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkta, vasküler kalsifikasyonun risk faktörleri klasik ve klasik olmayan şeklinde değerlendirilmelidir. Aslında kronik böbrek hastalığında şiddetli VK sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastalarda, arteriyel duvar kalınlığında artışa, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi kardiyovasküler hastalığa sebep olan ileri düzeyde medial kalsifikasyon gelişmektedir.

Koroner arter kalsifikasyonu diyaliz hastalarında çok yaygın olup, yaşa bağlı olarak diyaliz hastalarının %54-100 (ortalama %84)'ünde saptanmaktadır. Vasküler kalsifikasyon özellikle de koroner arterlerde genç yaş grubunda da görülebilir. Bu olay sıklıkla diyaliz tedavisi başlamadan önce başlamakta ve daha sonra hızla ilerlemektedir. Vasküler kalsifikasyonun uzunluğu ve prevalansı diyaliz hastalarında tüm nedenli mortalite ve kardiyovasküler hastalığın güçlü bir habercisidir.

Braun ve ark. EBBT kullanarak aynı yaş grubunda kronik böbrek yetmezliği olmayanlar ile diyaliz hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyon insidansının 2-2.5 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Raggi ve ark. 205 kronik hemodiyaliz hastasında EBBT ile yaptıkları kesitsel bir çalışmada koroner arter kalsifikasyon skorlarının, miyokard infarktüsü ve anjina öyküsü ile direkt ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

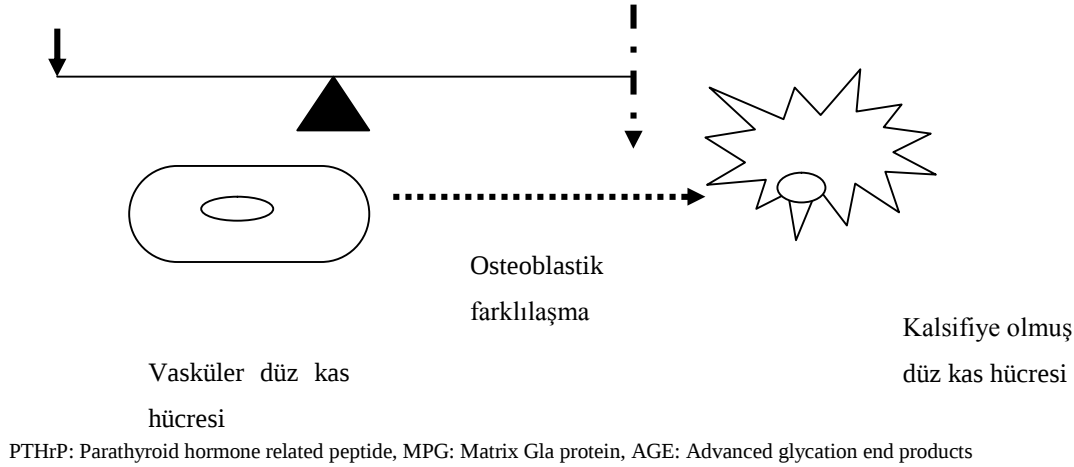
Yumuşak dokularda kalsifikasyonun olmaması bazı inhibe edici faktörlerin aktivitesine bağlıdır. Hastalık durumlarında, anormal yerlerde yerleşmiş kalsifikasyon gözlenmesi aslında kalsifikasyon aktivatörleri ile inhibitörlerinin aktif ve dinamik dengesinin bozulmasının bir sonucudur (Şekil 2-2).

İNHİBİTÖRLER

Fetüin, MPG,
osteoprotegerin,
osteopontin, PTHrP...

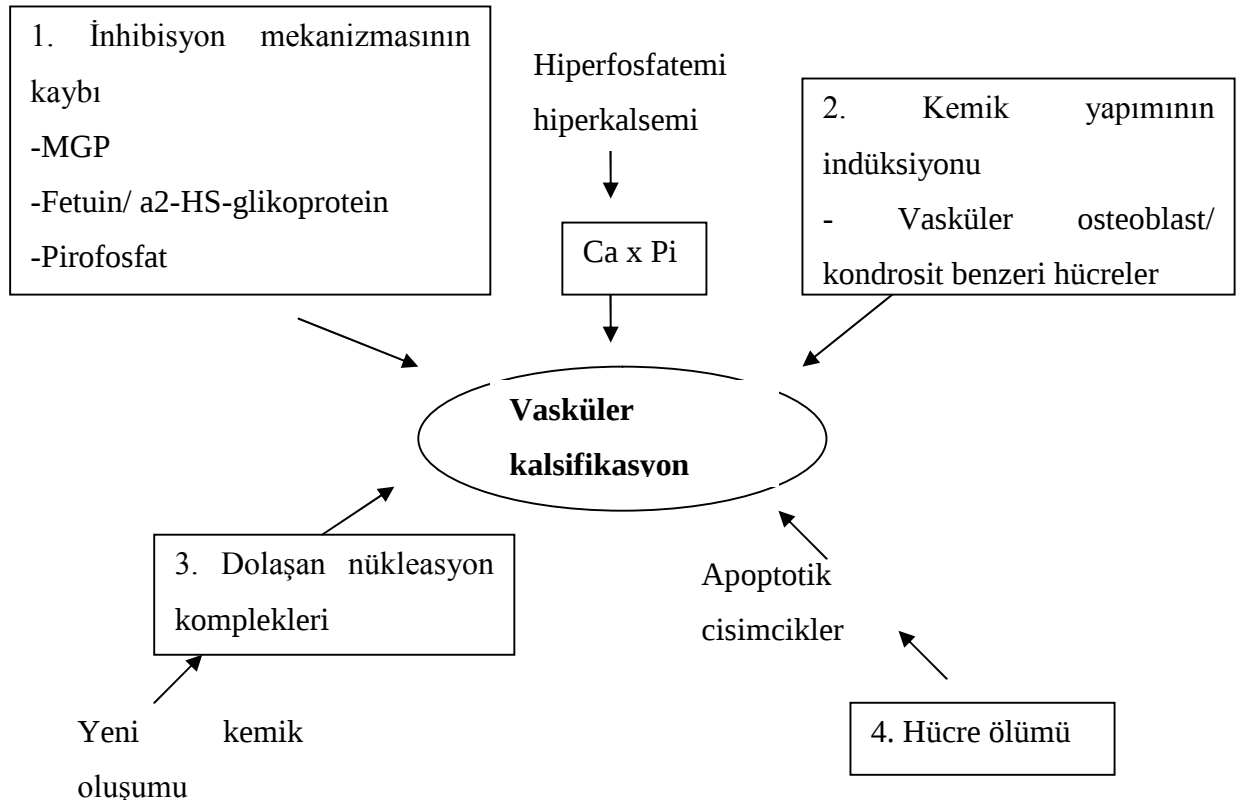
AKTİVATÖRLER

Fosfor, üremik toksinler,
vitamin D, okside LDL,
inflamasyon, AGE...



Şekil 2-2: Vasküler kalsifikasyon olumunda denge mekanizması

Güncel olarak vasküler kalsifikasyonun birbirine bağlı birçok özel mekanizmalarla aktif olarak düzenlendiği düşünülmektedir (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Vasküler kalsifikasyon teorisinin şematik gösterimi

Vasküler kalsifikasyon 150 yıldan beri bilinen ve aterosklerozun ya da yaşlanmanın sonucu olduğu düşünülen bir hadisedir. Gerçekte, vasküler kalsifikasyonun iki farklı paterni söz konusudur:

- 1) Aterosklerotik plak bölgesinde damar intimasında odaksal kalsifikasyon,
- 2) Vasküler ağaç boyunca yaygın damar orta tabakasını tutan kalsifikasyon.

Diyaliz hastalarında miyokard, kalp kapakları ve koroner arter kalsifikasyonu çok sık olarak görülmektedir. Arter media tabakasının diffüz kalsifikasyonu ateroskleroza sebep olmakta, vasküler kompliyansı azaltmaktadır. Bu da sistolik kan basıncında ve nabız basıncında artışa, sol ventrikül ön yükünün artışına, koroner perfüzyonda bozulmaya neden olmaktadır.

Yakın zaman önce Goodman ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışma, vasküler kalsifikasyonun diyaliz hastalarındaki ürkütücü boyutunu ortaya koydu. Bu araştırma 20-30 yaş arası genç diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonu sıklığının % 88 olduğunu ve yalnızca 2 yıl gibi kısa bir sürede kalsifikasyon skorunun ikiye katlandığını gösterdi (3).

Diyaliz hastalarında bir yılda akut miyokard enfarktüsü ya da hastaneye yatış gerektiren inme olasılığı %10' dur; bunun gerçekleştiği hastalarda 1 ve 5 yıllık ölüm olasılığı sırasıyla % 60 ve % 90' dır (4). Endikasyon dahilinde koroner anjiyografi yapılan hastalardan, böbrek yetmezliği olanlarda, olmayanlara göre 3 kat daha fazla kardiyovasküler mortalité olmasına karşın, ilginç olarak, daha az koroner arter lümen daralması saptanmaktadır (5). Öte yandan, bilgisayarlı tomografi ile üremiklerde üremik olmayanlara göre 3 ila 5 kat daha fazla koroner arter kalsifikasyonu saptanmaktadır. Otopsi serilerinde, üremik hastalarda aterosklerotik plak kalsifikasyonunun üremik olmayanlara göre belirgin şekilde daha fazla olduğu, dahası damar orta tabakasının kalsifikasyonunun sadece üremiklerde görüldüğü bildirilmektedir (6). Bu bulgular, diyaliz hastalarındaki yoğun koroner arter orta tabakası kalsifikasyonunun lümen daralması olmasa bile yol açtığı vasküler reaktivite kaybı dolayısıyla bu hastalardaki artmış ani ölümlerde ve kardiyovasküler mortalitede rol oynadığını düşündürmektedir. Genel popülasyonda koroner arter kalsifikasyonunun gelecekteki ana kardiyovasküler olaylar için önceden belirleyici olduğu bilinmektedir (7). Diyaliz hastalarında da, damar orta tabakasının kalsifikasyonu mortalitenin güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olarak belirlenmiştir

1950’li yıllardan bu yana Batı Dünyası’naki en önemli ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (55). Yapılan çalışmalar, önümüzdeki 50 yılda da bu durumun değişmeyeceğini düşündürmektedir. Yalnızca 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde 700000 kalp hastalıklarına bağlı ölüm gerçekleşmiştir – ki bu sayı o tarihten sonra da artma eğilimini sürdürmüştür -, her yıl 500000 insana balon anjioplasti yapılmaktadır. Daha da kötüsü yaklaşık her yıl 150000 ilk semptomu ani ölüm olan kardiyak vaka bildirilmektedir. Kadınlarda da kardiyak sebepli ölümler meme kanserine bağlı ölümlerden yaklaşık on kat fazladır. Ülkemizde de, tüm nedenli ölümlerin % 45’e varan kısmının kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56).

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. Çok sayıda uzun süreli epidemiyolojik çalışmalarla – örneğin Framingham Heart Study - kalp hastalığı açısından riskler belirlenmeye çalışılmıştır; klasik olarak yaş, erkek cinsiyet (ya da kadınlara özgün hormonlardan mahrum olmak), dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara, aile hikayesi varlığı hem semptomatik hem de anjiyografik olarak tespit edilebilen koroner arter hastalıklarının en önemli risk faktörleri olarak bilinir. Ancak, bu risk faktörlerinin çoklu varlığında bile, spesifikite ve sensitivite değişkendir, bu nedenle özellikle asemptomatik bireylerde hastalığın erken tanısı amacıyla yeni risk faktörleri tanımlanması yönünde çalışmalar devam etmektedir. Bugün, homosistein düzeyleri, fibrinojen, çeşitli lipoprotein subünitleri (özellikle lipoprotein A), C reaktif protein (CRP) ve diğer bazı biyokimyasal göstergelerin koroner arter hastalıklarının ve takip eden kardiyovasküler hastalıkların erken belirticileri olarak değeri konusunda pekçok araştırmacı çalışmaktadır.

