

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI VE
VİTAMİN D RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE AYRILMAZ

2012 - İSTANBUL

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI VE
VİTAMİN D RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. GÜLÇİN KANTARCI

Dr. AYŞE AYRILMAZ

2012 - İSTANBUL

ÖNSÖZ

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilimdalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi sırasında bilgi ve becerilerinden faydalanma imkanı bulduğum benden manevi desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Cengiz Pata, Sayın Prof.Dr. Yaşar Küçükardalı, Sayın Prof. Dr.Sami Kartı, Sayın Doç.Dr. Başak Oyan Uluç, Sayın Doç.Dr. Hasan Aydın, Sayın Yard. Doç.Dr. Müge Bıçakcıgil ve Sayın Yard. Doç.Dr. Zehra Eren' e Bilgi ve becerilerini tüm asistan arkadaşlarım dahil benden esirgemeyen, varlığını ve sıcaklığını her zaman yanımda hissettiğim, destekleyici tavrıyla mesleki anlamda gelişmemi sağlayan Nefroloji bilim dalı başkanı, tez danışmanım saygıdeğer hocam, Sn. Prof. Dr. Gülçin Kantarcı'ya Genetik çalışmalar sırasındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Turgay İsbir' e, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca diyaliz merkezlerinde, hasta verilerinin ve numunelerin temini konusunda yardımlarını esirgemeyen Türkmed Diyaliz'den Dr.Mehtap Çelik, Dr.Metin Mumcuoğlu ve hemşirelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresinde yaşamış olduğum bitakım sağlık sıkıntılarım nedeniyle desteğini esirgemeyen tüm hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren canım aileme, her zaman ve her durumda yanımda olan, sevgisini hep hissettiğim biricik eşime, sevgisi ile beni hayata bağlayan dünyalar güzeli kızıma canı gönülden sevgilerimi sunarım.

Teşekkürler.

Ayşe Ayrılmaz

İstanbul-2012

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI VE
VİTAMİN D RESEPTÖR POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
6. KAYNAKLAR.....	84

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında kemik mineral bozuklukları ve Vitamin D reseptör polimorfizmi ilişkisi

Ayşe Ayrılmaz, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2012

Giriş: Kronik Böbrek Hastalığı- Kemik Mineral Bozuklukları (KBH-KMB), kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlayarak renal replasman tedavileri sırasında da farklı şekillerde devam eder. Kalsiyum/PTH/Kalsitriol aksıyla ilgili çalışmalarda, SDBY hastalarında kemik ve mineral metabolizması anormalliklerinde değişik genetik faktörlerin etkili olduğu rapor edilmiştir.

Amaç: Biz bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında kemik mineral bozuklukları ve vitamin D reseptör polimorfizmi ilişkisi ve bu hasta grubunda komorbid durumlara D vitamini polimorfizminin nasıl bir etkisi olduğunu incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: SDBY tanısıyla haftada 3 gün 3-5 saat süreyle hemodiyalize giren 18 yaş üstü, 105 hasta ve 18 yaşından büyük, herhangi bir malinite durumu olmayan, sağlıklı kadın ve erkek gönüllülerden oluşan 50 kişi kontrol grubu olarak belirlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık gibi demografik özellikleri, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları, hemodiyaliz süreleri kaydedildi. Komorbiditeleri(HT, DM,PDH, KKH, HL), son dönem böbrek yetmezliği tanısı konulduktan sonra paratiroid adenomu gelişmesi, paratiroidektomi yapıp yapılmadığı, kullandığı D vitamini ve türü kaydedildi.

Hastaların son 1 yıl içindeki laboratuvar kayıtları incelenerek; elektrolit (Na, K, Ca, P) değerleri (son 3 aylık ortalama), BUN, Kreatinin, albumin, ALP, PTH (son 1 yıl içindeki ortalama değer), 25(OH)D düzeyleri kaydedildi. Vit D FokI reseptör polimorfizmi için genotiplendirmeleri yapıldı.

Bulgular: VDR FokI polimorfizmi genotiplendirmesi sıklığı hastalarda %5.7(6) ff , %54.3 (57) FF , %39 (41) Ff ve kontrol grubunda %68 (34) FF, %32 (16) Ff, %0.0 ff bulundu. 33 kadın hastada (%26.5) ve 21 erkek hastada (%27.5) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml)vardı. PTH düzeyleri <100, 100-450, >450 pg/ml şeklinde 3 gruba ayrıldı. PTH düzeyi >100 pg/ml olanlarda daha çok FF genotipine (55) rastlandı. Hastalarda 25(OH)D düzeylerinin dağılımı ile PTH (Paratiroid Hormon) düzeylerinin dağılımı karşılaştırıldığında en yüksek PTH düzeyleri 25(OH) D düzeyi <20 ng/ml olan hasta grubunda bulundu. En fazla 25(OH)D eksikliği (<20 ng/ml) FF genotipine (43) sahip olanlardaydı.

Sonuç: Çalışmamızda hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kemik mineral bozuklukları ve D vitamini FokI reseptör polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gibi aynı hasta grubunda komorbid durumlarda D vitamini FokI reseptör polimorfizmi ilişkisinin de olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Vit D FokI Reseptör Polimorfizmi, Kronik böbrek yetmezliği, Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini

SUMMARY

Bone mineral disorders at ESRD patients undergoing hemodialysis and its association with Vitamin D receptor polymorphism

Ayşe Ayrılmaz, Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, İstanbul.

Chronic Renal Failure-Mineral bone Disorders occur at early stages of renal failure and continues in different forms during renal replacement therapy. Association studies related to the Calcium/PTH/Calcitriol axis indicate that genetic factors may be responsible for interindividual variability in the occurrence and severity of bone and mineral metabolism abnormalities among ESRD patients.

Aim: We aimed that, to analyse the association of mineral bone defects at hemodialysis patients with Vitamin D receptor polymorphism and the effects of vitamin D receptor polymorphism on the comorbid diseases with these ESRD patients.

Materials and Methods: 100 ESRD patients >18 years old undergoing hemodialysis for a three times a week for 3-5 hours and 50 voluntary, healthy man and women with no malignancy were as a control study determined. Demographic features like age, gender, weight and height, primary diseases causes ESRD and hemodialysis durations were recorded. Comorbidities (HT, DM, PDH, KVH, HL), parathyroid adenomas, parathyroidectomy, and types of D vit used recorded. Electrolyte (Na, K, Ca, P) levels (average of the last 3 months), BUN, creatinin, albumin, ALP, PTH levels; average of the last 1 year, 25(OH)D levels recorded. Vitamin D FokI receptor polymorphism genotypings were studied.

Results: VDR FokI polymorphism genotype frequencies in the patient population were %5.7(6) ff, %54.3 (57) FF, %39 (41) Ff and 68% FF, 32% Ff, 0.0% ff in a healthy control population. Vitamin D deficiency (<20 ng/ml) was detected in 33 female patients (26,5%) and 21 male patients (27,5%). PTH levels were separated three groups as <100, 100-450, >450 pg/ml. The patient group with PTH level >100 pg/ml has the most FF genotype(55). We compared 25(OH)D levels distribution with PTH levels distribution and detected that highest PTH levels were with 25(OH)D deficiency (<20 ng/ml) group. And also most of 25(OH) deficiency (<20 ng/ml) was with FF genotype(43).

