

Kronik Böbrek Hastalarında Serum Fosfat Düzeyleri ve Kalsiyum X Fosfat Sonuçlarının Karotis İntima-Media Kalınlığı ile İlişkisi

Serum Phosphate Levels and Calcium X Phosphate Product in Chronic Renal Disease and Their Relationship with Carotid Intima-Media Thickness

Banu Arslan Şentürk* Ruhan Uzun* Füsun Üstüner*
Mustafa Cirit** Sadık İnce***

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

*I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, **Nefroloji Kliniği, ***Radyoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Hiperfosfatemiyi ve yüksek kalsiyum x fosfat değerleri kronik böbrek hastalığı olan bireylerde önemli ve sık gözlenen kardiyovasküler risk faktörleridir. Ancak riskteki bu artışla hiperfosfatemiyi ve birlikte yükselmiş kalsiyum x fosfat sonuçlarının ilişkisi tam olarak açık değildir. Bu çalışmanın amacı; kronik böbrek hastalarında artmış koroner arter hastalığı için potansiyel risk faktörleri olarak gündeme gelen fibrinojen, kalsiyum x fosfat sonuçları ve fosfat düzeylerini ve bu düzeylerin aterosklerozun anatomik yayılımının izlenmesinde kullanılmakta olan karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada farklı düzeylerde kronik böbrek hastalığı olan 40 hasta (GFR = 8.4 - 83.5 ml/dk) ve sağlıklı 20 gönüllü bireyin (GFR>90 ml/dk), serum BUN, kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfat, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserit ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü, kalsiyum x fosfat sonuçları hesaplandı. Tüm bireylerin ultrasonografi ile karotis arter intima-media kalınlığı ölçüldü. Karotis arter intima-media kalınlığı değerlerindeki artışa serum fosfat düzeyleri ve kalsiyum x fosfat değerlerinin etkisi değerlendirildi.

Bulgular : Tüm hastaların serum fosfat (p = 0.003), kalsiyum x fosfat (p = 0.023) ve fibrinojen (p = 0.000) sonuçları kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı. Ayrıca karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri kalsiyum x fosfat sonuçları (p = 0.04, r = 0.283) ve yaş (p = 0.00, r = 0.804) ile pozitif korele bulundu. Çoklu stepwise regresyon analizinde (R² = 0.618, F ratio = 21.536, p = 0.000), maksimum karotis arter intima-media kalınlığı ile yaş (t = 7.735, p = 0.000), kalsiyum x fosfat (t = -2.174, p = 0.036) ve fibrinojenin (t = -3.152, p = 0.003) bağımsız birlikteliği gözlemlendi.

Sonuç: Sonuçlarımız kronik böbrek hastalığı olan bireylerde ateroskleroz gelişiminde ileri yaş, yüksek kalsiyum x fosfat sonuçları ve fibrinojen değerlerinin önemli risk faktörleri olarak kabul edilebileceğini

Bu çalışma VI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

ve bu hastalardaki arter duvar kalınlıklarının artışının önlenmesi için serum fosfat düzeylerinin kontrolünün gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hiperfosfatemî, Ca X P değerleri, böbrek hastalığı

ABSTRACT

Objective: Hyperphosphatemia and high calcium X phosphate product are significant and common risk factors of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. However, the relationship is not clear between increased risk and hyperphosphatemia and elevated calcium X phosphate product. Carotid intima-media thickness is a marker of early atherosclerosis, especially it's anatomic extent and progression. In chronic renal disease fibrinogen, phosphate levels and calciumXphosphate product are thought to be potential risk factors for cardiovascular disease. The aim of this study is to investigate the association between these risk factors and the measurement of carotid intima-media thickness.