Stress testi, koroner arter hastalığının ve sonrasında gelen kardiyak hastalıkların non invazif bir tespit yöntemi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Aterosklerotik risk faktörleri olan ve obstrüktif koroner arter lezyonları gelişmiş hastalarda son derece değerli olabilmekle beraber, ilerde gelişebilecek kardiyak hastalık riski tespitinde – sintigrafik ve ekokardiyografik tetkiklerle beraber kullanılsa bile – son derece düşük duyarlılığa sahiptir. Bunun sebebi, asemptomatik hasta grubunda çoğu zaman obstrüktif koroner arter hastalığının gelişmemiş olmasıdır. Daha da önemlisi, miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm gibi kardiyak hastalıkların mekanizması, stress testi veya koroner rezervin herhangi bir şekilde ölçüldüğü diğer tekniklerle önceden saptanabilmesini zorlaştırır, çünkü anjiyografik ve epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki, asemptomatik hastalarda miyokard infarktüsü ve

ani kardiyak ölüm ani plak rüptürü ve tromboz sonucu gelişir, ki bu hastaların çoğunda plak büyüklüğü koroner akımı engelleyecek kadar değildir, pozitif stress testi ve hatta anormal anjiyografik bulgular saptanamaz.

Bu nedenle, koroner plağı henüz obstrüksiyonun gelişmediği, doğal gelişiminin erken bir evresinde tespit etmeye yönelik teknikler üzerinde çalışmalara yönelik ilgi artmıştır. Koroner arter duvarında oluşan kalsifikasyon, koroner arteriosklerozun kesin ve erken bir göstergesidir (57-61), bu nedenle koroner arter kalsifikasyonunun miktarı ve dağılımının saptanması, ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riski açısından bilgi vericidir.

Koroner kalsifikasyon hastalarda erken yaşlarda (genelde ikinci dekatta) gelişmeye başlar. Kalsifikasyon, kemikteki benzer şekilde kalsiyum fosfat (hidroksiapatit) kristalleri şeklindedir. Kalsifikasyonun dejeneratif bir sürecin sonucu olarak geliştiğine yönelik inanç olayın aktif bir süreç olduğunun gösterilmesi ile değişmiş, kemik mineralizasyonuna benzer bir şekilde işlediği ve bir hasara sekonder olarak başladığı düşüncesi egemen olmaya başlamıştır. Ancak, yine de aterosklerotik plaklardaki kalsiyum birikiminin tam olarak anlaşıldığını söylemek güçtür.

Patologların kalbi incelemeye ilk başladığı günlerden beri kalsiyum birikimi ile hastalık ilişkisi farkedilmiş, x ışınlarının kullanıma girmesi ile kalsiyum birikimi bir hastalık göstergesi olarak incelenmeye başlanmıştır. Kalsiyumun direkt radyolojik yöntemlerle belirlenebilmesi ve 1950'li yıllardan sonra koroner arter hastalıklarının giderek artan bir mortalite nedeni olmaya başlaması, 20. yüzyılın büyük bölümünde koroner kalsifikasyonun radyolojik olarak gösterilmesi yönünde çok sayıda çalışmaya neden olmuştur. Koroner anjiyografi ve çeşitli non invazif yöntemlerin - sintigrafik testler gibi - yaygın kullanıma girmesi, iskemik bir alanın veya koroner stenozun varlığını göstermeyi kolaylaştırmış ve radyolojik ve flouroskopik yöntemlerle kalsiyum depozitlerini tespit etmeyi anlamsız hale getirmiş gibi görünmektedir. Özellikle, anjioplasti ile koroner daralmanın açılabilme imkanının da olması kalsifikasyonu tespit etmeye yönelik tetkiklerin sonu gibi görünmektedir. Ancak, bugün de yeni görüntüleme yöntemlerinin de yardımı ile bu yöndeki araştırmalar devam etmektedir. Bunun birini nedeni, herşeyden önce kalsiyumun hasta arterin bir göstergesi olmasıdır, hem de henüz stenoz gelişmemiş, koroner rezervde diğer değerlendirme yöntemleri ile saptanabilir belirgin bir anormalliğin olmadığı kişilerde de saptanabilir bir gösterge. Bu hasta grubunda ilerleyen dönemde ciddi kardiyak hastalıkların ortaya çıkabileceği kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların bugün dünya çapında en önemli ölüm nedeni olduğu gözönüne alınırsa asemptomatik hastaların tespitinin önemi daha iyi

anlaşılır. İkincisi, günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde yaşanan gelişmedir. Elektron demeti tomografi (EDT)'sinin geliştirilmesi ile koroner arterlerdeki kalsifikasyonun miktarını belirlemek mümkün hale gelmiştir. Helikal ve spiral BT ile – özellikle ikili, hatta dördümlü dedektör array'lerin eklenmesi ile – görüntü kalitesi ve ölçüm hassasiyeti de iyice artmıştır. Bu cihazlar, hızlı ve tamamen non invazif olarak şüpheli kişinin değerlendirilebilmesini sağlar, kullanımı sınırlandıran en önemli sorun maliyettir.

Diyaliz hastalarındaki vasküler kalsifikasyon yaş, diyaliz süresi, yüksek kalsiyum-fosfat çarpanı, paratiroidektomi, kalsiyumlu fosfat bağlayıcı kullanımı, hiperlipidemi ve enflamasyonla ilişkili bulunmuştur (10). Pozitif kalsiyum ve fosfat dengesi vasküler kalsifikasyonla sıkı bir ilişki göstermektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, vasküler kalsifikasyonun başlangıçta sanıldığı kadar aksine, pasif değil, aktif bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu süreçte, vasküler düz kas hücreleri osteoblast benzeri hücelere farklılaşmakta ve osteopontin, osteokalsin, kemik matriks protein-2 gibi bazı kemik matriks proteinlerini sentez etmektedirler. *In vitro* olarak, yüksek fosfat düzeyi ile vasküler düz kas hücrelerinde osteopontin ekspresyonu ve kalsifikasyon artmaktadır; üremik hastalardan alınan serum kontrol serumlara göre osteopontin sentezi ve kalsifikasyonu belirgin olarak arttırmaktadır. Kalsifikasyon ile aslında bir kemik matriks proteini olan osteopontinin artmış sentezi arasında paralellik bulunmaktadır. Son derece ilginç ve önemli bir nokta, vasküler kalsifikasyonun diyaliz hastalarında sık ve yaygın olarak görülmesine karşın, çoğu seride hastaların ortalama %17' sinde (%0-50) vasküler kalsifikasyonun hiç saptanmıyor oluşudur; dahası bu hastalarda süreç içinde de kalsifikasyon gelişmemektedir. Bu nedenle, bu hasta gruplarında kalsifikasyon skoru veren bütün serilerde çok büyük standart sapmalar vardır; örneğin 39 hastalık bir seride ortalama skor 1157 ± 1996 dur. Bir diğer çalışmada, 30 hemodiyaliz hastasında kalsifikasyon skoru 0 ile 9941 arasına değişmektedir; ilginç olarak 15 ay ara ile yapılan ikinci incelemede başlangıçta kalsifikasyon az ya da minimat olanlarda ilerleme de pek olmamıştır. Hastalar arası bu derin farklılıkların bazı genetik nedenleri olması olasıdır; hastalarda kalsifikasyonu hızlandıran ya da engelleyen bazı faktörler söz konusu olmalıdır.

2.4.3. Kalsifikasyon Aktivatörleri:

Üremik kalsifikasyonun oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, uzun yıllardır hakim olan görüş, plazmada süpersatüre olmuş serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile yüksek kalsiyum fosfor çarapımının yumuşak dokularda ve damarlarda pasif olarak kalsifikasyona sebep olduğu yönündeydi. Son gözlemler ise kalsifikasyon oluşumunun sadece bu iyonların basit bir çökmesi ile değil aynı zamanda mineral birikiminin yüksek düzeyde bozulmuş regülasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (62-64). Bu kalsifiye arteriyel lezyonlar içinde, kemik ve mineral metabolizmasıyla ilişkili çeşitli proteinler (osteopontin, alkalen fosfataz, bone sialoprotein, tip 1 kollajen, bone morphogenetik protein-2a gibi) bulunurlar (63, 65, 66). Üremik serumda, hiperfosfateminin kalsifikasyon yapıcı etkisini gözlemek amacıyla Chen ve ark. yapılan bir deneyde, üremik serum ve α -gliserofosfat (bir fosfat vericisi) ile havuzlanmış sığır vasküler düz kas hücrelerinde alkali fosfataz aktivitesinin ve osteopontin ekspresyonunun indüklediği gösterilmiştir (67), hiperfosfateminin benzer etkileri insan düz kas hücrelerin de gözlenmiştir (68). Ancak, üremik hastalarda görülen vasküler kalsifikasyonlar, yalnızca hiperfosfatemi ile ilişkili değildir, bugüne kadar damar duvarı ve diğer yumuşak dokularda intraselüler gen ekspresyonunu, osteoblastik transformasyonu, bazı kemik matriks proteinlerinin ekspresyonunu indüklemeye kabiliyeti olan birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerden bazıları şunlardır; okside LDL kolesterol (69), TNF- α (70), kalsitriol (71, 72), kollagen I (73), TGF-1 α (74), 25-hidroksikolesterol (74) ve AGEs (76). Bu faktörlerin hepsi vasküler düz kas hücrelerinde osteogenik transformasyonu sitümüle edebilir. Vasküler duvarda hücre ölümü ve apoptozis kalsiyum ve fosfora karşı hücre permeabilitesini arttırarak kalsifikasyonu başlatabilir ve distrofik kalsifikasyon oluşmasını kolaylaştırabilir (65, 78). Bahsedilen tüm bu etkenlerin yanısıra hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi ve sistemik renin-angiotensin sisteminin upregülasyonu sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar, düz kas hücre proliferasyonuna, medial hiperplaziye, artmış damar duvar stresine ve en son olarak osteoblast benzeri hücrelerin damar duvarında birikmesine neden olabilir (79).

2.4.4. Kalsifikasyon İnhibitörleri:

Son zamanlarda bazı kalsifikasyon inhibitörlerinin varlığı ve rolü anlaşılmaya başlamıştır. Normal popülasyonda yumuşak doku kalsifikasyonunu engelleyen çeşitli inhibitör maddeler vardır, bunlar ‘vasküler kalsifikasyonun doğal inhibitörleri’ olarak bilinirler ve en önemlileri fetuin, matriks Gla protein (MGP), osteoprotegerin ve osteopontin’dir (62, 65, 79).

2.4.4.1. Fetuin:

Fetuin-A adlı protein bunlar içinde en çok bilinenidir. Fetuin-A, vaskülerdüz kas hücresi veziküllerinde ve aynı zamanda dolaşımda da bulunan güçlü bir yumuşak doku kalsifikasyon inhibitörüdür. α -2 Heremans-Schmid glikoproteini olarak da bilinen fetuin-A hidroksiapatit yapılarına bağlanarak kalsifikasyonu inhibe eden ve çoğunlukla karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir (83). Fetuin-A, aynı zamanda bir negatif akut faz reaktanıdır (84), düzeyleri akut inflamatuvar bir olay esnasında - serum albuminindeki azalmayla korele bir şekilde - belirgin olarak azalır. Düşüklüğü, aynı zamanda artmış CRP değeri ile birlikte, genel mortalitedeki artışla birliktedir (85). Diyaliz hastalarında serum fetuin-A düzeyleri normal popülasyona göre oldukça düşük bulunur (83, 85, 86). Diabetik nefropatili hastalarda yapılan çalışmalar da serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyonu arasında güçlü ve pozitif bir korelasyon varlığını göstermektedir (87). Vasküler kalsifikasyon ve serum fetuin-A düzeyleri arasındaki bu ilişki, daha ileri araştırmalarla değerlendirilmelidir. Genetik olarak fetuin-A eksikliği yaratılan deney hayvanlarında ağır ve yaygın iskelet dışı kalsifikasyonlar görülmektedir. Fetuin-A'nın kalsiyum-fosfat kompleksine bağlanıp atılımını arttırdığı, bir tür tampon gibi çalıştığı düşünülmektedir. Diyaliz hastalarında fetuin-A düzeyi kontrollere göre daha düşüktür; düşük fetuin-A düzeyi ile yüksek C-reaktif protein, artmış kardiyovasküler ve total mortalite arasında ilişki vardır; fetuin-A düzeyi düşük, diyaliz süresi uzun hastaların serumlarının *in vitro* vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunu önleme kapasitesi daha az bulunmuştur.