As a result, in our study we assign that there was no significant relationship between bone mineral disorders and Vitamin D receptor FokI Polymorphism and also there was no significant relationship between comorbid diseases and Vitamin D receptor FokI Polymorphism in patients undergoing hemodialysis.

Keywords: Vit D FokI Receptor Polimorphism, Chronic renal failure, Calcium, Phosphorus, Vitamin D

KISALTMALAR

GFO:	Glomeruler filtrasyon oranı
PTH:	Paratiroid Hormon
Pi:	Fosfor iyonu
Ca:	Kalsiyum
Na:	Sodyum
K:	Potasyum
FGF 23:	Fibroblast growth faktör 23
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
VDR:	Vitamin D reseptörü
BMI:	Body Mass Index
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
MKB:	Mineral Kemik Bozuklukları
SHPT:	Sekonder Hiperparatiroidizm
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
CaSR:	Kalsiyum duyarlı reseptör
FGFR:	Fibroblast Growth Faktör Reseptörü
SAPD:	Sürekli ayaktan periton diyalizi
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
BMD:	Bone Mineral Density
RRT:	Renal Replasman Tedavisi

TABLolar LİSTESİ

- Tablo.1.** Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları
- Tablo.2.** VDR FokI gen bölgesi için kullanılan PCR protokolü
- Tablo.3.** VDR FokI gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon prosedürü
- Tablo.4.**FokI Enzimi Kesim Protokolü
- Tablo.5.**Hasta grubu yaş, boy, kilo ve VKİ ortalamaları(\pm SD)
- Tablo.6.**Hasta grubu biyokimya parametreleri ortalamaları(\pm SD)
- Tablo.7.**Cinsiyet, hemodiyaliz süreleri ve komorbiditelerinin (HT, DM, PDH, KVH, HL) dağılımı
- Tablo.8.**Hastalarda Paratiroid adenomu, paratiroidektomi, kullanılan D vit türü, PTH düzeyi ve FokI polimorfizm dağılımı
- Tablo.9.** Kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkların dağılımı
- Tablo.10.** Kadınlarda ve erkeklerde 25(OH) D düzeylerinin dağılımı (hastalarda)
- Tablo.11.**Kadınlarda ve erkeklerde 25(OH) D düzeylerinin dağılımı (kontrol grubunda)
- Tablo.12.** 25(OH) D düzeyi ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişki
- Tablo.13.**25(OH)D düzeyinin paratiroid adenomu ve/veya paratiroidektomili hastalar
- Tablo.14.** Dvitamini replasman türü veya kullanmayanlarda 25(OH)D düzeyi
- Tablo.15.**PTH düzeyi ile 25-OH D düzeyi dağılımı arasındaki ilişki
- Tablo.16.** Hasta grubunda VDR FokI polimorfizminin 25(OH) D düzeyleriyle ilişkisi
- Tablo.17.**Paratiroid adenomu olan hastalarda Fok I polimorfizmi
- Tablo.18.**Hastalarda PTH düzeyi ve Fok I polimorfizmi arasındaki dağılım
- Tablo.19.**FokI polimorfizmi ve BUN, Keatinin, Ca, P, K, Na, Albumin, ALP düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo.20.**Hasta grubunda komorbid hastalıklarda FokI polimorfizmi genotipi dağılımı
- Tablo.21.**Kontrol grubunda Fok I polimorfizmi ve 25(OH) D düzeyi arasındaki dağılım
- Tablo.22.**Kontrol grubu FokI genotipi dağılımı
- Tablo 23.** Hasta ve kontrol grupları arasında FokI genotipinin dağılımı
- Tablo.24.** Hasta ve kontrol grupları arasında 25(OH) D düzeylerinin dağılımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil.1.**Böbrek epitel hücrelerinde bulunan NaPi taşıyıcı proteinlerinin çalışma mekanizmaları
- Şekil.2.** Böbrek proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde PTH'ın NaPi-IIa taşıyıcı proteinlerinin yoğunluğunu belirleme mekanizmaları.
- Şekil.3.** PTH' un Ca²⁺ metabolizması üzerine olan etkisinin diagramatik ifadesi
- Şekil.4.** Epitel hücrelerinden Ca²⁺ transportunun diagramatik ifadesi
- Şekil.5.** KBH' da kemik, kalsiyum ve fosfor anormalliklerinin gelişim şeması.
- Şekil.6.** D vitamini metabolizması
- Şekil.7.** VDR domen yapısının şematik görünümü
- Şekil.8.** Polimorfizm lokalizasyonları
- Şekil.9.**VDR Fok1 Polimorfizmi Kesim Görüntüsü
- Şekil.10.** Hasta grubunda FokI genotipi dağılımı
- Şekil.11.** Hasta grubunda 25(OH)D düzeyi dağılımı
- Şekil.12.**Kontrol grubunda 25(OH)D düzeyi dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Hastalığı- Kemik Mineral Bozuklukları (KBH-KMB) kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlar ve renal replasman tedavileri sırasında da farklı şekillerde devam eder.

Tüm vücudun kalsiyum-fosfor dengesinin sürdürülebilmesi için böbrek fonksiyonlarının yeterli olması gerekir. SDBY olan hastalar bu hemostazı sürdüremediklerinden önemli morbidite ve mortaliteye yol açan değişik kemik-mineral metabolizması bozuklukları görülür.

Diyaliz hastalarında mineral metabolizmasında oluşan bozukluklar iskelet sistemini ve damarsal yapıları etkileyerek hem kemikte hemde kalb ve damar sisteminde yapısal bozukluklara neden olurlar.

Paratiroid bezi, böbrek ve kemik gibi organlarla etkileşerek mineral hemostazisinde önemli bir rol oynar. Ekstraselüller kalsiyum seviyelerindeki iniş çıkışlar, paratiroid kalsiyum-duyarlı reseptörler tarafından algılanır ve buna bağlı PTH sentez ve sekresyonunu regüle eder. PTH, kemikten fosfat ve kalsiyum çıkışını artırır, böbrekten üriner kalsiyum atılımını düşürerek fosfat geri emilimini inhibe eder, 1,25 (OH)₂D sentezini uyarır. Artmış 1,25 (OH)₂D, ince barsak üzerinden diyetle kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Ayrıca paratiroid bezini etkileyerek PTH sentezini inhibe eder böylece bir negatif feedback döngüsüne girer. Serum fosfat seviyesindeki artış direkt olarak ekstraselüler fosfat sensörü aracılığıyla PTH sekresyonunu uyarır ve sırasıyla böbreği uyatarak fosfatüriyi artırır ve böylece hiperfosfatemi önlenir.

SDBY hastalarında kemik ve mineral metabolizması anormalliklerinin şiddetinin ve prevalansının değerlendirilmesinde. yaş, cinsiyet, ırk, altta yatan hastalık, komorbiditeler, teröpatik yaklaşımlar, diyaliz modu ve yaşam tarzı gibi değişik faktörler araştırılmıştır. Ancak hastalar arasında bunlarla tam olarak açıklanamayan anlamlı farklılıkların olduğu ve bu farklılığın genetik varyasyonlardan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hemodiyalize ya da periton diyalizine giren SDBY hastalarında mineral ve hormon metabolizmasındaki anormallikler daha komplikedir. Kalsitriol düzeyleri normalin altına iner, PTH artışlarına iskelet sistemi rezistansı olur, kalsiyum-fosfor dengesi sürdürülemez ve önemli nodüler paratiroid hiperplazi gelişir. SDBY hastalarında kemik ve mineral metabolizması, birçok genin kritik rol oynadığı genetik kontrol altındadır.