Material and Methods: In this study we measured serum BUN, creatinine, uric acid, calcium, phosphate, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceride and plasma fibrinogen levels and calculated calciumXphosphate product of 40 patients in Chronic Kidney Disease of different severity (GFR=8.4-83.5 ml/min) and in 20 healthy control subjects (GFR>90 ml/min). Carotid intima-media thickness of all subjects were measured by ultrasonography. The possible contribution of serum phosphate levels and calciumXphosphate product on carotid intima-media thickness increase were evaluated.

Results: The patient group had significantly higher serum phosphate (p = 0.003), CaX P (p = 0.023) and fibrinogen (p = 0.000) values than the control group. Carotid intima-media thickness values were found to be positively correlated with CaXP (p = 0.04, r = 0.283) and age (p= 0.00, r= 0.804). We observed an independent correlation of maximum carotid intima-media thickness with age (t=7.735, p = 0.000), calciumXphosphate (t = -2.174, p= 0.036) and fibrinogen (t = -3.152, p = 0.003), by using multipl stepwise regression analysis (R² = 0.618, F ratio = 21.536, p = 0.003).

Conclusions: Our results revealed that age, elevated calciumXphosphate product and fibrinogen levels are significant risk factors for the development of atherosclerosis in patients with chronic renal disease. In these patients controlling serum phosphate levels may be helpful to prevent the increase in vessel wall thickness.

Key Words: Hyperphosphatemia, calciumXphosphate product, kidney disease

GİRİŞ

Son dönem böbrek hastalarında, özellikle diyalize bağımlı olanlarda, vasküler hastalıkların gelişme riski genel populasyona göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bu hastaların kardiyovasküler ölüm riski sağlıklı bireylere göre 10-20 kat daha yüksek rapor edilmiştir (1). Bu nedenle son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Fibrinojen kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi için non-klasik risk faktörleri arasında sayılabilecek potansiyel bir belirteçtir (2). Yüksek fibrinojen düzeylerinin arter yapısının değişimine yol açan faktörlerden biri olduğu ve karotis arter intima-media kalınlığı (CIMT)

kalınlaşması ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu açıklanmıştır (3).

Genel populasyon ve kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalar da plazma fibrinojen düzeyindeki yükselmeye bağlı protrombotik potansiyeldeki artışın, aterosklerotik komplikasyonlar için önemli bir risk (4) oluşturduğunu ve fibrinojenin KVH sıklığıyla ilişkisini göstermektedir (5,6). Fibrinojen diğer hemostatik faktörlerle birlikte trombosit agregasyonu ve kan viskozitesinde artışa neden olmaktadır. Bu durumun endotel hasarı gelişimine yol açarak olarak aterosklerotik değişiklikleri ve trombozu artırdığı düşünülmektedir (7,8). Ancak kronik böbrek hastalarında (KBH) yüksek fibrinojen düzeyinin, KVH riskine katkısı ve diğer KVH risk faktörleri ile ilişkisi açık değildir.

Hiperfosfatemi, KBY'li hastalarda sık rastlanan bir problemdir. Yapılan çalışmalar serum fosfat düzeylerindeki ve kalsiyum x fosfat (Ca X P) sonuçlarındaki yüksekliği son dönem böbrek hastalarında (ESRD) artmış mortalite riskiyle ilişkilendirmektedir. Bu çalışmalarda özellikle serum fosfat düzeyleri 6.5 mg/dl'nin üzerindeki hastaların, fosfat düzeyleri daha düşük hastalara göre belirgin derecede yüksek mortalite riskine sahip oldukları gözlenmiştir (9,10). Mortalite riskindeki artış, bu hastalarda serum fosfat düzeylerinin en önemli ölüm sebeplerinden biri olan aterosklerotik komplikasyonlara katkısı olabileceğini akla getirmektedir. Aynı zamanda yüksek kan fosfat düzeyleri ve CaXP sonuçlarının vasküler kalsifikasyonda belirgin artışa neden olduğu bilinmektedir (11). Bu artışın ESRD'da hızlanmış aterosklerozun mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (12).