2.4.4.2. Matriks Gla Protein:

Matriks gla protein (MPG) de, vasküler düz kas hücresi veziküllerinde ve serumda bulunur. Vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunun güçlü bir inhibitörü olup, bu hücrelerin farklılaşmasını ve mineral birikimini düzenler. Kondrositler ve vasküler düz kas hücrelerinden salgılanır (88). Vasküler düz kas hücre kültürlerinin matriks gla protein inhibitörü olan warfarin ile inkübasyonu sonrası kalsifikasyon artışı gözlenir. Serum matriks gla protein düzeyi ve kalsifikasyon arasındaki ilişki ise henüz ortaya konmamıştır. MPG aynı zamanda kemik morfojenik protein-2 aktivitesini ve promineralizasyon faktörünü inhibe ederek osteogenik farklılaşmayı azaltır (89). Warfarin kullanımı MPG'nin alfa-karboksilasyonunu inhibe ettiği için diyalize devam eden hastalarda kalsifik üremik arteriyolopati için risk faktörü olarak tanımlanır (90). MPG eksikliği olan farelerde dramatik vasküler kalsifikasyonlar, osteopeni, fraktürler, kıkırdak kalsifikasyonları gelişir ve doğumu takiben yaklaşık 8 hafta içinde aortik rüptürden dolayı ölürlür (88). Nonüremik hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda koroner arter kalsiyum skoru, serum MGP düzeyiyle korele bulunmuştur (90), ancak üremik hastalarda bu konuda net yorum yapabilecek yeterli çalışma mevcut değildir.

2.4.4.3. Osteoprotegerin:

Vasküler kalsifikasyonda rolü olduğu düşünülen osteoprotegerinin de rolü net değildir. In vitro koşullarda "serum" vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Serum yokluğunda, yüksek kalsiyum ve fosfat içeren besi yerinde inkübe edilen vasküler düz kas hücrelerinde 24-48 saatte ciddi kalsifikasyon meydana gelmektedir. Ortama %5 insan serumu eklendiğinde ise, kalsifikasyon oluşması için 10-14 gün inkübasyon gerekmektedir. Serumun kalsifikasyonu önleme potansiyeli hastalarda, kontrole göre belirgin olarak daha düşüktür. Osteoprotegerin, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu inhibe ederek kemik kitlesinin regülasyonunda fizyolojik rol oynar. Osteoblastlarda üretilir, TNF ailesinden inhibitör bir proteindir. Osteoprotegerin noksanlığı olan farelerde total kemik dansitesinde azalma, kranyumun parietal kemiklerinde belirgin incelme, artmış fraktür sıklığı, aorta ve renal arterlerde kalsifikasyon gözlenmiştir (91). Bu bulgular hem koroner

kalsifikasyon, hem de osteoklastogenezisde osteoprotegerinin önemi olduğunu düşündürmektedir.

2.4.4.4. Osteopontin:

Osteopontin ise normalde kemik ve dişte bulunan asidik bir fosfoproteindir ve vasküler kalsifikasyonun güçlü bir inhibitörüdür. Etkisini osteoklast fonksiyonunu $\alpha\beta 3$ integrin aracılığıyla indüklemesi ve kristal yüzeylere bağlanarak hidroksiapatit büyümesini direkt inhibe etmesiyle gösterir (92). Osteopontin bir başka etkisi de monositik hücrelerde karbonik anhidraz II'nin ekspresyonunu artırarak ekstraselüler ortamın asidifikasyonunu arttırmasıdır (92). İnsan ve farelerde karbonik anhidraz eksikliğinin yumuşak doku kalsifikasyonuna ve osteopetrozise neden olduğu gösterilmiştir (93). Sonuç olarak, osteopontin vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonunu direkt ve indirekt yollarla inhibe eden bir kalsifikasyon inhibitörü olarak tedavi potansiyeli açısından araştırılmaktadır.

2.4.4.5. Paratiroid Hormon Related Peptit:

Paratiroid hormon related peptit (PTHrP) paratiroid hormonuna (PTH) benzer yapıda, PTH reseptörünü aktive ederek hiperkalsemiye neden olabilen bir proteindir. Üremik hastalarda miktarı artmıştır, bunun sıvı yüklenmesi ve hipertansiyonun neden olduğu damar duvarındaki mekanik gerginliğe cevaben olduğu düşünülmektedir (94). PTHrP ekspresyonu kalsifiye hücre kültürlerinde kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ve alkalin fosfatazin down-regülasyonu ile ilişkilidir, böylelikle kalsifikasyonu azaltır (95). Kalsitriol (1,25 OH₂ Vitamin D₃) direkt olarak PTHrP ekspresyonunu inhibe eder ve sıgır vasküler düz kas hücrelerinde vasküler kalsifikasyonu kolaylaştırır (96).

Mutant farelerde α -glukosidaz ve karbonik anhidraz II kodlayan bazı genlerin eksikliği vasküler kalsifikasyon ve osteoporozis ile ilişkilidir (97). Bu konularda altta yatan mekanizmaların çoğu hala açık değildir. Ümit edilir ki yukarda tanımlanan faktörlerin bazılarının manipülasyonu, vasküler kalsifikasyondan korunmayı amaçlayan yeni terapötik stratejilere yol açacaktır.

2.4.5. Vasküler Kalsifikasyon Risk Faktörleri:

SDBY hastalarında, dolaşımda yüksek düzeyde bulunan iyonize kalsiyumun çökmesi, mikroinflamasyon, artmış oksidatif stres ve kalsifikasyon inhibitörlerinin eksikliği kalsifikasyon riskinde artışa neden olmaktadır (98) (Tablo 2-4).

Tablo 2-2: Üremik hastalarda vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri

Modifiye edilebilir risk faktörleri	Modifiye edilemeyen risk faktörleri
Serum fosfat düzeyi	Artmış yaş
Serum kalsiyum düzeyi	Diyaliz süresi
Ca x P Cinsiyet	İrk ?,
Hiperparatiroidizm	Genetik?
Vitamin D kullanımı	
Oral kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıları	
Dislipidemi	
İnflamasyon	
Hipertansiyon	
Diğerleri: Oksidatif stres, warfarin, homosistein, leptin, artmış demir yükü	

Özellikle serum fosfor, kalsiyum düzeyleri ile kalsiyum-fosfor çarpımı ve bu değerlerdeki anormallikleri kontrol etmek için kullanılan kimi tedavilerin bu hasta grubunda vasküler kalsifikasyonların gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak kimi çalışmalarda bu değerler ile vasküler kalsifikasyonlar arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilirken (99-101) bazı diğer çalışmalarda ise bu ilişki konfirme edilememiştir (102, 103). Yıldız ve ark. tarafından fakültemizde yapılan çalışmada ise koroner arter kalsifikasyon gelişimi ile serum fosfor düzeyi, diyaliz süresi, yaş ve ateroskleroz şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir (104). Amerikan Böbrek Veri Sistemi (USRDS) yüksek serum fosfor konsantrasyonu ($>6.5\text{mg/dl}$; relatif risk 1.72) ve yüksek kalsiyum fosfor çarpımı değerinin ($>72\text{ mg}^2/\text{dl}^2$, relatif risk 1.34) diyaliz hastalarında mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (105), ancak PTH ve kalsiyum düzeyleri bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte hiperkalsemin, n direk çökelmeye yol açarak kalsifikasyon oluşumunu kolaylaştırdığı (106) ve sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi

sürecinde oluşan hiperkalsemik episodların arteriyel kalsifikasyon gelişmesinde önemli olduğu çeşitli çalışmalar (107, 108) ile gösterilmiştir. Yine fizyolojik dozların üzerinde kalsiyum içeren bileşiklerin yaygın olarak kullanılmasının hiperkalsemik episodların önemli bir nedeni ve bu ilaçların oral kümülatif dozlarıyla diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonlar gelişmesi arasında ilişki olduğu konusunda artan kanıtlar vardır (102, 107, 109). Üremik hastalarda hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan pek çok komplikasyonda direkt ve dolaylı olarak rolü olduğu düşünülen ve aynı zamanda bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilen PTH'nın artmış seviyeleriyle vasküler kalsifikasyonlar arasında net bir ilişki de henüz gösterilememiştir (110). Aksine, düşük PTH seviyeleri yüksek arteriyel kalsiyum skorları, düşük kemik döngüsü ve adinamik kemik hastalığıyla ilişkili olarak bulunmuştur (111). Bu durumun PTH supresyonu için kullanılan vitamin D analoglarının ve kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıların çok yoğun kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (107, 111, 112).

Sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde - hiperkalsemi, hiperfosfatemisi ve artmış kalsiyum fosfor çarpımına yol açması gibi - yan etkilerine rağmen çok sık olarak kullanılan aktif vitamin D türevlerinin de kalsifikasyonları hızlandırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (114-115).

Yaş ve diyaliz süresi, kalsifikasyon ve kardiyovasküler olay riski için bağımsız, ve kontrol edilemeyen önemli risk faktörleridir (116-118). Diyaliz hastalarında, artan yaşla kalsifikasyon da gittikçe arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu demek değildir ki, vasküler kalsifikasyon sadece yaşlı hastaların sorunudur, genç erişkin diyaliz hastalarında da koroner kalsifikasyon ve buna bağlı komplikasyonlar sıklıkla görülür.

Kan lipidlerinin de kalsifikasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Dislipidemi (yüksek total kolesterol, yüksek LDL, düşük HDL, yüksek trigliserit düzeyi) kimi çalışmalarda kalsiyum skorunda artış ile ilişkili bulunurken (119, 120), diğer bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (90, 99). Ancak, lipid düzeyleri ile kalsifikasyonlar arasında güçlü bir ilişkinin gösterilememiş olması bu hasta grubunda dislipideminin önemini yadsımayı gerektirmez. Ek olarak, okside lipidler alkalen fosfataz aktivitesinde artışa sebep olur ve kalsifiye vasküler hücrelerde kalsifikasyonun geniş alanlara dağılmasını indükler. Ancak aynı zamanda kemik hücrelerinde mineralizasyonu da inhibe ederler (121).

Diabetik hastalarda vasküler kalsifikasyonun önemli bir göstergesi de HbA1c düzeyidir. Ishimura ve ark. HbA1c'deki %1'lik artışın kalsifikasyon riskinde yaklaşık 2.1 kat artışa sebep olduğunu göstermişlerdir (122).

Kan basıncı değışiklikleri ile vasküler kalsifikasyonlar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (123,124). Artmış sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, azalmış diastolik kan basıncının sıklıkla arteryal kalsifikasyonlarla birlikte olduğu, hipertansiyonun ateroskleroz ve intimal kalsifikasyonlarda beraber görüldüğü bilinen bir gerçektir (123), ancak medial duvar kalsifikasyonları ve kan basıncı arasındaki ilişki net değildir, daha çok kan basıncının artması medial kalsifikasyonun sonucu gibi gözükmemektedir (62).

Üremide, vasküler kalsifikasyonların gelişmesinde suçlanan diğer faktörler arasında artmış inflamatuvar mediatörler (IL-1, IL-6, TNF, CRP gibi), reaktif oksijen ürünleri (süperperoksit ve hidrojen peroksit gibi), artmış oksidatif stres (81), warfarin tedavisi (80), artmış plazma homosistein (75, 113) ve leptin düzeyleri (121), aşırı demir birikimi (82) yer alır. Diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonların oluşum mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi ve korunma yöntemleri geliştirebilmek için bu faktörler konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.6. Vasküler Kalsifikasyon Tanı

Günümüzde Elektro elektron demeti tomografisi (EDT), Spiral BT gibi sensitiv yöntemler kullanılarak koroner damar kalsiyum içeriği ölçüle bilmekte ve aterosklerotik plak yükü hakkında sağlıklı bilgi alınabilmektedir. Standart referans olarak koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında EDT'nin koroner arter hastalığının tespitindeki sensitivitesi %93, spesifisitesi %73'tür. 1980'lerin sonlarından itibaren BT alanında yaşanan gelişmeler, özellikle spiral BT ve yüksek hızla görüntü alabilen EDT'nin geliştirilmesi ile ortaya çıkan multislice BT teknolojileri koroner arterlerdeki kalsifikasyonun değerlendirilebilir olmasını sağladı. Yeni cihazların görüntü alma hızı eskilerine oranla çok artmıştı, bu sayede kalbin hareketini koroner arterlerdeki kalsifikasyonu ölçülebilir düzeylerde görüntüleyebilecek kadar durdurabilmek mümkün oldu.