Biz bu çalışmada hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kemik mineral bozuklukları ve D vitamini FokI reseptör polimorfizminin ilişkisini ve bu hasta grubunda komorbid durumlara D vitamini polimorfizminin nasıl bir etkisi olduğunu incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1.Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyükdeğişiklik gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir.

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır(1). Kronik böbrek yetmezliği beş evrede sınıflandırmaktadır (3):

Evre 1: Mikroalbuminüri/proteinüri, hematüri veya histolojik değişikliklerin yansıttığı birkaç böbrek zedelenmesi kanıtı ile normal veya artmış GFR.

Evre 2: GFR da hafif azalmayla (60-89 ml/dk/1.73 m²) böbrek zedelenmesi.

Evre 3: Orta derecede GFR azalması (30-59 ml/dk).

Evre 4: GFR da ciddi azalma (15-29 ml/dk).

Evre 5: Böbrek yetmezliği; GFR<15 ml/dk. (2). Evre 5 yaşamı sürdürmek için diyaliz veya böbrek nakli gibi bir renal replasman tedavisinin (RRT) göz önüne alınmasının gerektiği durumdur.

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Hastaların çoğu erken veya orta derecede KBY olup da asemptomatik iken, KBY'nin toplum içindeki gerçek insidansı ve prevalansının doğruluğundan emin olmak güçtür. Bu nedenle böyle bireylerin taranması için klinik muayene (sistemik hipertansiyonun tespiti), biyokimyasal ölçümlere (serum kreatinini) veya idrar analizine (hematüri ve/veya proteinüri) başvurmak gerekir. ABD'de 3. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-1994) nüfusun kabaca %3'ünün (5.6 milyon birey) yükselmiş serum kreatininlerinin (> 1.4-1.6 mg/dL) olduğu, hipertansif olan % 70'inin yalnız küçük bir bölümünün (% 27) kan basıncı düzeyinin 140/90 mm Hg dan daha az olduğu sonucuna varmıştır (4). Bununla beraber NHANES III'ün daha ayrıntılı analizi, farklı GFR düzeyinde bulunan bireylerin kabaca hesaplanan sayılarını: 114 milyonun KBH evre I, 55.3 milyonun evre 2 (GFR 60-89 ml/dk), 7.6 milyonun evre 3 (30-59 ml/dk) ve 0.4 milyonun evre 4 KBY olarak belirlemiştir. Aynı yoklama albümin/kreatinin oranından kabaca hesaplanan albüminüri prevalansını % 11.7 (20.2 milyon birey) olarak bulmuştur (2,3). ABD'de 796 bireyde tek bir pratik çalışmada sağlıklı olanların % 4'ünde, hem diyabet hem hipertansiyonu olanların % 53'ünde proteinüri bulunmuştur. Japonya'da bir çalışmada hem proteinüri hem de hematürinin yaşla arttığı, 65 yaşından büyüklerin % 10'unda bir veya diğerinin bulunduğu (4), bununla beraber 10 yıllık takipte bu hastaların %2'den daha az bir bölümünün SDBY'ne eriştiği bulunmuştur.

Başlangıç, kan basıncı ölçümü ve idrar analizlerinin taranmasını (albüminüri/proteinüri ve hematüri için dipstick ölçümleri) kapsamalıdır. Ultrasonografi de K/DOQI tarafından faydalı ve invaziv olmayan bir tarama işlemi olarak ileri sürülür (2) ise de bu araştırmanın başlangıç tarama sürecinin bir parçası olması uygun değildir.

Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek hastalığı tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği 2010 Registri raporuna göre 49 505 hemodiyaliz hastası, 5519 periton diyaliz hastası ve 7879 böbrek nakilli hasta vardır. Türkiye'de 2010 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 853 (pmp) olarak saptanmıştır. Bu prevelans 2005 yılında 575 pmp idi, ülkemizde renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği sıklığı ve buna bağlı komplikasyonlar ve mortalite son yıllarda hızla artmaktadır(5).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

KBY bir çok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD’de son dönem böbrek yetmezliğinin %39’unu diabetes mellitus, %26’sını hipertansiyon ve %11’ini glomerulonefrit oluşturmaktadır (6,8). Türkiye de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren nedenlerin başında diyabetik nefropati gelir (7). Özellikle son yirmi yılda KBY’nin etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBY’ye götüren en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi, özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite etyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır.

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon meydana gelir. Her evredeki adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yaygınlığını belirler. GFR’nin normalin %20’sinin altına inmesi ile birlikte, progresif anoreksi, bulantı ve kusma, tuz retansiyonu, asidoz, uykusuzluk, anemi, kas yorgunluğu ve kan basıncında yükselme görülebilir.

Yapısal olarak insanlarda GFR’nin normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar. Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve glomerüler filtrasyon hızında artış görülür. Tek bir nefrondaki GFR artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam süresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomerüloskerozu ve interstisiyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir. Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBY’deki hipertansiyon oluşumundaki temel faktör, sempatik sinir sistemini aktive eden anjiotensin II ve nitrik oksid düzeylerindeki artıştır. Sistemik kan basıncı yüksekliğinin devamı böbrek yetmezliğinin fonksiyonel stabilitesini zaman içinde olumsuz etkileyerek irreversibl renal hasara neden olur (9).

2.1.4.Klinik

Kronik böbrek yetersizliğinden etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yoktur (Tablo 1). Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetersizliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFR değeri, 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFR değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetersizliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (10 12).

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozulur ve hastalarda noktüri başlar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir.

Distal tübülü ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Ancak infeksiyon, hemoliz veya beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle potasyum yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir.

Kompanzatri mekanizmalar sonucu glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır. Nefron başına üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır. Glomerüler filtrasyon değeri 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir.

Kronik böbrek yetmezliği seyrinde görülen divalent iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için mineral kemik bozuklukları (KBH-MKB) veya üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında görülen kemik bozuklukları temel olarak yüksek döngülü ve düşük döngülü olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Bu iki temel grup bir spektrumun iki ucunu temsil eder.

KBH-KMB altta yatan kronik böbrek hastalığına bağlı olarak mineral ve kemik metabolizmasında ortaya çıkan ve şu üç durumdan biri veya birkaçını içeren sistemik bir bozukluktur:

- 1) kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH) ve vitamin D metabolizması anormallikleri,
- 2) kemik döngü, mineralizasyon, hacim, lineer büyüme veya gücündeki anormallikler,
- 3) vasküler veya diğer yumuşak doku kalsifikasyonları

Tablo 1. Kronik böbrek yetersizliğinin klinik bulguları

SİSTEM	BULGU
Sıvı Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji-İmmunoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşılamaya cevapta azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

Metabolik –endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülü hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25(OH)₂D) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolun paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizyokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup, fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır.

Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse (Ca X P>60) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren quadriceps ve achilles tendon rüptürleri olabilir.

Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epiteliyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan

proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyum birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum, eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar.

Diyabetikler, ileri yaş grubu hastalar, paratiroidektomi yapılmış olanlar, SAPD hastaları ve kontrolsüz aktif D vitamini kullananlar da düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığı açısından risk altındadır(11). Miyopatinin en önemli nedeni D vitamini metabolizması bozukluklarıdır.