Bu çalışmanın amacı, KBH'da KVH riskinin tanımlanmasında yeni belirteçler olarak önem kazanan fibrinojen, CaXP ve fosfat düzeylerinin (13) belirlenmesi ve bu düzeylerin aterosklerozun anatomik yayılımının izlenmesinde kullanılmakta olan CIMT ölçümleri ile ilişkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya farklı düzeylerde KBH olan 40 hasta (GFR= 8.4 - 83.5 ml/dk) ve hiçbir sağlık problemi olmayan 20 gönüllü (GFR>90 ml/dk) dahil edildi. Hasta bireylerden 10'u hemodiyaliz tedavisi görmekte idi. Hasta bireyler Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde izlenen hastalar arasından seçildi. Sağlıklı bireyler doktorlar, tıbbi teknisyenler ve onların akrabaları arasından seçilen sağlıklı gönüllülerdi. Bütün katılımcılardan çalışmaya dahil olmaları ile ilgili onay alındı.

Kan örnekleri sabah 8:00 ve 9:00 arasında, gece boyunca süren açlık sonrasında, vakumlu tüplere alındı ve 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve tüm ölçümler kan örneklerinin toplandığı gün yapıldı.

Kan glukoz düzeyleri heksokinaz yöntemi ile, kalsiyum arsenazo III boya reaksiyonu ile, fosfat fosfomolibdat yöntemi ile, BUN, kreatinin, ürik asit, kolesterol, trigliserit ve HDL-kolesterol düzeyleri enzimatik yöntemlerle Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol konsantrasyonları Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı.

Fibrinojen konsantrasyonları Clauss yöntemiyle, ACL Futura koagülasyon cihazında (Beckman Coulter, France) ölçüldü ve ticari olarak mevcut kitler kullanıldı (Instrumentation Laboratory, Milano-Italy).

Karotis Arter Ultrasonu

CIMT ölçümleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde Toshiba Nemi o Renkli Dopler Cihazı (3,5 mHz konveks probu) kullanılarak yapıldı. Karotis arterleri bilateral olarak longitudinal ve transvers tarandı. Her hastadan 8 bölge ölçümü yapıldı ve istatistiksel değerlendirme için ortalama intima-media kalınlığı (OIMT) ve bu ölçümlerden en yüksek değer maksimum intima-media kalınlığı (MIMT) olarak kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Unpaired t testi hasta ve normal bireylerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı (r) değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. CIMT üzerinde farklı değişkenlerin etkisini incelemek üzere stepwise çoklu regresyon analizi uygulandı.

Bütün analizler SPSS (version 11.0) kullanılarak Windows XP programında yapıldı (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

BULGULAR

Çalışma grubunun tüm demografik verileri ve çalışılan parametrelerin sonuçları Tablo 1'de

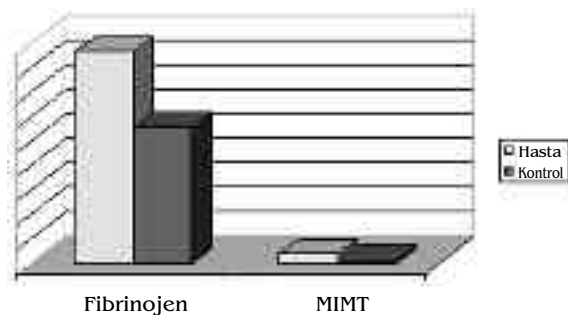
Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı olan hastalar ile kontrol grubunun demografik verileri ve sonuçların karşılaştırılması.