Eski BT cihazlarında hızı sınırlayan en önemli faktör, tüpün hastanın etrafında dönmesinin gerekmesiydi. EDT'de ise hareketli parçalar yoktur. Üretilen bir elektron demeti, çeşitli elektromıknatıslarla odaklanır, elektron demeti hastanın altındaki dört tungsten hedefinden birine yöneltir. Sonuçta, yelpaze şeklindeki X ışınları hastanın vücudundan geçerek, hastanın üzerinde 210° açıyla yerleştirilmiş, 3000'den fazla dedektör tarafından toplanır.

EDT ile 100 milisaniyelik bir süre içinde 40-60 adet 1.5 – 3 mm’lik kesitler almak mümkündür. Bütün işlem hastanın yalnızca bir nefes tutma süresinde yapılır. Genel olarak, tetkik öncesi herhangi bir hazırlık aşaması gerekmez, kontrast madde kullanılmaz. Hastanın 15-30 sn.lik bir süre için nefesini tutması yeterlidir. Son dönemde – özellikle ultra hızlı spiral BT’nin geliştirilmesi ile – dikkatler bu alana kaymaya başlamıştır.

Koroner arterlereki kalsifikasyon miktarı hesaplanırken, kullanılan en yaygın skorlama yöntemi, Agatston Skorlaması’dır. Bu skorlamaya göre birbirine komşu 2-3 pikselde, 1 mm²’den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 Hounsfield ünitesinden (HU) fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak kabul edilir (77). Her kalsifiye lezyon için kalsifikasyon skoru, lezyon, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması ile hesaplanır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru; 130-199 HU için 1, 200-299 için 2, 300-399 için 3 ve ≥ 400 için 4 olarak değerlendirilir.

Kalsiyum skorunda yükseklik, muhtemel anjiyografik obstrüktif koroner arter hastalığının göstergesidir. Rumberger ve ark.nın çalışmasında, kalsiyum skorunun, 371’in üzerinde hesaplandığı hastalarda, % 70’in üzerinde lüminal darlığı olanların tespitinde % 90 spesifite gösterdiği gösterilmiştir. Spesifite yaşla azalırken, kalsifiye olan damarların sayısı arttıkça – ya da kalsiyum skoru arttıkça – artar.

Koroner kalsifikasyon prognozla doğrudan bağlantılıdır. İleride yaşanabilecek veya tekrarlaması muhtemel kardiyak olayların tespitinde aterosklerozun büyüklüğü (ya da kalsiyum skoru) en önemli göstergedir. Agatston ve ark.nın çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan hasta grubunda ortalama kalsiyum skoru 399 iken, kontrol grubunda 76 olarak tespit edilmiştir.

Bugün için, pekçok çalışmada gösterilmiştir ki, hastada klasik risk faktörlerinin değerlendirilmesi gelecekte karşılaşılabilecek kardiyak olaylar hakkında yeterince bilgi vermez, kalsiyum skoru bu konuda klinisyenler için yeni bir bakış açısı sağlayabilecek gibi görünmektedir. Özellikle, Framingham risk kriterleri gibi klasik belirlenmiş risk faktörleri ile EDT ile tespit edilmiş koroner kalsifikasyon derecesinin beraber değerlendirilmesi şu an için en iyi yöntem gibi görünmektedir.

Tablo 2-3: EDT ile saptanan kalsiyum skoru ile anjiyografik olarak saptanan stenoz derecesi arasındaki ilişki olasılığı (% 90 spesifite ile)

Anjiyografik stenoz %'si	EDT ile saptanan kalsiyum skoru
> 20	27-88
> 30	89-127
> 40	128-166
> 50	167-370
> 70	> 371

Hemodiyaliz hastalarında, en başta gelen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu ölümlerin önlenmesi için, riski yüksek hastaların tespit edilmesi ve belirlenen hastaların tedavilerinin bu yönde yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. Ancak, günümüzde klasik risk parametrelerinin kullanılması bu konuda yetersiz kalmakta ve yeni bakış açılarını zorunlu kılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza en az altı ay hemodiyaliz uygulanmış 108 adet SDBY hastası dahil edilmiştir. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulundan gerekli izin alınmıştır. Çalışma öncesinde hastalar aydınlatılmış onam formunu okumuş ve imzalamışlardır.

Çalışmaya alınan 108 hastanın 49 tanesi erkek, 59 tanesi kadındı. Ortalama yaş 46 ± 12.56 (maksimum 75, minimum 19) olarak hesaplandı. Son Dönem Böbrek Yetmezliği'ne yol açan etyolojik sebeplere bakıldığında, 10 hastada amiloidoz, 11 hastada diyabet, 16 hastada kronik glomerulonefritler, 12 hastada kronik pyelonerit, 3 hastada herediter nefrit, 5 hastada üriner sistemin yapısal anomalilerine bağlı problemler, 7 hastada primer nefroskleroz, 1 hastada polikistik böbrek hastalığı ve 7 hastada da diğer diğer belirlenmiş etyolojik sebepler vardı. 37 hastada ise primer hastalık belirlenememişti.

Çalışmaya alınan hastalar, bikarbonatlı diyalizatla gerçekleştirilen, standart antikoagülasyon için kovansiyonel veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilen ve haftada iki veya üç kez, dört saat işleme giren kronik hemodiyaliz hastalarıydı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, primer hastalıkları, diyaliz süreleri, rutin biyokimyasal değerleri kaydedildi. Hastaların kan basıncı ölçümleri diyaliz seansı öncesinde supin pozisyonda 10 dakika istirahat sonrası yapıldı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

3.1. Koroner Arter Kalsiyum Skorlaması Ölçümü ve Hesaplanması:

Koroner arter kalsiyum skorlaması ise 16-MDCT scanner (Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. İnceleme sırasında kalp kraniyokaudal yönde, karinadan apekse kadar taranmıştır. İşlem esnasında 120 Kv'lık tüp voltajı, 133 mAs'lik efektif tüp akım zamanı çarpımı, 12x0.75 mm'lik bir kollimasyon, rotasyon başına 2.8 mm masa desteği ve 420 ms'lik tüp rotasyon zamanı elde edilmiştir. Her hastada, mediyum düz kıvrımlı kermelde (B35f) ve 512x512'lik rekonstrüksiyon matriksinde

%60'lık R-R rekonstrüksiyonu hazırlanmıştır. Daha sonra rekonstrükte edilen bütün görüntüler kalsiyum skrolama maksadıyla (Syngo Calcium Scoring CT, Siemens, Almanya) dış ortama aktarılmıştır (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya). Koroner kalsiyum skrolama Agatston ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde 130 HU'luk bir eşik göz önüne alınarak hesaplanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların saptanmasında One Way ANOVA veya Student T-testi kullanılmıştır. Korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman ve Pearson testinden yararlanılmıştır. Değerlendirme esnasında anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (13.0, SPSS Company, Illinois, USA) istatistik programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal değerleri

Çalışmaya katılan hastaların genel demografik özellikleri Tablo 4-1’de, kardiyovasküler parametreler ve klinik özellikler açısından dağılımı tablo 4-2 ve 4-3’te, serum biyokimyasal değerleri Tablo 4-4’de özetlenmiştir.

Tablo 4-1: Hastaların genel demografik özellikleri.

Genel Özellikler	
Toplam hasta sayısı (n)	108
Cinsiyet (n)	59 kadın, 49 erkek
Yaş (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	46 $\pm$ 12.56 (19 – 75)
Primer Hastalık	
Amiloidoz (n)	10 (% 9.2)
Diyabet (n)	11 (% 10.1)
Kronik Glomerülo nefrit (n)	16 (% 14.8)
Kronik Piyelonefrit (n)	12 (% 11.1)
Hereditör Nefrit (n)	3 (% 2.7)
Primer Nefroskleroz (n)	7 (% 6.4)
Reflü Nefropatisi (n)	5 (% 4.6)
Polikistik Hastalık (n)	1 (% 0.9)
Diğer (n)	6 (% 5.5)
Bilinmeyen (n)	37 (% 34.2)

Tablo 4-2: Hastaların klinik ve ilaç kullanımı özelliklerine göre dağılımı.

LV hipertrofisi (n)	86 (%79.6)
Akut MI (n)	4 (%4.3)
İskemik Kalp Hast. (n)	18 (%19.4)
KKY (n)	7 (%7.4)
Diyaliz Hipotansiyonu (n)	52 (%48.6)
EPO kullanımı (n)	70 (%64.8)
Arteriyel tansiyon	
Hipertansif (n)	44 (%40.7)
Normotansif (n)	47 (%43.5)
Hipotansif (n)	17 (%15.7)
Antihipertansif kullanımı	
Genel (n)	45 (%41.7)
Beta Bloker (n)	6 (%5.6)
ACE İnhibitörü (n)	15 (%13.9)
Kalsiyum Kanal Blokeri (n)	24 (%22.2)

Tablo 4-3: Hastaların kardiyovasküler parametrelere göre dağılımı.

	Ortalama $\pm$ SD (min – mak)
LV kitlesi	168.00 $\pm$ 58.96 (66- 372)
KAKS	660.00 $\pm$ 1276.20 (0 – 5644.1)
Plak Skoru	1.44 $\pm$ 2.29 (0 – 11)
Sistolik KB (mmHg)*	130.00 $\pm$ 23.50 (80 – 200)
Diastolik KB (mmHg)*	83.00 $\pm$ 13.66 (50 -140)
Ortalama KB (mmHg)*	99.00 $\pm$ 15.94 (60 – 147)

*Kan basıncı değerleri diyaliz öncesi alınmıştır.

KB: Kan Basıncı, KAKS: Koroner Arter Kalsifikasyon Skoru, LV: Sol Ventrikül.

Tablo 4-4: Hastaların genel biyokimyasal ve hemogram değerleri.

	Ortalama $\pm$ SD (mak – min)
Glukoz (mg/dl)	82.86 $\pm$ 32.47 (309 – 52)
BUN (mgdl)	67.40 $\pm$ 16.17 (125 – 34)
Kreatinin (mg/dl)	10.08 $\pm$ 2.60 (17.50 – 3.90)
Na (mEq/L)	139.00 $\pm$ 3.56 (149 -130)
K (mEq/L)	5.54 $\pm$ 0.70 (7.30 – 4.10)
Cl (mEq/L)	99.00 $\pm$ 4.11 (107 – 91)
Ca (mg/dl)	9.14 $\pm$ 0.90 (11.20 – 7.00)
P (mg/dl)	6.36 $\pm$ 2.00 (12.00 - 2.40)
ALP (U/L)	318.00 $\pm$ 340.57 (1251 – 84)
AST (U/L)	21.61 $\pm$ 16.40 (122 – 6)
ALT (U/L)	32.32 $\pm$ 36.12 (254 – 7)
Trigliserit (mg/dl)	170.00 $\pm$ 87.82 (562 – 48)
Kolesterol (mg/dl)	167.00 $\pm$ 46.44 (278 – 68)
HDL (mg/dl)	37.50 $\pm$ 11.01 (77 – 17)
LDL (mg/dl)	92.49 $\pm$ 36.12 (179 – 27)
VLDL (mg/dl)	37.59 $\pm$ 19.88 (110 – 7)
T. protein (g/dl)	7.27 $\pm$ 0.62 (9.20 – 5.10)
Albümin (g/dl)	4.07 $\pm$ 0.40 (5.00 – 2.20)
Mg (mg/dl)	1.39 $\pm$ 0.30 (2.14 – 0.33)
Hb A1c (%)	5.6 $\pm$ 0.97 (11.00 – 4.20)
Sedimentasyon (mm/h)	43.45 $\pm$ 26.95 (108 – 2)
CRP (mg/L)	1.16 $\pm$ 1.45 (10.85 – 0.37)
Homosistein (μ mol/L)	15.07 $\pm$ 8.27 (35.60 – 2.40)
Ferritin (ng/ml)	1021.00 $\pm$ 572.94 (2380 – 12.40)
İnsülin (μ U/mL)	11.33 $\pm$ 12.48 (86.80 – 0.10)
C-peptid (ng/ml)	11.75 $\pm$ 5.08 (20.00 – 0.10)
Lökosit (hücre/mm ³)	7309.00 $\pm$ 3013.51 (22000 – 7800)
Hb (g/dl)	11.28 $\pm$ 1.86 (16.00 – 5.60)
Hct (%)	35.29 $\pm$ 5.79 (50.00 – 18.6)
MCV (fL)	95.83 $\pm$ 6.47 (112.00 – 82.00)

SD: Standart sapma, mak: maksimum değer, min: minimum değer.