Kan magnezyum düzeyi son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yükselir ancak ek magnezyum yükü olmadığı sürece sorun çıkarmaz.

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; glomerüler filtrasyon değeri 25-30 ml/dakikanın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar.

Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, artmış koroner arter hastalığı riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir. Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir.

Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiyodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi anemidir. Genellikle glomerüler filtrasyon değeri 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokritte düşme başlar. Hastaların çoğunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir.

Kanama eğilimini artıran önemli faktörler trombosit fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı trombosit etkileşimi bozukluklarıdır.

Hastalarda ciddi infeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal infeksiyon bulguları daha az olabilir.

Hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve prostat kanseri riski artmıştır.

Malnütrisyon bazı hastalarda önemli bir sorundur. Glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki azalmaya rağmen insülin yıkılmasında azalma nedeni ile hastaların insülin ihtiyacı azalır hatta ortadan kalkar.

Kanda artan lipid daha çok trigliserittir; üremide en sık görülen lipid anormalliği Tip IV hiperlipemidir. Büyüme hormonu artar, somatomedin düzeyi artar ama aktivitesi azalmıştır. Hemodiyaliz hastalarında 5 yılda yaklaşık % 80, 8 yılda % 90 oranında akkiz renal kistik hastalık gelişir.

2.1.5.Hasta Yaşamı ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Hemodiyaliz tedavisi ile hasta yaşam hızı altta yatan hastalık, hasta yaşı, merkeze ve ülkeye göre değişkenlik göstermektedir; 1 yıllık yaşam hızı %80-90, 5 yıllık yaşam hızı %60-75 ve 8 yıllık yaşam hızı %50-70 arasında değişmektedir.

Mortalite açısından benzer riskleri taşıyan SAPD hastalarında yaşam süresi, hemodiyaliz hastalarından farklı değildir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda yaşam süresi birçok kanserden daha düşüktür (Evre I-II Hodgkin lenfomada uygun tedavi ile 16 yıllık yaşam yaklaşık %93.tür).

Mortaliteyi etkileyen başlıca faktörler; hastanın yaşı (yaş arttıkça prognoz kötüleşmektedir), kalp ve damar hastalıkları, diyabetes mellitus, hastalığın akut bir başlangıç göstermesi, yetersiz diyaliz ve altta yatan böbrek hastalığıdır. Amiloidoz hastanın yaşamını olumsuz etkilerken, glomerülonefrit olumlu etkileyebilir.

Bu hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler nedenlerdir.

2.1.6.Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konservatif Tedavisi

2.1.6.1. Predispozan Nedenlerin Saptanması ve Ortadan Kaldırılması

Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme (akut veya kronik tüm vakalara ultrason yapılmalıdır). Predispozan değerlerin başında nefrotoksik ilaçlar; başta NSAID, aminoglikozitler, ACE inhibitörleri, diüretikler, kemoterapötikler ve anestezi ilaçları gelir. Ayrıca su-elektrolit dengesizliği, hipo/hipertansiyon, infeksiyon, anemi, üriner sistem taşları, prostat hipertrofisi, kalp yetersizliği de önde gelen nedenlerdendir.

2.1.6.2. Son Döneme Gidişin Yavaşlatılması

- Diyet Tedavisi

Protein 0,5 g/kg/gün olarak verilir. Gıdalar kolesterolden fakir olmalı, mümkün olduğunca doymamış yağlar tercih edilmelidir. Hipertansiyon, kalp yetersizliğinde tuzsuz diyet uygulanır. İdrar akımını artırmak için çıkan idrarın 500 cc fazlası alınır. A vitamini hiçbir zaman verilmez.

- Sistemik ve İntraglomeruler Hipertansiyonun Tedavisi

Hastanın tolere edebileceği en düşük tansiyon en iyi tansiyondur. Bu amaçla ACE inhibitörleri ve AT2 reseptör blokerleri en iyi seçimlerdir ve hem sistemik basıncını düşürürler hem de efferent arteriolde güçlü vazodilatasyon yaparlar. Bir miktar üre, kreatinin artışı yapabilirler, bazalin %25 ne kadar artışta ilaçlar kesilmez. Bilateral renal arter stenozunda kullanılmazlar. Kalsiyum kanal blokeri tercih edilecekse nondihidropirin grubu tercih edilmelidir. Beta blokerler alfa blokerler ve diüretikler de verilebilir. Tiazid grubu diüretikler GFR % 30.un altına düştüğünde kullanılmazlar.

Furosemid kullanılacaksa da günde en az 2 doz halinde verilmelidir (13).

- Proteinürinin Azaltılması

Bu amaçla proteinüriyi selektif olarak azaltan ACE inhibitörleri kullanılır (13,14).

- Hiperfosfateminin Tedavisi

İlk olarak fosfor kısıtlamasına gidilir. Ancak şelatör de kullanılmalıdır. Bu amaçla alüminyum hidroksit veya kalsiyum asetat/karbonat kullanılır. Ancak alüminyum hidroksit özellikle demansa yol açtığı için tercih edilmez. Ancak fosfor düzeyi çok yüksekse tedaviye kalsiyum asetat veya karbonatla başlanılmaz kısıtlı bir süre alüminyum hidroksit kullanılabilir. Kalsiyum ve fosforun beraber yüksek olduğu durumda artan yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyon riski nedeniyle son yıllarda kalsiyum içermeyen Sevelamer ve Lantanyum gibi yeni fosfat bağlayıcıları da kullanıma başlanmıştır.

- Hiperlipidemi Tedavisi

Diyet, yeterli olmazsa sekonder ve primer koroner arter hastalığı korunması için statinler kullanılır.

2.1.6.3. Üremik Bulguların Tedavisi

Cilt bulguları ön planda ise parathormon düzeyine bakılmalı, 2-4 kat yükseklik istenir ancak daha fazla yüksek ise mutlaka düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Huzursuz bacak sendromu için diazem ve gerekirse diyaliz uygulanır. Hipertansiyon ve koroner sklerozlar tedavi edilmelidir. Üremik perikardit mutlak diyaliz endikasyonudur. Diyabetik hastalar için insülin ihtiyacı azalır.

Hiperpotasemi için potasyumdan uzak diyet verilir gerekirse kayexselat kullanılır. Üremik anemi gelişenlerde hedef hemotokrit düzeyi %30 .dur ve anemi yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra eritropoetin kullanılır.

2.1.7.Renal Replasman Tedavileri

Son dönem bobrek yetersizliği olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi yada renal transplantasyondur(1).

SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler. Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solusyonu arasında sıvı-solid değişimini esas alan bir tedavi şeklidir.

Diyalizin Klinik Endikasyonları(1,15,17,18)

- Akut böbrek yetmezliği,
- Kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 10ml/dk'nin altına inince kronik diyaliz başlanır).
- Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmelerde,
- Aşırı ve tedaviye dirençli ödem
- İleri derecede sıvı – sodyum dengesizliği (hiponatremi,hipervolemi)
- Hiperpotasemi (serum potasyumunun 6.5-7 mEq/L ve üzerinde olması)
- Metabolik asidoz (plazma bikarbonat 15 mEq/L ve kan pH'sı 7.15'den düşük),
- Kan üresinin 250-300 mg'den fazla olması,
- Kan üresinin günde 100 mg veya kan potasyumunun günde 1 mEq/L'den fazla yükseldiği katabolik durumlar,
- Hiperfosfatemi,Hiperkalsemi,Hiperürisemi,
- Metabolik alkaloz

2.1.8.Diyaliz Prensipleri

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solüt değişiminin diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeniyle solütun konsantrasyonu yüksek

olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Diffüzyon hızını ve yönünü etkileyen başlıca üç faktör vardır:

Konsantrasyon gradienti; İki taraf arasındaki konsantrasyon farkı arttıkça madde alışverişi hızlanacaktır. Solutlerin molekül ağırlığı ve hızı; porlardan geçen maddelerin molekülleri ne kadar büyük ise membrandan geçen madde miktarı ve geçiş hızı o kadar azalır.