	Hasta (n= 40) (Ortalama ± Standart Sapma)	Kontrol (n= 20) (Ortalama ± Standart Sapma)
GFR (ml/dk)	37.9 ± 25.19 **	120.1 ± 11.7
Fibrinojen	431.2 ± 103**	276 ± 38.5
Ürik asit (mg/dl)	8.1 ± 5.9*	4.2 ± 1.5
BUN (mg/dl)	39.6 ± 23.36 **	13.1 ± 3.6
Kreatinin (mg/dl)	2.7 ± 2.1 **	0.8 ± 0.13
Kalsiyum (mg/dl)	9.1 ± 0.9	9.5 ± 0.29
Fosfor (mg/dl)	4.1 ± 0.75**	3.6 ± 0.33
Kalsiyum X fosfor	38.7 ± 8.3*	34.1 ± 4.2
Trigliserit (mg/dl)	155.9 ± 100.6	125.5 ± 55.8
T. kolesterol (mg/dl)	200.1 ± 93	185.1 ± 31.5
HDL-kolesterol(mg/dl)	44.9 ± 10.3	44.6 ± 6
LDL- kolesterol (mg/dl)	124 ± 75	115 ± 24
Yaş	57.1 ± 16.4 **	52.1 ± 10.9
Kilo	64 ± 11	65 ± 10
Ortalama IMT	1.07 ± 0.43 **	0.56 ± 0.08
Maksimum IMT	1.87 ± 0.98 **	0.69 ± 0.11

*p < .05. **p < .01 hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması.

özetlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum BUN, kreatinin, ürik asit, fosfat düzeyleri ve CaXP sonuçları hasta bireylerde belirgin yüksekti (sırasıyla; p = 0.001, p = 0.000, p = 0.047, p = 0.003, p = 0.023). Hasta gruba ait fibrinojen düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak belirgin yüksek bulundu (p = 0.000).

Hastaların OIMT ve MIMT ölçümleri de kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (sırasıyla; p = 0.000, p = 0.000). Hasta ve kontrol grup-



Fibrinojen mg/dl olarak gösterilmiştir.

Şekil 1. Hasta bireylerin ve kontrol grubunun ortalama fibrinojen, MIMT düzeyleri.

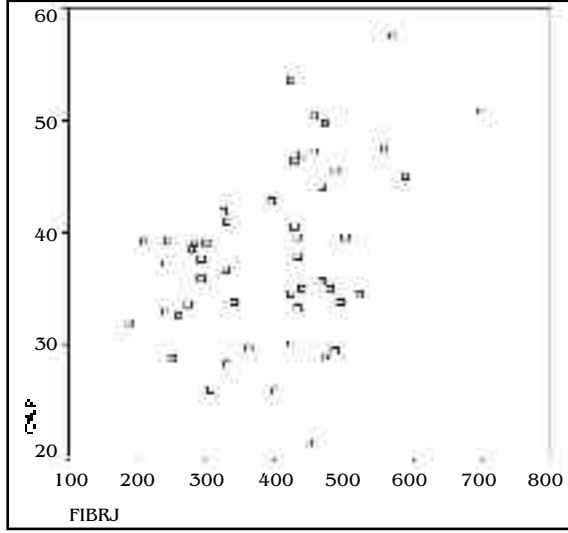
larının fibrinojen ve MIMT değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı olan grup daha önce yapılan anjiyografi sonuçlarına göre koroner kalp hastalığı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldıklarında ise koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan hastaların fibrinojen düzeylerinin (469.77 ± 43.46 mg/dl) diğer hastalara (404 ± 86 mg/dl) göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptandı (p=0.04).

Hasta örneklerinde çalışılan tüm parametrelerin korelasyon analiz sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda fibrinojen ile trigliserit (p = 0.008, r = 0.367) ve CaXP sonuçları (p = 0.011, r = 0.355) arasında pozitif ilişki saptandı (Şekil 2). OIMT

Tablo 2. KBY'li hastalarda korelasyon analiz sonuçları.