4.2. Hastaların mortalite ve koroner arter kalsifikasyon değerleri

Çalışmamıza katılan 108 hasta yaş, cinsiyet, çeşitli biyokimyasal parametreler, klinik özellikleri ve kardiyovasküler bulguları yönünden karşılaştırıldı. Hastaların ortalama koroner arter kalsifikasyon skoru değeri 506.65 ± 1223.58 olarak bulundu Hastalar KAKS 50'den küçük (Grup 1) ve KAKS 50'den büyük (Grup 2) olarak gruplandırılarak bu gruplar yaş, cinsiyet, çeşitli demografik, biyokimyasal, klinik özellikler ve kardiyovasküler bulgular yönünden karşılaştırıldı. Sonuçta, KAKS ile sol ventrikül kitle indeksi (p: 0.008), hasta yaşı (p: 0.000), diyaliz öncesi ölçülen diastolik kan basıncı (p: 0.022) ve ortalama kan basıncı (p: 0.040), hastaların kan üre azotu (BUN) (p: 0.036) ve P (p: 0.002) düzeyleri, iskemik kalp hastalığı sıklığı (p: 0.011) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Hastaların kg cinsinden ağırlığı, BUN ve Ca değerleri ile diyaliz işlemi öncesi ölçülen sistolik kan basıncı, eritropoetin kullanımı, akut miyokard infarktüsü geçirme hikayesi arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu. Diğer demografik ve biyokimyasal değerler ile klinik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4-5, 4-6). KAKS ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 4-1).

Hasta grubunun sağkalım açısından değerlendirilmesinde (tablo 4-7 ve 4-8), sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak VLDL (p:0,029), yaş (p: 0.047), hematokrit (p: 0.042) değerleri ile KAKS (p: 0.006) ve eritropoetin kullanımı (p: 0.008) belirlendi.

Tablo 4-5: Hastaların KAKS ile bazı demografik ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması.

	KAKS < 50 ms	KAKS > 50 ms	P
LVMI	151 ± 47.86	185 ± 60.64	0.008
Boy (cm)	165.34 ± 7.66	163.90 ± 8.53	0.436
Kilo (kg)	57.36 ± 9.02	61.69 ± 12.04	0.077
Yaş (yıl)	38.97 ± 10.92	50.80 ± 9.92	0.000
Sistolik KB	134.13 ± 23.67	126.42 ± 23.00	0.138
Diastolik KB	87.63 ± 14.75	79.38 ± 12.52	0.022
Ortalama KB	102.47 ± 16.09	95.55 ± 15.68	0.040
Glikoz (mg/dl)	84.32 ± 42.50	78.04 ± 17.10	0.387
BUN (mg/dl)	64.78 ± 15.17	72.58 ± 16.84	0.036
Kreatinin (mg/dl)	10.11 ± 2.50	10.75 ± 2.59	0.275
Na (mEq/L)	138.02 ± 3.93	139.78 ± 3.34	0.068
K (mEq/L)	5.60 ± 0.75	5.59 ± 0.70	0.962
Cl (mEq/L)	100.22 ± 4.37	99.56 ± 3.59	0.470
Ca (mg/dl)	8.94 ± 0.86	9.19 ± 0.92	0.229
P (mg/dl)	5.74 ± 1.50	7.14 ± 2.33	0.002
ALP (U/L)	299.97 ± 214.26	370.59 ± 304.44	0.245
AST (U/L)	22.05 ± 20.51	20.17 ± 10.56	0.607
ALT (U/L)	36.29 ± 37.14	30.58 ± 39.54	0.514
Triglierit (mg/dl)	174.74 ± 96.84	179.48 ± 96.35	0.819
Kolesterol (mg/dl)	161.77 ± 49.81	169.34 ± 40.30	0.434
HDL (mg/dl)	34.18 ± 8.42	37.46 ± 10.02	0.125
LDL (mg/dl)	88.94 ± 38.10	92.25 ± 33.34	0.684
VLDL (mg/dl)	37.67 ± 22.61	39.52 ± 20.73	0.476
T. Protein (g/dl)	7.19 ± 0.54	7.16 ± 0.63	0.803
Albümin (g/dl)	4.04 ± 0.42	3.99 ± 0.31	0.545
Gamma Globulin (g/dl)	1.46 ± 0.36	1.40 ± 0.42	0.457
Mg (mg/dl)	1.40 ± 0.31	1.43 ± 0.26	0.757
HbA1C (%)	5.53 ± 1.15	5.33 ± 0.55	0.351
ESR (mm/h)	40.77 ± 28.60	45.25 ± 27.05	0.488
Lökosit (hücre sayısı/mm ³)	7299 ± 3915	7415 ± 2248	0.871
Hb (g/dl)	11.21 ± 1.88	11.38 ± 1.69	0.678
Hct (%)	34.68 ± 5.98	35.95 ± 5.24	0.321
MCV (fL)	96.10 ± 6.03	96.32 ± 6.80	0.876
CRP (mg/L)	1.03 ± 1.20	1.22 ± 1.86	0.528
Homosistein (µmol/L)	15.05 ± 9.23	14.58 ± 7.12	0.818
PTH (pg/ml)	383.05 ± 429.36	526.93 ± 540.12	0.235
Ferritin (ng/ml)	941.29 ± 531.82	1055.78 ± 579.09	0.419
İnsulin (µU/mL)	10.31 ± 8.98	12.67 ± 15.96	0.459
C-Peptid (ng/ml)	10.80 ± 5.18	13.01 ± 4.30	0.057

Tablo 4-6: Hastaların KAKS ile bazı klinik ve kardiyovasküler bulgularının karşılaştırılması.

		KAKS < 50	KAKS > 50	p
LVH				
	Var (n)	29 (% 75.0)	35 (% 83.7))	0.433
	Yok (n)	9 (% 25.0)	7 (% 16.3)	
Diyaliz hipotansiyonu				
	Var (n)	17 (% 44.4)	21 (% 52.1)	0.564
	Yok (n)	21 (% 55.6)	20 (% 47.9)	
Cins				
	Erkek (n)	20 (% 50.0)	19 (% 44.9)	0.509
	Kadın (n)	18 (% 50.0)	23 (% 50.1)	
Sigara				
	Kullanıyor (n)	11(% 20.6)	16 (% 34.1)	0.689
	Bırakmış (n)	3 (% 8.8)	3 (% 6.8)	
	Kullanmamış (n)	23 (% 67.6)	22 (% 54.5)	
AMI				
	Var (n)	0 (% 0.00)	4 (% 8.9)	0.116
	Yok (n)	37 (% 100.0)	35 (% 91.1)	
IKH				
	Var (n)	3 (% 8.6)	12 (% 29.5)	0.011
	Yok (n)	34 (% 91.4)	16 (% 70.5)	
KKY				
	Var (n)	2 (% 5.7)	3 (% 8.9)	0.525
	Yok (n)	35 (% 94.3)	36 (% 91.1)	
EPO kullanımı				
	Var (n)	22 (% 55.6)	31 (% 73.5)	0.133
	Yok (n)	16 (% 44.4)	11 (% 26.5)	

KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru, AMI: Akut miyokard infarktüsü, IKH: İskemik kalp hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, EPO: Eritropoietin.

Tablo 4-7: Hasta grubunda çeşitli demografik ve biyokimyasal parametrelerin sağkalım ile ilişkisi.

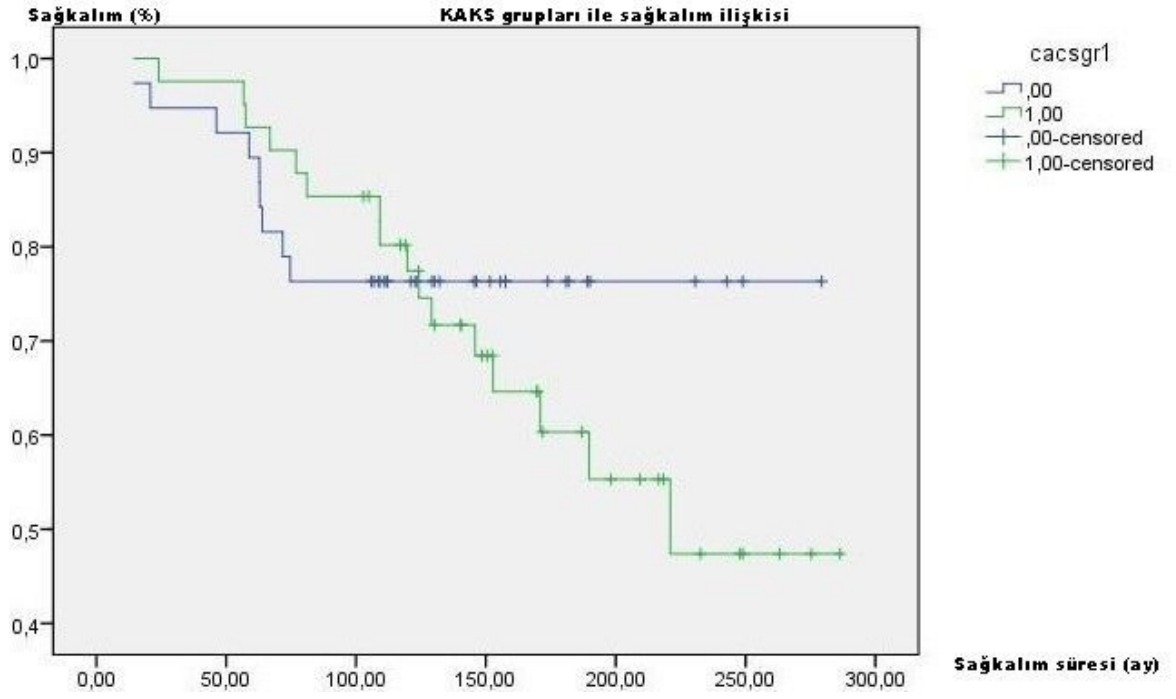
	Sağ	Ölü	P
LVMI	166.94 ± 61.18	175.26 ± 55.40	0.508
Boy (cm)	165.31 ± 8.72	163.58 ± 7.30	0.339
Kilo (kg)	59.72 ± 12.20	59.81 ± 10.98	0.973
Yaş (yıl)	44.44 ± 11.21	50.20 ± 14.53	0.047
Sistolik KB(mmHg)	131.18 ± 24.82	131.76 ± 21.91	0.907
Diastolik KB (mmHg)	83.16 ± 14.21	83.67 ± 12.37	0.858
Ortalama KB (mmHg)	99.16 ± 16.62	99.70 ± 14.86	0.873
Glikoz (mg/dl)	78.50 ± 20.49	86.00 ± 30.03	0.203
BUN (mg/dl)	67.43 ± 14.98	67.81 ± 18.19	0.912
Kreatinin (mg/dl)	10.38 ± 2.72	9.74 ± 2.38	0.255
Na (mEq/L)	139.07 ± 3.54	138.46 ± 3.32	0.078
K (mEq/L)	5.57 ± 0.72	5.47 ± 0.69	0.507
Cl (mEq/L)	100.05 ± 4.45	99.15 ± 3.22	0.258
Ca (mg/dl)	9.14 ± 0.88	9.14 ± 0.99	0.976
P (mg/dl)	6.31 ± 1.90	6.33 ± 2.16	0.974
ALP (U/L)	323.71 ± 261.80	309.39 ± 208.14	0.786
AST (U/L)	22.60 ± 18.98	20.15 ± 11.42	0.497
ALT (U/L)	32.93 ± 32.87	32.63 ± 44.98	0.970
Trigliserit (mg/dl)	163.44 ± 83.13	189.21 ± 100.64	0.179
Kolesterol (mg/dl)	164.76 ± 46.80	168.76 ± 43.67	0.683
HDL (mg/dl)	38.04 ± 10.63	35.03 ± 10.87	0.190
LDL (mg/dl)	91.56 ± 35.50	89.64 ± 34.05	0.798
VLDL (mg/dl)	34.75 ± 18.31	44.10 ± 22.63	0.029
T. Protein (g/dl)	7.20 ± 0.61	7.36 ± 0.65	0.229
Albümin (g/dl)	4.09 ± 0.32	4.02 ± 0.52	0.401
Mg (mg/dl)	1.41 ± 0.26	1.36 ± 0.38	0.500
HbA1C (%)	5.40 ± 0.74	5.57 ± 1.29	0.442
ESR (mm/h)	41.11 ± 25.73	48.29 ± 29.16	0.227
Lökosit (hücre sayısı/mm ³)	7242 ± 3010	7402 ± 3221	0.809
Hb (g/dl)	11.02 ± 1.80	11.76 ± 1.84	0.057
Hct (%)	34.41 ± 5.70	36.89 ± 5.44	0.042
CRP (mg/L)	1.15 ± 1.67	1.29 ± 1.04	0.658
Homosistein (µmol/L)	16.04 ± 9.14	12.99 ± 5.95	0.097
PTH (pg/ml)	428.31 ± 474.07	386.90 ± 374.50	0.690
Ferritin (ng/ml)	982.48 ± 588.40	1116.78 ± 524.78	0.307
İnsulin (µU/mL)	11.77 ± 13.33	10.85 ± 11.14	0.760
C-Peptid (ng/ml)	11.72 ± 5.04	12.00 ± 5.13	0.816
KAKS	506.65 ± 1223.58	988.32±1460.08	0.135

Tablo 4-8: Çeşitli klinik özelliklerin ve kardiyovasküler bulguların hasta grubunda sağkalım ile ilişkisi.