Membran direnci; yarı geçirgen membran kalınlığının artması, porların küçülmesi veya por sayısının azalması membranların madde alışverişine karşı direncini artırır.

Ultrafiltrasyon; uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solut transferi de eşlik eder. Hemodiyalizde ultrafiltrasyon hidrostatik basınç ile sağlanırken, sürekli ayaktan periton diyalizinde ozmotik basınç ile sağlanmaktadır (15).

2.1.9.Diyaliz Yöntemleri

- Periton Diyalizi

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak, doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma düşüncesinden periton diyalizi geliştirilmiştir. Periton boşluğundaki solut ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür(15). Periton diyalizinde vücut ısısına kadar ısıtılmış genelde 2 litre diyaliz solusyonu periton boşluğuna yerleştirilmiş olan katater vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Periton diyaliz tipine göre değişen periyotta bu solusyonlar periton boşluğunda bekletilir. Bekleme sürecinden yaklaşık 20 dakika içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir.Bu işlem genel olarak günde 4 kez, haftanın 7 günü uygulanır(19).

Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar; sürekli ayaktan periton diyalizi, aletli periton diyalizi, aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizidir.

Hem hastanın sosyal şartlarına uygun hem de periton diyalizinin solut klirensi ve ultrafiltrasyon transferini en yükseğe çıkaracak olan bir periton diyaliz yöntemi seçilir.

- Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagulasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solut içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200-600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlanmak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir.

Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül gelişimi beklendiği şekilde olmuşsa (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve tril sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra hemodiyaliz makinesine bu fistül ile bağlanabilir(20).

Hemodiyaliz işleminin üç ana birleşeni vardır:

1. Diyalizör (filtre),
2. Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem,
3. Solut klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat).

Diyalizin etkinliğini arttırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Diyalizörler Hollow fiber (içi boş kapiller) veya paralel tabakalar yapısında olabilir. Membranların kimyasal içeriği sellüloz, substituted sellüloz, sentetik sellüloz, sentetik olabilir. Diyaliz membranının (diyalizör) kapiller içinde hastanın kanı, kapiller arasında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımı 300 ml/dk'da tutmak için yeterli olan geçici ya da kalıcı damar girişiminden alınan kan yarı sentetik membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir.

Membrandaki difüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakıp diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar.

Benzer şekilde genelde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat kan tarafına difüzyonla geçer. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması, membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla olur. Hemodiyaliz hastasının ortalama haftada üç kez-dört saat diyalize girmesi gerekir(17,18).

2.1.10. Transplantasyon

Transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü transplantasyon ile, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstre renal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Yaygın periferik damar hastalığı olmadığı sürece diabetes mellitus kesin kontraendikasyon değildir(1,16).

2.1.11. Fosfor (P) Metabolizması

Günlük inorganik fosfor gereksinimi, 2 g kadardır; gebelik ve laktasyon döneminde gereksinim artar. Düzenli bir beslenme için, besinlerde kalsiyum/fosfor oranı 2/1 gibi olmalıdır. Diyetle alınan inorganik fosfor, serbestleştikten sonra ince bağırsağın ilk kısımlarından aktif transportla, büyük miktarda ve hızla emilir. Emilen inorganik fosfor, karbonhidratlarla hızla esterleşir, oldukça yavaş olarak fosfolipidleri de oluşturur.

Genel dolaşımdaki fosfat esterlerinin kemiklerde osteoblastlardaki fosfatazların etkisiyle yıkılması sonucu oluşan inorganik fosfor, kalsiyum iyonu ile birleşerek çözünmez tersiyer kalsiyum fosfat $[Ca_3(PO_4)_2]$ halinde kemiklerde depolanır. İnsan vücudunun %0,75-1,10'unu inorganik fosfor oluşturur ve vücuttaki inorganik fosforun %85'i kemiklerde ve dişlerde hidroksiapatit $[3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2]$ halindedir, geri kalanı ise çeşitli kimyasal bileşikler halinde doku ve sıvılara dağılmıştır. Kemiklerde depo edilmiş olan inorganik fosfor, gereksinim halinde ayrışarak kana verilir.

Organik formda fosfor, fosfoprotein, fosfolipid, nükleik asit ve metabolik ara ürünlerin önemli bir komponentidir. Kanda bulunan fosforun çoğu, organik esterler halinde eritrositlerin içinde bulunur; fakat fizyolojik olarak önemli olan, plazmadaki inorganik fosfordur. Plazmadaki inorganik fosfor, sekonder fosfat (HPO_4^{2-}) ve primer fosfat ($H_2PO_4^-$) halindedir ve $HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$ oranı 4/1 dir.

Erişkin sağlıklı bir insanda serum inorganik fosfor düzeyinin normal değeri 2,5-4,5 mg/dL kadardır; günün değişik saatlerine, mevsimlere, aktivite durumuna göre değişiklik gösterir ve

ayrıca her gün %50 oranında yenilenir. Dolaşım kanındaki hücrelerde inorganik fosfor bulunmamakla birlikte, serumda inorganik fosfor tayini kan taze iken yapılmazsa, kanda bulunan organik formdaki fosfor zamanla serbest inorganik fosfor haline geçerek serum inorganik fosfor düzeyinin yüksek bulunmasına neden olabilir.

Plazmada kalsiyum ve inorganik fosfordan birinin artması genellikle diğzerinin azalmasına neden olur. Erişkin sağlıklı kişilerde serum kalsiyum ve inorganik fosforunun % mg miktarlarının çarpımı yaklaşık olarak 36 kadardır (%mg Ca x %mg inorganik P =36). Bu çarpımın 30'dan aşağı düştüğü durumlarda gençlerde raşitizm, erişkinlerde osteomalazi belirtileri saptanır.

İnorganik fosforun vücuttan atılışı genellikle primer fosfat ($H_2PO_4^-$) ve sekonder fosfat (HPO_4^{2-}) halinde idrarla olur ve böbreklerde asit-baz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir tampon sistemidir. Glomerüler filtrata geçen fosfatın %85'i proksimal ve distal tüplerden aktif transportla geri emilir; parathormon, bu geri emilimi kısıtlayarak ve osteoklastlar üzerine direkt etki ile ekstrasellüler sıvıya fosfat mobilizasyonunu artırarak plazma inorganik fosfor düzeyinin dengede kalmasını sağlamakta rol oynar. Bazı durumlarda fosfatlar idrar yollarında çökerek fosfat taşlarını oluştururlar. Beklemiş alkalik idrarda magnezyum amonyum fosfat (tripel fosfat) kristalleri, kar tanesi veya tabuta benzer şekillerde görülürler(21).