	CaXP sonuçları	GFR	Trigliserit
Fibrinojen	p = .011 r = .355	p = .018 r = -.330	p = .021 r = .330
OIMT	p = .049 r = .283	p = .014 r = -.347	



Şekil 2. CaXP değerleri ile plazma fibrinojen düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.

değerleri ise sadece CaXP sonuçları ile pozitif ilişki bulundu ($p = 0.049$, $r = 0.283$), fibrinojen ile anlamlı ilişki tespit edilemedi. Ancak çoklu stepwise regresyon analizi ($R^2 = 0.618$, Fratio = 21.536, $p = 0,000$) ile, MIMT'nin fibrinojen ($t = -3.152$, $p = 0.003$), CaXP ($t = 2.174$, $p = 0.036$) ve yaşla ($t = 7.735$, $p = 0.000$) bağımsız birlikteliği tespit edildi.

TARTIŞMA

Ultrason ile CIMT ölçümü arteriyel hastalıkların izlenmesinde kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir (14). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, bu noninvaziv metodun kardiyovasküler riskin değerlendirilebilmesi için faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (2, 11). Biz çalışmamıza katılan KBH'da kontrol grubuna göre yüksek CIMT değerleri saptadık. Bu sonuçlar diğer yazarların bulgularıyla uyumludur (15) ve son dönem böbrek hastalarında rapor edilen artmış kardiyovasküler komplikasyon riskini desteklemektedir. CIMT ve yaş arasında gözlediğimiz pozitif ilişki de literatürle uyumludur (15). Regresyon analizinde saptadığımız CIMT üzerinde yaşın belirgin etkisi, aterosklerotik değişikliklerin ilerlemesinde doğal yaşlanma sürecinin önemini göstermektedir.

Hiperfosfatemi, KBH'da sık karşılaşılan problemlerdendir. Vasküler kalsifikasyonun diyaliz hastalarında, genel popülasyondan ve normal böbrek fonksiyonlu KVH olan bireylerden daha sık gözlemlendiği bilinmektedir (16) ve bu hastalardaki hızlanmış aterosklerozun mekanizmalarından birinin artmış vasküler kalsifikasyon olabileceği düşünülmektedir. Krog M. ve ark. (17) oluşturdukları deneysel renal yetmezlik modellerinde kalp ve aortta kalsiyum içeriğinin büyük ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir. Goodman ve ark. (18) çalışmalarında normal bireylerle karşılaştırıldığında genç diyaliz hastalarının koroner arterlerinde kalsifikasyonların genişliğini ve sıklığını artmış olarak tespit etmişler ve CaXP sonuçlarındaki yüksekliği koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulmuşlardır. Yapılan birçok çalışmada benzer şekilde KBY hastalarda koroner kalsifikasyonda artış (19-22) ve özellikle artmış CaXP sonuçları ile miyokardiyal dokulardaki kalsiyum birikimi arasında (22) belirgin bir ilişki saptanmıştır.

KBH'da yapılan çalışmalarda CIMT ölçümleri ile serum fosfat düzeyleri arasında gösterilen bu güçlü ilişkiyi (11,15) destekler şekilde bizim hasta grubumuzun da serum fosfat ve CaXP sonuçları kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve CaXP sonuçları ile CIMT değerleri arasında pozitif ilişki saptandı. Bulgularımız artmış serum fosfat düzeyleri ve CaXP sonuçlarının vasküler kalsifikasyonu arttırarak KBH'da gözlenen artmış kardiyovasküler komplikasyon riskine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Yüksek fibrinojen düzeylerinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bir akut faz proteini olmasının yanı sıra, kanın fizikokimyasal özelliklerini değiştiren etkileri (plazma viskozitesi, eritrosit ve trombosit agregasyonu, fibrin formasyonu, miyositlerin damar duvarına infiltrasyonu ve proliferasyonunu arttırması gibi) vasküler değişikliklerin gelişiminde önemlidir (7,8). Genel popülasyon ve kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalar, plazma fibrinojen düzey-

lerindeki artışa bağlı protrombotik potansiyeldeki artışın, aterosklerotik komplikasyonlar için önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir (4). Ayrıca yüksek fibrinojen düzeylerinin arter yapısının değişimine yol açan faktörlerden biri olduğu ve karotis IMT kalınlaşması ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (3,4). Bizim hasta grubumuzda da plazma fibrinojen düzeyleri diğer çalışmalarla uyumlu olarak kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubumuzda koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan hastaların fibrinojen düzeylerinin de diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Plazma fibrinojen düzeyleri ile CaxP sonuçları arasında pozitif ilişki gösterdik. Sonuçlarımız fibrinojenin, son dönem böbrek hastalarında vasküler komplikasyonların gelişiminde ve dolayısıyla KVH riskinin artışında önemli rol oynadığını gösteren çalışmaları doğrulamaktadır (4,24).