		Sağ	Ölü	p
LVH				
	Var (n)	53	15	0.378
	Yok (n)	29	5	
LVH (EKG ile belirlenen)				
	Var (n)	13 (% 76.5)	4 (% 23.5)	0.300
	Yok (n)	23 (% 62.2)	14 (% 37.8)	
Diyaliz hipotansiyonu				
	Var (n)	33	15	0.625
	Yok (n)	34	19	
Sigara				
	Kullanıyor (n)	25	14	0.874
	Bırakmış (n)	8	1	
	Kullanmamış (n)	33	18	
AMI				
	Var (n)	2	2	0.592
	Yok (n)	59	27	
IKH				
	Var (n)	11	6	0.791
	Yok (n)	49	23	
KKY				
	Var (n)	4	3	0.403
	Yok (n)	57	26	
EPO kullanımı				
	Var (n)	38	28	0.008
	Yok (n)	30	6	
KAKS				
	< 50	29	2	0.006
	> 50	29	14	

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru, EPO: Eritopietin, IKH: İskemik kalp hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, AMI: Akut miyokard infarktüsü.

Şekil 4-1: KAKS grupları ile sağkalım ilişkisi.



5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı olgularında yaşam beklentisi, aynı yaş grubundaki genel popülasyona kıyaslandığında çarpıcı şekilde daha düşüktür. Örneğin, diyalize başlayan 60 yaşındaki hastanın yaşam süresinin, akciğer kanserli hastaninkinden sadece biraz daha iyi olduğu bilinmektedir.

Kardiyovasküler hastalık, diyaliz hastalarında ana ölüm nedeni olup, tüm ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur. Diyaliz hastalarındaki kardiyovasküler mortalité, genel popülasyondakinin yaklaşık 30 katıdır; yaş, seks, diyabet açısından bir düzeltme yapılsa bile risk hala 10-20 kat daha yüksektir. Son yıllarda, genel popülasyonda kardiyovasküler mortalitede bir azalma eğilimi izlenmesine karşın, diyaliz hastalarında durum hiç değişmemektedir.

Son dönem böbrek hastalığı olan olgulardaki bu dramatik kardiyovasküler hastalık sıklığı, bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle açıklanamamaktadır. Bu hasta grubuna özel bazı risk faktörlerinin varlığı söz konusudur. Bunlar arasında volüm fazlalığı, anemi, albumin düşüklüğü, inflamasyon, homosistein düzey yüksekliği, lipid metabolizması bozuklukları kalsiyum-fosfat metabolizma bozuklukları ve vasküler kalsifikasyonlar sayılmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişmiş hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık % 50'sinden, hastanede yatış nedenlerinin ise yaklaşık %20'sinden sorumludur. Yapılan çeşitli araştırmalar, SDBY hastalarında, KVH riskinin genel popülasyona oranla yaklaşık 10-20 kat artmış olduğunu göstermiştir. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) birçok sistemi etkilemekle beraber, bunlar arasında en önemli olanı erken ateroskleroz gelişimidir. Bu nedenle hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (1, 2).

Ateroskleroz gelişiminin, bilinen klasik risk faktörleri arasında yer alan yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemisinin yanı sıra KBY hastalarında, hastalığın oluşum sürecinde ortaya çıkan hastalığa özgü artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler gibi risk faktörleri de KVH sıklığında artışa neden olmaktadır (3, 4). Ancak, sayılan tüm bu risk faktörleri KBY hastalarında erken ateroskleroz patogenezi açıklamada yetersiz kalmakta ve SDBY'de modifiye edilebilir ek risk faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Yeni risk

faktörlerinin ve bunlara yönelik tedavi seçeneklerinin bulunmasıyla erken ateroskleroz gelişimini önlemek, SDBY'ne bağlı artmış mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından günümüzde en önemli hedeftir.

Diyaliz tedavisi gören KBY hastalarında erken dönemde gelişen aterosklerozu takiben ortaya çıkan damar ve kalp kapak kalsifikasyonu kardiyovasküler hastalıkların esasını oluşturmaktadır. Ancak bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun bağımsız bir risk faktörü de olduğu tespit edilmiştir (5, 6). Postmortem çalışmalarda pek çok kardiyak ani ölüm vakasında belirgin plak oluşumu olmadığı göstermiştir, bu nedenle erken dönemde kardiyovasküler risk tespitinde koroner damarlardaki kalsifikasyonun non invazif yöntemlerle gösterilmesi ileride gelişebilecek bu sebepli ölümler hakkında bilgi verebilir. Elektron demeti tomografisi (EDT) bu amaçla en sık kullanılan cihazdır. Çok kısa bir sürede çok miktarda görüntü alabilen EDT sayesinde kalbin hareketini koroner arterlerdeki kalsifikasyonu değerlendirebilecek kadar bir süre için durdurabilmek mümkün olmaktadır. Bulguları değerlendirilirken kullanılan en yaygın skorlama yöntemi, Agatston Skorlaması'dır. Bu skorlamaya göre, birbirine komşu 2-3 pikselde, 1 mm²'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 Hounsfield ünitesinden (HU) fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak kabul edilir (77).

Çalışmamızın sonuçları açısından bakıldığında KAKS ile artmış sol ventrikül kitlesi, hasta yaşı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı, BUN ile P düzeyi, iskemik kalp hastalığı sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteriyordu. Sağkalım açısından değerlendirilmesinde ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak yaş, hematokrit, KAKS ve eritropoetin kullanımı olarak belirlendi.

Sonuç olarak;

Koroner arter kalsiyum skoru hemodiyaliz hastalarında sıklıkla yüksek bulunmaktadır ve mortalite ile ilişkilidir. Bu ilişki özellikle KAKS'nun artan değerlerinde daha belirgindir. KAKS, kan basıncı ve P düzeyi gibi modifiye edilebilen değişkenlerle ilişkili olarak artar, bu da hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü ve Ca-P metabolizması dengesizliklerinin yakından gözlenmesinin önemine işaret eder. Son dönem böbrek hastalıklı bireylerde kardiyovasküler mortalite için önemli bir belirteç olan arteriyel mediyal kalsifikasyon, artmış serum Ca, P, Ca x P, ve Ca alımı ile yakın ilişki göstermektedir. KAKS ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. KAKS, hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin erken göstergeleri olabilir. KAKS değerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından bir prediktör olarak kullanılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Leier CV, Boudolulus H. Renal disorders and heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p. 1914-38.
2. Chazan JA. Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Dial Transplant 1987;16:447-8.
3. Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1980;17: 811-9.
4. Patient mortality and survival. USRDS. United State Renal Data System. Am J Kidney Dis 1997;30(2 Suppl 1):S86-106.
5. Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1994;9:1136-42.
6. Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabensee B, et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1198-202.
7. Goodman WG, Goldin, J, Kuizon, BD et al. 'Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis' N Engl J Med. 2000; 342 1478-83
8. Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P et al. Hemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 2170-2177
9. Elming H, Holm E, Jun L et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. Eur Heart J 1998; 19: 1391-1400
10. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ, Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. Am J Kidney Dis 2002; 39: 834-842
11. Ketteler M, Bongarz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet. 2003 Mar 8;361(9360):827-33
12. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2004

13. USRDS. 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD; 2003
14. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003
15. US Renal Data System: USRDS annual report. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S81-S88
16. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974
17. US Renal Data System: *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006
18. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP: Report on Management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Trans - plant* 7 (suppl 2): 7-35, 1992
19. Eknoyan G, Beck G, Cheung A, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347:2010-2019
20. Bonal J, Cléries M, Vela E and Renal Registry Committee: Transplantation versus hemodialysis in elderly patients – elderly patients do better when they are transplanted. *Nephrol Dial Transplant*, in press
21. Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: Why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? [Abstract] *Circulation* 110[Suppl] :III -493, 2004
22. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, Steedman T, Dargie HJ, Jardine AG: Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 69 :1839 –1845, 2006
23. Herzog CA: Cardiac arrest in dialysis patients: Approaches to alter an abysmal outcome *Kidney Int* 63[Suppl 84] :S197 –S200, 2003
24. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E: Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 54 [Suppl 68] :S78 –S85, 1998
25. Amann K, Ritz E: Cardiac disease in chronic uremia: Pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 4 :212 –224, 1997
26. Ritz E, Amann K, Tornig J, Schwarz U, Stein G: Some cardiac abnormalities in renal failure. *Adv Nephrol Necker Hosp* 27 :85 –103, 1997
27. Amann K, Buzello M, Simonaviciene A, Miltenberger-Miltenyi G, Koch A, Nabokov A, Gross ML, Gless B, Mall G, Ritz E: Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure: A role for erythropoietin? *Nephrol Dial Transplant* 15 :964 –969, 2000

28. Törnig J, Amann K, Ritz E, Nichols C, Zeier M, Mall G: Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moxonidine. *J Am Soc Nephrol* 7: 667-675, 1996
29. Amann K, Neusüß R, Ritz E, Irzyniec T, Wiest G, Mall G: Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 8: 409-17, 1995
30. Docci D, Baldrati L, Capponcini C, Feletti C. Serum lipoprotein (a) (Lp(a) in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 733-8
31. Buccianti G, Baragetti I, Bamonti F, Furiani S, Doriget V, Patrosso C. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with endstage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17: 405-10
32. Çetinkaya R, Odabaş AR, Aktaş E, Selçuk Y. Kronik hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz yeterliliğinin homosistein düzeylerine etkisi. *T Nefrol Dial Transplant* 2001; 10(4): 219-22
33. Stam F, Guldener CV, Wee PM, Jakobs C, Meer KD, Stehouwer CDA. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67: 259-264
34. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 10193-7
35. Tsai JC, Kuo HT, Chiu YW, Hwang SJ, Chuang HY, Chang JM, Chen HC, Lai YH. Correlation of plasma homocysteine level with arterial stiffness and pulse pressure in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2005; 182: 121-7
36. Roxbrough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. The ferroxidase activity of ceruloplasmin is reduced in hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 84(3): 211-7
37. Silva AC, Morsch ALB, Zanin RF, Correa MC, Arantes LC, Araujo MC, Morsch VM, Schetinger MRC. Enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in chronic renal failure: Relationship between hemostatic defects and renal failure severity. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1-7
38. Alberti M, Merri M, Benhorin J, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic precordial interlead variability in normal individuals and patients with long QT syndrome. *Computers in Cardiology* 1991; 475-478

39. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550-553
40. Cin VG, Celik M, Ulucan S. QT dispersion ratio in patients with unstable angina pectoris (a new risk factor?). *Clin Cardiol* 1997;20:533-535
41. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-948
42. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. Increased QT dispersion in patients with ventricular fibrillation following myocardial infarction. *Abstract Circulation* 1992;86:II-61
43. Campbell R. Commentary: QTc dispersion may reflect vulnerability to ventricular fibrillation. *Br Heart J* 1996;312:878-879
44. De Ambroggi L, Negroni MS, Monza E, Bertonni T, Schwartz PJ. Dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:614-620
45. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;89:1681-1689
46. Alberti M, Merri M, Benhorin J, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic precordial interlead variability in normal individuals and patients with long QT syndrome. *Computers in Cardiology* 1991;475-478
47. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br. Heart J* 1994;71:268-273
48. Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeil G, Struthers AD. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Br. Heart J*;1996;312:874-878
49. Xue Q, Reddy S. New algorithms for QT dispersion analysis. *Computers in Cardiology* 1996;293-296 ; Xue Q, Reddy S. Computerized QT analysis algorithms. Submitted to *J of Electrocardiology* 1997;30 supplement
50. Hii JTY, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992;86:1376-1382
51. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71:508-510