2.1.12.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Fosfor Metabolizması

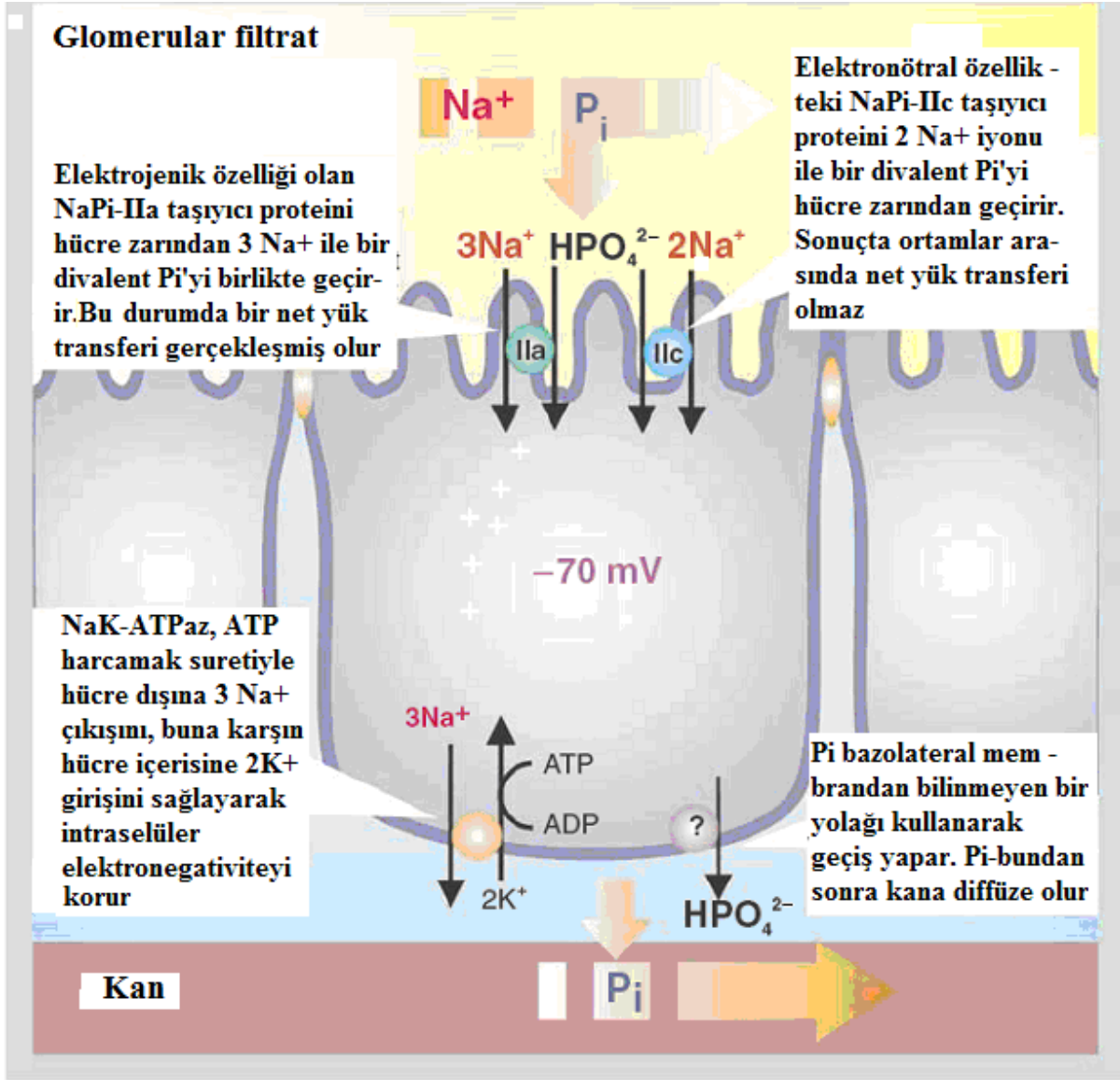
Böbrekleri normal olarak işlev gören sağlıklı kişilerde vücudun total fosfor dengesi nötral bir seyir izler. İdrar yolu ile atılan fosfor miktarını, kemik dokusu ve intestinal sistemden ekstrasellüler sıvıya geçen fosfor miktarı belirler. Bazal şartlar altında yetişkinlerde diyetle alınan kadar fosfor idrar ile atılır. Ancak sağlıklı kişilerde idrar ile fosfor atılım kapasitesi oldukça büyüktür. Renal fonksiyon, kapasitesinin % 20 ile % 25' inin altına düştüğü zaman diyetle alınan kadar fosforun atılması güçleşir. Bunun sonucunda fosfor tutulumu gelişir ve serum fosfor düzeyi yükselir. İskelet sisteminin dönüşümüne bağlı olarak her gün 125- 150 mg fosfor ekstrasellüler sıvıya katılır ve ekstrasellüler sıvıdan ayrılır. Buradan anlaşılacağı üzere, eğer metabolik bir kemik hastalığı yok ise, iskelet sistemine katılan ve sistemden ayrılan fosfor miktarı birbirine eşittir. Bu dengenin bozulduğu durumlarda, sağlıklı renal fonksiyon gösteren bireylerde, idrar ile atılım serum fosfor düzeyinin normal seyretmesini sağlar.

Kronik böbrek hastalıklarına bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm gelişen hastalarda kemik dokusundan fosfor salınımı artar. Bunun sonucunda hiperfosfatemi gelişir(23). Yukarıda ifade edildiği gibi fosfor homeostazının sağlanması için bağırsak ve böbrek epitel hücreleri tarafından koordineli bir şekilde fosfor (Pi) transport gerçekleştirilmelidir. Epitel hücrelerinin apikal membranları boyunca Pi taşınması üç çeşit taşıyıcı protein aracılığıyla gerçekleşir. Bu proteinler SLC34 protein ailesinin üyeleridirler.