Ek olarak yaptığımız çoklu stepwise regresyon analizi, fibrinojen ve CaXP sonuçlarının yaş ve MIMT ölçümleri ile bağımsız birlikteliğini göstermiştir. Tüm verileri birlikte değerlendirdiğimizde, bu bulgular KBH'da oluşan kardiyovasküler komplikasyonlara neden olan patolojik olayların gelişiminde artmış fibrinojen ve CaXP sonuçlarının önemli rol oynadığını ve bu hastalardaki arter duvar kalınlıklarının artışının önlenmesi için serum fosfat düzeylerinin kontrolünün gerekli olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dialysis* 1999; 12: 69-76.
2. Kirmizis D, Tsiandoulas A, Pangalou M, Koutoupa E, Rozi P, Protopappa M, et al. Validity of plasma fibrinogen, D-dimer, and the von Willebrand factor as markers of cardiovascular morbidity in patients on chronic hemodialysis. *Med Sci Monit* 2006; 12(2): CR55-62.
3. Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Krauze-Brzosko K, Mysliwiec M. Intima media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients. *Physiol Res* 2005; 54(5): 497-504.
4. Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, Chida Y, et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(6): 848-54.
5. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Brzosko S, Lebkowska U, Mysliwiec M. Renal transplant recipients with coronary artery disease exhibit impairment in fibrinolysis and structural changes in carotid arteries. *Transpl Int* 2005; 18(2): 256-9.
6. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, et al. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(3): 438-44.
7. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
8. Brzosko S, Mysliwiec M, Donati MB. Homocysteinemia in patients with type 1 diabetes in relation to renal function. *Diabetes Care* 2001; 24: 2158.
9. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Shearon TH, Port FK. Association of Elevated Serum PO₄, Ca x PO₄ Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138.
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al: Association of serum phosphorous and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
11. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, et al. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5): 859-65.
12. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2857-67.
13. Enia G, Panuccio V, Mallamaci F, Tripepi G, Mandalari A, Zoccali C. Fibrinogen and calcium x phosphate product are predictors of cardiovascular events in the CAPD population. *J Nephrol* 2005; 18(6): 764-9.
14. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical events. *Ann Int Med* 1998; 128: 262-269.

15. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-826.
16. Malberti F, Ravani P. Disturbances of mineral metabolism and vascular calcifications in dialysis patients (review). *G Ital Nefrol* 2004; 21(3): 238-44.
17. Krog M, Ejerblad S, Johansson H, Pettersson L. Tissue calcium in uraemia. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 23: 141-144.
18. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
19. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
20. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-233.
21. Wade MR, Chen YJ, Soliman M, Kaptein E, Massry SG, Rahimtoola SH, et al. Myocardial texture and cardiac calcification in uremia. *Mineral & Electrolyte Metabolism* 1993 ; 19: 21-24.
22. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85: 651-657.
23. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-105.
24. Lottemoser K, Petras S, Poge U, Fimmers R, Hertfelder HJ, Schiermeyer B, et al. The fibrinolytic system in chronic renal failure. *Eur J Med Res* 2001; 6(9): 372-376.

Yazışma adresi:

Dr. Banu Arslan Şentürk
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya Laboratuvarı
Yeşilyurt, İzmir
Tel : 0.232 244 44 44 - 2446 / 2647
GSM: 0.505 525 26 15
E-posta: drbarslan@gmail.com