52. Doroghazi RM, Childers R. Time-related changes in the Q-T interval in acute myocardial infarction: possible relation to local hypocalcemia. *Am J Cardiol* 1978;41:684-688
53. QTc dispersion in haemodialysis patients with cardiac complications, Nakamura S, Ogata C, *Nephrology (Carlton)*, 2005 Apr; 10(2):113-8
54. QT dispersion in haemodialysis and CAPD patients, Kantarcı G, Özener C, *Nephron*, 2002 Aug;91(4):739-41
55. Fox R. Trends in cardiovascular mortality in Europe. *Circulation* 1997; 96:3817-21
56. Türk Kardioloji Derneği: Türkiye Kalp Raporu. 2000; 13-14
57. Blankenhorn DH. Coronary arterial calcification: A review. *Am J Med Sci* 1961; 242:1-9
58. Frink RJ, Achor RW, Brown AL Jr, Kincaid OW, Brandenburg RO. Significance of calcification of the coronary arteries. *Am Cardiol* 1970; 26:241-247
59. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974; 36:499-506
60. Rifkin RD, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1979; 44:141-147
61. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1996; 94:1175-1192
62. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy Z, McCarron DA, Raggi P, Shanahan CM, Yorioka N: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J KidneyDis* 43:572–579, 2004
63. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K: Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61:638–647, 2002
64. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL: High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 93:2393–2402, 1994
65. Vattikuti R, Towler DA: Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E686–E696, 2004

66. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL: High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 93:2393–2402, 1994
67. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM: Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 62:1724–1731, 2002
68. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87:E10–E17, 2000
69. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL: Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:680–687, 1997
70. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL: Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 102:2636–2642, 2000
71. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98:1302–1306, 1998
72. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 18:1770–1776, 2003
73. Watson KE, Parhami F, Shin V, Demer LL: Fibronectin and collagen I matrixes promote calcification of vascular cells in vitro, whereas collagen IV matrix is inhibitory. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1964–1971, 1998
74. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL: TGF- β 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 93:2106–2113, 1994
75. Kronenberg F, Mundle M, Langle M, Neyer U: Prevalence and progression of peripheral arterial calcifications in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 41:140–148, 2003
76. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Tanaka N, Yamamoto H: Advanced glycation endproducts accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 258:353–357, 1999

77. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Kaplan GS. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832F
78. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL: Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Re* 87:1055– 1062, 2000
79. Davies MR, Hruska KA: Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:472–479, 2001
80. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK: Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1610–1616, 2001
81. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer LL: Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radic Biol Med* 31:509–519, 2001
82. Kletzmayer J, Horl WH: Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17(suppl 2):25–29, 2002
83. Ketteler M, Vermeer C, Wanner C, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Floege J: Novel insights into uremic vascular calcification: role of matrix Gla protein and alpha-2-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin. *Blood Purif* 20:473–476, 2002
84. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G: Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 64:1118–1129, 1979
85. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnen-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361:827–833, 2003
86. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnen-Dechent W: The serum protein alpha 2-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357–366, 2003
87. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Ketteler M, Adler S: Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 67:1070–1077, 2005

88. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78–81, 1997
89. Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL: Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 276:14044–14052, 2001
90. Jono S, Ikari Y, Vermeer C, Dissel P, Hasegawa K, Shioi A, Taniwaki H, Kizu A, Nishizawa Y, Saito S: Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. *Thromb Haemos* 91:790–794, 2004
91. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS: Osteoprotegerindeficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12:1260–1268, 1998
92. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM: Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 161:2035–2046, 2002
93. Spicer SS, Lewis SE, Tashian RE, Schulte BA: Mice carrying a CAR-2 null allele lack carbonic anhydrase II immunohistochemically and show vascular calcification. *Am J Pathol* 134:947–954, 1989
94. Strewler GJ: The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 342:177–185, 2000
95. Du P, Ye Y, Seitz PK, Bi LG, Li H, Wang C, Simmons DJ, Cooper CW: Endogenous parathyroid hormone-related peptide enhances proliferation and inhibits differentiation in the osteoblast-like cell line ROS 17/2.8. *Bone* 26:429–436, 2000
96. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98:1302–1306, 1998
97. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390:45– 51, 1997
98. Derici, Ulver & El Nahas, A. Meguid Vascular Calcifications in Uremia: Old Concepts and New Insights. *Seminars in Dialysis* 19 (1), 2006

99. 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* 71:S238–S241, 1999
100. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Col Cardio* 39:695–701, 2002
101. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1489–1496, 2004
102. Salusky IB, Goodman WG: Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17:336–339, 2002
103. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, Meyer CA: Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 18:1152–1158, 2003
104. Yildiz A, Tepe S, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Besler M, Ark E, Erzenegin F. Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 19:885–891
105. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium $\times$ phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31:607–617, 1998
106. Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66:1315–1333, 2004
107. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014–1021, 2000
108. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245–252, 2002
109. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ: Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 19:2307–2312, 2004
110. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K: Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 38:64–69, 2001

111. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15:1943–1951, 2004
112. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1489–1496, 2004
113. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100–105, 2002
114. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotally nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 18:1770–1776, 2003
115. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK: Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1610–1616, 2001
116. Yildiz A, Tepe S, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Besler M, Ark E, Erzengin F. Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 19:885–891
117. Meema HE, Oreopoulos DG, deVeber GA: Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant, and parathyroidectomy. *Radiology* 121:315–321, 1976
118. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, Negrao AP: A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1480–1488, 2004
119. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, Takishita S: Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 8:54–58, 2004
120. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K: Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 38:64–69, 2001
121. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL: Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 88:954–960, 2001

122. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Kim M, Shoji T, Nakatani T, Inaba M, Nishizawa Y: Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients—importance of glycaemic control. *Diabetologia* 45:1446–1448, 200258
123. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938–942, 2001F
124. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731–1740, 2003

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Yeri : İstanbul

Doğum Tarihi : 24.05.1980

Medeni Durumu : Evli

Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

1987 – 1991 : Katip Kasım İlkokulu

1992 – 1994 : Gedikpaşa İlköğretim Okulu

1995 – 1997: Cumhuriyet Lisesi (Üsküdar)

1997 – 2003 : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2003 – 2010 : İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

A- ULUSLARARASI YAYIN VE ETKİNLİKLER

1. Kitap yazarlığı: Yok

2. Kitap içinde bölüm yazarlığı:

3. SCI Expanded, SSCI, AHCI kapsamındaki dergilerde yayınlanmış

a) Özgün araştırma, makale, derleme:

b) Editöre mektup, teknik not ve sağlık bilimlerinde vaka takdimi:

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Süleyman Temiz, Bora Uslu, Dilek Kayacan, Vakur Akkaya, Osman Erk, Bülent Saka, **Aytaç Karadağ**, Kültigin Türkmen, Fatih Yakar, Kerim Güler: Alveolar

echinococcosis localized in the liver, lung and brain. *Chin Med J* 121(1):90-92; 2008.

Duygu Ibrism, Yilmaz Cakaloglu, Filiz Akyuz, **Aytac Karadag**, Sadakat Ozdil, Fatih Besisik, Zeynel Mungan, Atilla Okten: Treatment of hepatic hydrothorax with terlipressin in a cirrhotic patient. [Scandinavian Journal of Gastroenterology](#) Vol. 41, No. 7, Pages 862-865; 2006.

4. Uluslararası kitaplarda editörlük: Yok

5. SCI Expanded, SSCI, AHCI kapsamındaki dergilerde

a) Editörlük: Yok

b) Yayın kurulu üyeliği: Yok

c) Hakemlik: Yok

6.

a) SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamı dışındaki yurtdışı hakemli dergilerdeki yayınlar: Yok

b) SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamı dışındaki yurtdışı hakemli dergilerdeki vaka takdimleri: Yok

7. Uluslararası bilimsel toplantılarda (konferans, panel, kongre, sempozyum,

kolokyum vb.) sözlü sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanan bildiri veya konuşma: Yok

8. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan tam metni veya özeti yayınlanan poster:

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Kadir Demir, Esra Şüheda Hatipoğlu, **Aytaç Karadağ**, Yücel Aydın, Hasan Nazik, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: A case of Fasciola Hepatica infestation presenting with intrahepatic cholestasis. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:27, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Abdullah Özkök, Esra Şüheda Hatipoğlu, **Aytaç Karadağ**, Mustafa Akdemir, Adem Uçar, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: Approach to an acute pancreatitis complicated with giant pseudocyst. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:38, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Harika Onay Uğurtay, Abdullah Şumnu, Abdullah Özkök, **Aytaç Karadağ**, Ahmet Bilge Sözen, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: A case of leptospirosis presenting with severe immun hemolytic anemia. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:121, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Abdullah Özkök, Abdullah Şumnu, Ömer Celal Elçioğlu, **Aytaç Karadağ**, Ahmet Bilge Sözen, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: A case of sunitinib induced immune

thrombocytopenic purpura and acute renal failure. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:121, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Esra Şüheda Hatipoğlu, Ömer Ekinici, Abdullah Özkök, **Aytaç Karadağ**, Şeref Demirel, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: A case of thrombotic thrombocytopenic purpura complicated with cerebral transverse sinus thrombosis. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:122, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Esra Şüheda Hatipoğlu, Abdullah Özkök, Sezai Vatansever, **Aytaç Karadağ**, Ahmet Bilge Sözen, Kerim Güler: Inappropriate ADH secretion syndrome in a chronic lymphocytic leukemia case with central nervous system involvement. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:124, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Ömer Celal Elçioğlu, Esra Şüheda Hatipoğlu, Abdullah Özkök, **Aytaç Karadağ**, Sezai Vatansever, Ahmet Bilge Sözen, Kerim Güler: Hypererythroblastosis in a case with pyrimidine 5'-nucleotidase to whom splenectomy was performed before. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:124, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Muharrem Müftüoğlu, **Aytaç Karadağ**, Nesimi Büyükbabani, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: A case of nephrogenic fibrosing dermopathy in a hemodialysis patient. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:139, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Gülseren Sağcan, Abdullah Özkök, Serkan Kaya, **Aytaç Karadağ**, Esra Şüheda Hatipoğlu, Adem Uçar, Vakur Akkaya, Kerim Güler: A rare case of lung cancer invading the chest wall. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:217, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Ahmet Bilge Sözen, Abdullah Şumnu, **Aytaç Karadağ**, Abdullah Özkök, Harika Onay Uğurtay, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler: Increased lymphocytes and adenosine deaminase in the ascite suggest tuberculosis peritonitis. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:228, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Abdullah Özkök, Esra Şüheda Hatipoğlu, **Aytaç Karadağ**, Ömer Celal Elçioğlu, Yücel Aydın, Sezai Vatansever, Ahmet Bilge Sözen, Şeref Demirel, Kerim Güler: Aeromonas bacteremia in a patient with acute lymphocytic leukemia. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:251, İstanbul, Turkey, May 27-30, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, **Aytaç Karadağ**, Osman Erk, Leyla Kılıç, Vakur Akkaya, Hamit Bal, Kerim Güler: A case of leptospirosis presenting with nephrotic syndrome and acute renal failure. 8th Congress of the Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs (BANTAO), Abstract book, CN-P-24, Belgrade, Serbia, September 16-19, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, **Aytaç Karadağ**, Osman Erk, Leyla Kılıç, Hamit Bal, Vakur Akkaya, Kerim Güler: A case of leptospirosis presenting with nephrotic syndrome and thrombocytopenia. 6th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:150, Lisbon, Portugal, May 23-26, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, **Aytaç Karadağ**, Hamit Bal, Osman erk, Vakur Akaya, Şükrü Öztürk, Şeref Demirel, Kerim Güler: The approach to abundant hemoptysis due to pulmonary artery aneurysm rupture in Behcet's syndrome. 6th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:218, Lisbon, Portugal, May 23-26, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Hamit Bal, **Aytaç Karadağ**, Osman Erk, Umut Barbaros, Yeşim Erbil, Dilek Kayacan, Kıvanç Çefle, Vakur Akaya, Yersu Kapran, Ferhunde Dizdaroğlu, Kerim Güler: The giant parathyroid nonadenomatous tumour presenting with excessive hypercalcemia. 6th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Abstract book, p:289, Lisbon, Portugal, May 23-26, 2007.