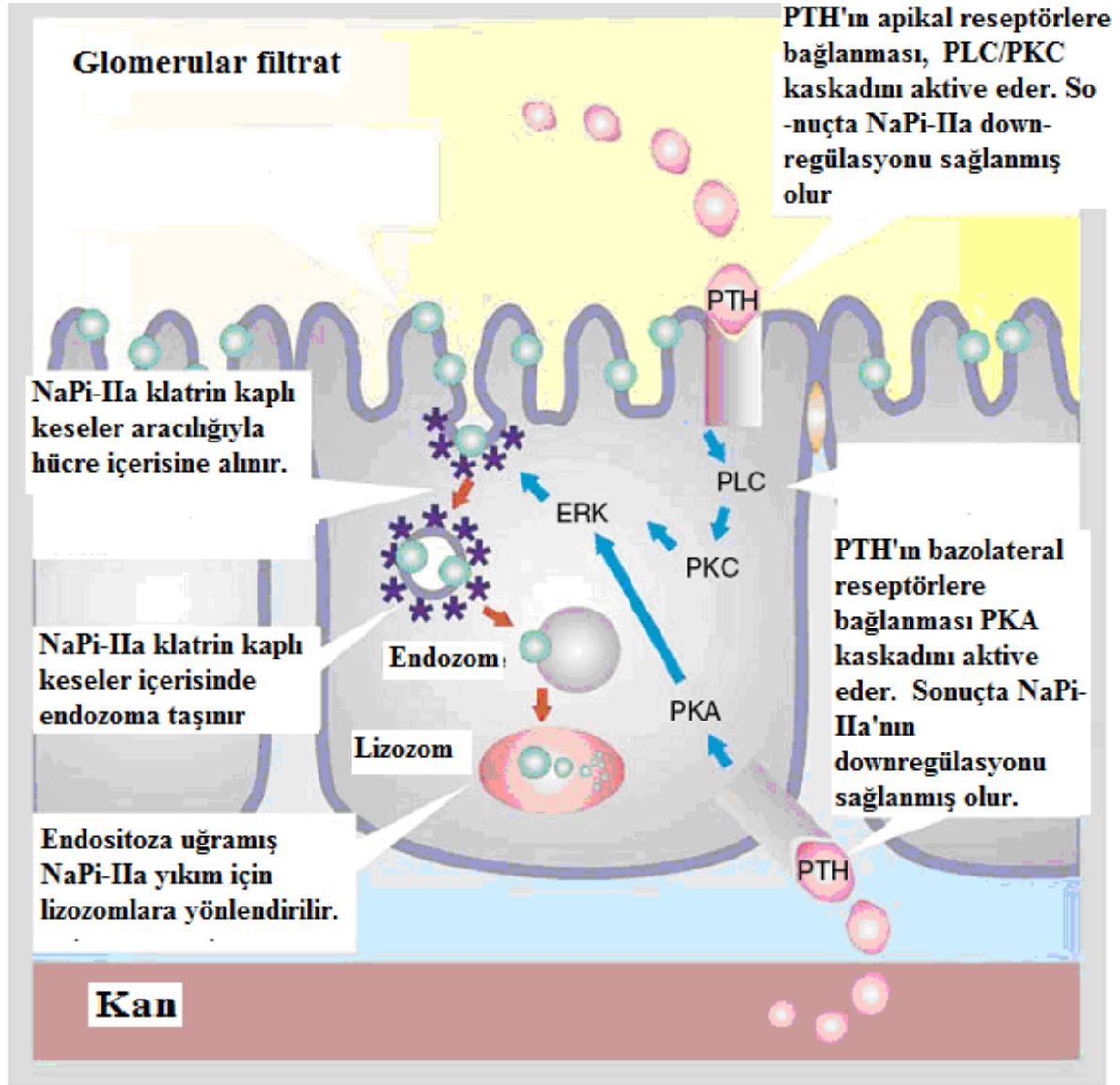
Bu proteinlerden NaPi-IIa (SLC34A1) ve NaPi-IIc (SLC34A3) böbrek proksimal tübüllerinin epitel hücrelerinde sentez edilirler ve bu epitel hücrelerinin fırça kenar membranlarına lokalize olurlar (Şekil 1ve Şekil 2). Görevleri böbrek proksimal tübüllerinde fosfor geri emilimini sağlamaktır. Buna karşın NaPi-IIb taşıyıcı proteini (SLC34A2) bağırsak epitel hücrelerinde sentezlenir ve bu epitel hücrelerinin fırça kenar membranlarına lokalize olurlar. Bu taşıyıcı protein de diyetle bağırsak lümenine geçen fosforun emiliminde rol alır(24).

Bunların yanında kemik dokusunun ana hücreleri olan osteoblastlar aracılığıyla kemik dokusuna fosfor alınımında dolayısıyla iskelet sisteminin mineralizasyonunda rol oynayan başka bazı faktörler de tanımlanmışlardır. Bunların başlıcaları;

X kromozomu üzerinde bulunan endopeptidazlara homoloji gösteren fosfat düzenleyici gen (PHEX), matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein (MEPE) ve dentin matriks protein 1 (DMP1) faktörleridir. Bu şekilde fosfor metabolizmasının regülasyonunda rol alan proteinlere/faktörlere **fosfatoninler** denir(22).



Şekil 1. Böbrek epitel hücrelerinde bulunan NaPi taşıyıcı proteinlerinin çalışma mekanizmaları. Forster ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır(24).



Şekil 2. Böbrek proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde PTH'nin NaPi-IIa taşıyıcı proteinlerinin yoğunluğunu belirleme mekanizmaları. Forster ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır(24).

Kalsiyum, fosfor dengesi ve kemik döngüsünde en önemli rolü alan Paratiroid hormonu ise proksimal tübüllerde epitel hücrelerinin apikal ve bazolateral membranlarında bulunan reseptörlere bağlanır. İlişkili reseptörlerin PTH ile uyarılması sonucunda epitel hücrelerinin fırça kenar (apikal) membranlarında bulunan NaPi-IIa taşıyıcılarının miktarında azalma meydana gelir. Bunun sonucunda üriner Pi atılımı artar. PTH hormonu proksimal tübül epitel hücrelerinin apikal membranlarındaki reseptörlerle etkileştiğinde hücre içerisinde fosfolipaz C/ protein kinaz C (PKC) yolağını aktifleştirir. Buna karşın bazolateral membranda bulunan reseptörlerle etkileşen PTH, hücre içerisinde cAMP/protein kinaz A yolağını faaliyete geçirir. PTH' ın uyardığı yollar nihai olarak NaPi-IIa taşıyıcılarının endositoz ile içeri alınmalarına ve lizozomlar aracılığı ile yıkılmalarına yol açarlar.

Diyetle yüksek miktarda Pi alınması da apikal membrandaki NaPi-IIa taşıyıcı yoğunluğunu düşürür. Bu olayın mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak sonuçta, yine NaPi-IIa taşıyıcılarının endositozla içeri alındıkları ve lizozomlarla yıkıldıkları saptanmıştır. Fosfat metabolizması ile ilişkili bazı hastalıklarda bu proteini kodlayan gende mutasyonlar saptanmıştır(24).

Fosfor metabolizmasının düzenlenmesi açısından önemli olan ikinci faktör fibroblast büyüme faktörü FGF23'tür. FGF23'ün temel etkinliği, böbreklerde sodyum bağımlı fosfat geri emilimini inhibe etmektir. Bunu NaPi-II taşıyıcı proteinlerinin ekspresyon düzeylerini düşürerek sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanında FGF23' ün proksimal tübüllerde meydana gelen 1α -hidroksilaz aktivitesi üzerine de inhibe edici bir etkisi vardır. FGF23 hormonunun bu etkinliği sonucunda fosfatüri ve dolaşımdaki $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ seviyesinde düşme meydana gelir. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ bileşiğinin dolaşımdaki seviyesinin düşmesi intestinal olarak fosfat emilimini düşürür. Bu mekanizmalar aracılığıyla FGF23 hormonu dolaşımdaki fosfat düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunur.. Dolaşımdaki fosfat ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ bileşiklerinin seviyelerinde meydana gelen yükselmelerin FGF23 hormonunun sentezini arttırdığı saptanmıştır.

Dolayısıyla dolaşımdaki fosfat ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ bileşikleri ile FGF23 hormonu arasında karşılıklı olarak birbirini düzenleme şeklinde döngüsel bir ilişki vardır(23,25).

Fosfor homeostazı bakımından vitamin D sterolleri de son derece önemlidirler. D vitamin sterolleri, bağırsak epitel hücrelerinin apikal (fırça kenar) membranlarında sodyum-fosfor kotransportunu arttırmak suretiyle bağırsaklardan fosfor emilimini teşvik ederler. Bunun yanında diyetle alınan dolayısıyla dolaşıma katılan fosfor düzeyi, böbreklerde üretilen

1 α -hidroksilaz ve kalsitriyol bileşiklerinin üretim düzeylerini etkilemektedir. Dolayısıyla fosfor düzeyi ile vitamin D sterolleri arasında da karşılıklı olarak birbirlerinin konsantrasyonlarını düzenleme ilişkisi bulunmaktadır.