B- ULUSAL YAYIN VE ETKİNLİKLER

1. **Kitap yazarlığı:** Yok

2. **Kitap bölüm yazarlığı:**

3. **Yurt içi hakemli dergilerdeki yayınlar:**

a) **Editöre mektup, teknik not ve sağlık bilimlerinde vaka takdimi:**

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, **Aytaç Karadağ**, Osman Erk, Leyla Kılıç, Hamit Bal, Vakur Akkaya, Kerim Güler. A case of leptospirosis presenting with nephrotic syndrome, acute renal failure and thrombocytopenia. *J Ist Faculty Med* 72:25-28, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Mustafa Yenerel, Dilek Kayacan, Vakur Akkaya, Osman Erk, **Aytaç Karadağ**, İbrahim Altun, Kerim Güler. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with clopidogrel. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences* 2009 (BASKIDA).

4. **Ulusal bilimsel toplantılarda (konferans, panel, kongre, sempozyum,**

kolokyum vb.) sözlü sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanan bildiri veya konuşma:

Kerim Güler, Tefik Ecder, **Aytaç Karadağ**: Hipertansiyon; kritik hastalar, doğru kararlar. İstanbul İç Hastalıkları Grubu İstanbul Toplantıları, 05 Kasım 2009, İstanbul.

Kerim Güler, **Aytaç Karadağ**, Reyhan Diz Küçükkaya, Mehmet Ali Akalın, Tufan Tükek, Şengül Aydın: Antiagregan tedavi; kritik hastalar, kritik kararlar. İstanbul İç Hastalıkları Grubu İstanbul Toplantıları, 06 Kasım 2008, İstanbul.

5. Ulusal bilimsel toplantılarda tam metni veya özeti yayınlanan poster:

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, **Aytaç Karadağ**, Rıza Ataş, İpek Yönel, Filiz Karadağ, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler, Mustafa Canbakan. Allopurinol'e bağlı agranulositoz ve akut böbrek yetersizliği olgusu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P004, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, **Aytaç Karadağ**, Artur Salmaslıoğlu, Adem Uçar, Ağakişi Yahyayev, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Kolşisin aşırı doz alımına bağlı rabdomiyoliz ve ileus. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P005, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, İpek Yönel, Fehmi Hindilerden, **Aytaç Karadağ**, Filiz Karadağ, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler, Mustafa Canbakan. Son dönem böbrek yetersizliği olan bir hastada perikard kalsifikasyonunun hızlı progresyonu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P025, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, Rıza Ataş, Ayşe Nur Tufan, **Aytaç Karadağ**, Artur Salmaslıoğlu, Adem Uçar, Ağakişi

Yahyayev, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler, Mustafa Canbakan. Seksiyo sonrası gelişen ürinoma olgusu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P043, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, İpek Yönel, **Aytaç Karadağ**, Adem Uçar, Artur Salmaslıoğlu, Ağakişi Yahyayev, Hasan Nazik, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Lenfoma hastasında Klebsiella etkenli dalak absesi. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P070, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, İpek Yönel, Mehmet Beşiroğlu, **Aytaç Karadağ**, Rıza Ataş, Filiz Karadağ, Hasan Nazik, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Septik şokla prezente bir leptospiroz olgusu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P071, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, Ayşe Nur Tufan, İpek Yönel, **Aytaç Karadağ**, Dilek Kayacan, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Klozapin kullanımına bağlı hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P108, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Fehmi Hindilerden, Rıza Ataş, **Aytaç Karadağ**, Dilek Kayacan, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler.

Kore ile prezente olan bir nörolupus olgusu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P208, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, İpek Yönel, Fehmi Hindilerden, **Aytaç Karadağ**, Mehmet Beşiroğlu, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Senkronize bir multipl myelom ve prostat karsinomu olgusu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P291, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Bülent Saka, Sema Genç, Hacer Eroğlu, Timur Akpınar, **Aytaç Karadağ**, Leyla Kılıç, Nilgün Erten, Cemil Taşçıoğlu, Beyhan Ömer. Toplumumuzda gerçek aspirin direnci vakası. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P304, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Mehmet Ali Çıkrıkçıoğlu, Mehmet Hurşitoğlu, Hafize Erkal, Saim Şendil, Seyit Mehmet Kayacan, **Aytaç Karadağ**, Mustafa Çakırca, Sezai Vatansever, Tufan Tükek. Soğuk aglutininlere bağlı özel bir hemogram. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P314, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Fehmi Hindilerden, Seyit Mehmet Kayacan, **Aytaç Karadağ**, Mehmet Ali Çıkrıkçıoğlu, Mehmet Hurşitoğlu, Hasan Nazik, Ahmet Bilge Sözen, Şeref Demirel. Nadir yerleşimli bir saçlı deri aktinomikoz olgusu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P315, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Ayşe Nur Tufan, Fehmi Hindilerden, Fatih Tufan, **Aytaç Karadağ**, Mehmet Hurşitoğlu, Kerim Güler,

Mustafa Canbakan. Antifosfolipid antikor sendromu zemininde gelişen nonsirotik portal hipertansiyon ve K vitamini eksikliği: Olgu sunumu. 11. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P316, Antalya, 30 Eylül-4 Ekim, 2009.

Hasan Nazik, Deniz Turan, Seyit Mehmet Kayacan, **Aytaç Karadağ**, Sezai Vatansever, Kerim Güler. Akut lenfositik lösemili bir hastada aeromonas bakteriyemisi: 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P10-02, Antalya, 25 Mart-29 Mart, 2009.

Seyit Mehmet Kayacan, Tuğrul Elverdi, İpek Yönel, **Aytaç Karadağ**, Hakan Oğuz, Sevil Baylan, Sezai Vatansever, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Paroksizmal nokturnal hemoglobinürili hastada multiorgan yetersizliği ile seyreden akalküloz kolesistit. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P097, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Hülya Doğru, Suut Göktürk, Mustafa Akdemir, **Aytaç Karadağ**, Murat Köse, Nihat Polat, Fatma Kural, Adem Uçar, İbrahim Altun, Umut Karabulut, Osman Erk, Vakur Akkaya, Kerim Güler. Homosisteinemili bir hastada portal ven trombozu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P101, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan , Sezai Vatansever, Nilüfer Alpay, Erdem Tüzün, Emrullah Erdem, Adem Uçar, Dilek Kayacan, Tuğrul Elverdi, **Aytaç Karadağ**, Vakur Akkaya, Osman Erk, Şeref Demirel, Kerim Güler. Serebellar

sendrom ile prezante olan bir sistemik lupus eritematozus olgusu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P103, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Atahan Çağatay, Mustafa Akdemir, Aziz Ahmad Hamidi, Suut Göktürk, Safiye Koçulu, Hülya Doğru, **Aytaç Karadağ**, Dilek Kayacan, Mahir Kapmaz, Vakur Akkaya, Osman Erk, Şeref Demirel, Kerim Güler. Granulomatöz salpenjitli bir hastada salpenjektomi sonrası tüberküloz menenjit. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P204, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Muharrem Müftüoğlu, Mahir Kapmaz, **Aytaç Karadağ**, Esra Hatipoğlu, Hande Mefkure Bektaş, Tuğrul Elverdi, Erhan Teker, Nilüfer Alpay, Murat Köse, Hasan Nazik, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Multiorgan tutulumlu bir leptospiroz olgusu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P224, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, **Aytaç Karadağ**, Mahir Kapmaz, Muharrem Müftüoğlu, Esra Hatipoğlu, Hande Mefkure Bektaş, Nilüfer Alpay, Tuğrul Elverdi, Murat Köse, Hasan Nazik, Deniz Turan, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Gebelikte Parvovirus enfeksiyonuna bağlı kemik iliği aplazisi. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P225, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, İbrahim Altun, Mustafa Akdemir, Zeynep Topkarcı, Suut Göktürk, Dilek Kayacan, Hülya Doğru, Tuğrul Elverdi, Nihat Polat, **Aytaç Karadağ**, Murat Köse, Osman Erk, Vakur Akkaya, Kerim Güler. Pregabalin'e bağlı bir eritema multiforme olgusu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P268, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Mustafa Akdemir, Zeynep Topkarcı, Hülya Doğru, Suut Göktürk, Tuğrul Elverdi, İbrahim Altun, **Aytaç Karadağ**, Murat Köse, Nihat Polat, Umut Karabulut, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. Siprofloksasin'e bağlı bir toksik epidermal nekroliz olgusu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P269, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Suut Göktürk, Fatih Tufan, Murat Köse, **Aytaç Karadağ**, Sami Evirgen, Seyit Mehmet Kayacan, Burhan Özalp, Selim Bakan. Karpal tünel sendrom'lu hastada dev hücreli tendon tümörü: Olgu sunumu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P275, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Sezai Vatansever, Seyit Mehmet Kayacan, **Aytaç Karadağ**, Erhan Teker, Timur Selçuk Akpınar, Kerim Güler. Kolşisin aşırı doz alımına bağlı toksisite olgusu. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, P305, Antalya, 15-19 Ekim, 2008.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Ramazan Kurt, **Aytaç Karadağ**, Sinan Varol, Ayşe Serra Uçar, Deniz Bahar Akgün, Mustafa Demirtürk, Murat Köse, Vakur Akkaya, Osman Erk, Kerim Güler. İmmunosupresif bir hastada akciğer nokardiyozu. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, s:193, Antalya, 5-9 Eylül, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Ayşe Serra Uçar, Ramazan Kurt, Mustafa Demirtürk, Osman Akgün, Osman Erk, Vakur Akkaya, Aziz Hamidi, Dilek Kayacan, **Aytaç Karadağ**, Kerim Güler. Bir Kırım Kongo kanamalı ateşi olgusu. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, s:193, Antalya, 5-9 Eylül, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Ramazan Kurt, **Aytaç Karadağ**, Ayşe Serra Uçar, Sinan Varol, Mustafa Demirtürk, Vakur Akkaya, Osman Erk, Nesimi Büyükbabani, Can Baykal, Kerim Güler. Nadir bir Lenfoma olgusu: T-hücreli intravasküler lenfoma. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, s:204, Antalya, 5-9 Eylül, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, Sezai Vatansever, Ramazan Kurt, Ayşe Serra Uçar, Mustafa Demirtürk, Osman Akgün, Osman Erk, Vakur Akkaya, **Aytaç Karadağ**, Ahmet Ekmekçi, Kerim Güler. Ağır hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin gemfibrozil ile başarılı medikal tedavisi. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, s:255, Antalya, 5-9 Eylül, 2007.

Seyit Mehmet Kayacan, İbrahim Altun, Sezai Vatansever, Ahmet Kaya Bilge, **Aytaç Karadağ**, Yasemin Özlük, Dilek Kayacan, Kerim Güler. Biyopsi ile verifiye kardiyak amiloidozlu bir renal transplantlı hastanın klinik seyri. 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı, s:279, Antalya, 5-9 Eylül, 2007.

Duygu İbrişim, Yılmaz Çakaloğlu, Fliz Akyüz, **Aytaç Karadağ**, Sadakat Özdil, Fatih Beşışık, Zeynel Mungan, Atilla Ökten. Hepatik hidrotoraksta terlipressin tedavisi. 5. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Bildiri Kitabı, p028, İstanbul, 5-7 Haziran, 2005.

6. Diğer dergilerde yayınlanan makale, bildiri, poster:

Aytaç Karadağ, Ömer Kamil Yazıcı. Üriner sistem infeksiyonları: Doktor medical scientific news magazine, Mart-Nisan, 2006.

Ömer Kamil Yazıcı, **Aytaç Karadağ**. Glomeronefritler: Doktor medical scientific news magazine, Mart-Nisan, 2006.

C- DİĞER

1. Çalıştay:

- a. Türkiye'de Diyabet Profili (Diyabet Bakım, İzlem ve Tedavisinde Mevcut Durum Değerlendirmesi; Çalıştay Raporu, 2009.

2. Kongreler:

a. Uluslararası:

- i. 9. Bantao Congress; 18 Kasım-22 Kasım, 2009.

- ii. 7. Congres of European Federatin of İnternal Medicine; 27 Mayıs-30 Mayıs, 2009.

b. Ulusal: 24 yurtiçi kongre.

3. Kurslar:

- a. İntestigator Training Program Workshop
- b. Endoson Eğitim Günleri: 2. Endoskopik Ultrasonografi Uygulamalı Eđitimi

4. Sınavlar:

- a. İç hastalıkları uzmanlığı yeterlilik sınavı (BOARD), 2009: Başarılı
- b. Akademik lisansüstü eğitim sınavı (ALES), Kasım 2009: 82.289