Böbreklerin, fosfor metabolizmasında anılan önemli rollerinden dolayı ilerlemiş kronik böbrek hastalığında fosfor tutulumu veya hiperfosfatemi önemli bir gösterge olarak karşımıza çıkar. Özellikle böbreklerin fonksiyon düzeyi % 20' nin altına düştüğünde belirgin olarak hiperfosfatemi gelişir. Yeterli beslenen diyaliz hastalarında hemen daima hiperfosfatemi gelişir. Ayrıca yine fosfor tutulumu veya hiperfosfatemi, paratiroid hiperplazisine yol açmak suretiyle gelişen sekonder hiperparatiroidizm tablosunu daha da ağırlaştırabilir(23).

2.1.13.Kalsiyum Metabolizması

Sağlıklı, 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde yaklaşık 1200 gr kalsiyum bulunur. Bunun % 99'u kemik dokusunda, geri kalanın büyük bir kısmı (% 0.6) hücre içinde, % 0.1'i (1.3 gr) de hücre dışı sıvıdadır. Kalsiyum (Ca⁺²) iyonu önemli bir takım biyolojik süreçlerde rol alan çok kritik bir iyondur. Kemikteki kalsiyum, hidroksi-apatit kristalleri [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] şeklinde bulunur.

Kemik, hücre dışı kalsiyum ile osteoklastların aracılık ettiği rezorbsiyon ve yüzey tabakasındaki difüzyonel değişim yoluyla dinamik bir denge içindedir.

Hücre içindeki serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu, yaklaşık 20-100 nmol/l'tir. Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunun korunması, kalsiyumun endoplazmik retikulum, mitokondri gibi hücre içi organellere ve aynı zamanda da hücre dışına pompalayan güçlü bir aktif transport mekanizması ile sağlanır. Hücre içindeki iyonize kalsiyum ikincil mesaj fonksiyonlarında önemli bir rol oynar ve bir çok enzimin işlevinde düzenleyici görev yapar. Total vücut kalsiyumunun sadece küçük bir bölümü hücre dışı sıvıda bulunmasına karşın, plazma iyonize kalsiyumunun m \ddot{u} sk \ddot{u} ler ve kardiyak uyarım üzerine önemli etkileri vardır.

Normal koşullarda plazma kalsiyum düzeyi 8.5-10.5 mg/dl yada 4.5-5.0 mEq/L'dir. Kalsiyumun % 50'si yani 2-2.5 mEq/L'si fizyolojik olarak aktif olan, bağılı olmayan iyonize kalsiyumdur.

Toplam plazma kalsiyumunun % 10 yada 0.9-1.0 mg/dl'si bikarbonat, sitrat ve fosfata bağlıdır. Kalan % 40 kalsiyum plazma proteinlerine (albumin, globulin) bağlıdır.

Serum albumininde azalmaya neden olan hastalıklar total kalsiyum seviyesini etkiler ancak iyonize kalsiyum konsantrasyonu üzerine daha az etkilidir. Hipoalbuminemide serum

kalsiyum seviyesini düzeltmek için serum albumininde her 1 gr/dl azalma için total serum konsantrasyonu seviyesine 0,2 mmol/l ya da 0,8 mg/dl eklenmelidir(21,26,28).

Normal koşullarda kalsiyum diyetle alınır. Erişkin bir erkek günde ortalama 900 mg kalsiyum almaktadır. Kadınlarda ise alınan kalsiyum miktarı ortalama 550-700 mg/gün'dür. Kalsiyum alımı yaşın ilerlemesi ile birlikte azalır ve 65 yaş üstünde yukarıdaki değerlerin üçte ikisi düzeyine düşer. Diyetle alınan kalsiyumun % 30-40'ı barsaklardan emilir. Kalsiyum emiliminin büyük bölümü incebarsakların proksimalinden (duodenum, jejunum), az bir bölümü de ileum ve kolondan olur. Kalsiyum emilimi, oral olarak alınmasından sonraki 4 saat içinde tamamlanır. Kalsiyum barsak lümeninden hücre içine pasif mekanizmalarla emilir. Kalsiyum hücre içine girdikten sonra, enerji gerektiren bir mekanizmayla, muhtemelen Ca-ATPaz pompasıyla bazolateral membrandan dışarı pompalanır.

Çocuklarda hızlı büyüme periyodunda, gebelikte, laktasyon esnasında ve düşük kalsiyumlu diyet alanlarda intestinal absorpsiyon artar(27,28). Oral kalsiyum alımı olmadığında da dışkı ile kalsiyum atılımı sürmekte ve negatif bir kalsiyum dengesi oluşmaktadır. Bu, fekal kalsiyumun bir bölümünün intestinal sekresyondan kaynaklandığını göstermektedir. İntravenöz isaretleme yöntemi kullanılarak günlük kalsiyum sekresyonunun 150 mg/gün olduğu hesaplanmıştır(21). Sonuçta kalsiyumun hücre dışı sıvıya ulaşan net miktarı tek yönlü emilimi (350 mg/gün) ve salınımı (150 mg/gün) arasındaki farka (200 mg/gün) eşittir. Kalsiyumun diyetle alınan miktarı arttıkça emilimi de artar, çok az kalsiyum idrarla atılır(idrarla atılan kalsiyum 200 mg/L'dir). Yetişkin bir insanda glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun % 98-99'u (8 gr/gün) böbrek tübüllerinden geri emilir. Filtre edilen kalsiyumun yaklaşık % 70 kadarı proksimal tübülde, % 20'si Henle kulbunda % 5-10'u distal tübüllerde, % 5'ten az bir kısmı kollektör tübüllerden geri emilir. Geriye kalan % 1-3'lük kısmı idrarla atılır(26).

Plazma kalsiyum düzeyi; hormonların, fosfat iyonlarının ve D vitamininin kontrolü altındadır. Parathormon, kemikte osteositik ve osteoklastik osteolizisi artırarak kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu ve kalsiyumun böbreğin distal tubuluslerinden geri emilimini artırır, ayrıca 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumunu uyarır. 1,25-dihidroksikolekalsiferol, kalsiyum bağlayıcı protein sentezini uyarmak suretiyle bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır; kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır; böbrekten kalsiyum geri emilimini artırır(29,30). Kalsitonin, parathormon etkilerine zıt etki gösterir; direkt etki ile kemikten kalsiyum ve fosfat açığa çıkışını inhibe eder, kalsiyum ve fosfatın renal klirenslerini artırır.

Fosfat iyonları, plazmada kalsiyum iyonları ile belirli bir dengede bulunmaktadır(% mg Ca x % mg inorganik P=36). Fosfat iyonlarında artma kalsiyum iyonlarında azalmaya; azalma ise kalsiyum iyonlarında artmaya neden olmaktadır.

2.1.14.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kalsiyum Metabolizması

Vücut, serum kalsiyum düzeyini dar bir aralıkta tutabilmek için bir takım mekanizmalardan oluşan bir sistem geliştirmiştir. Bu sistemin parçaları olarak intestinal yolda kalsiyum emilimi ve sekresyonu, böbrek yolu ile kalsiyum atılımı ve kemik dokusunda depolanma/dokudan salınma olayları önemlidirler (31,32).

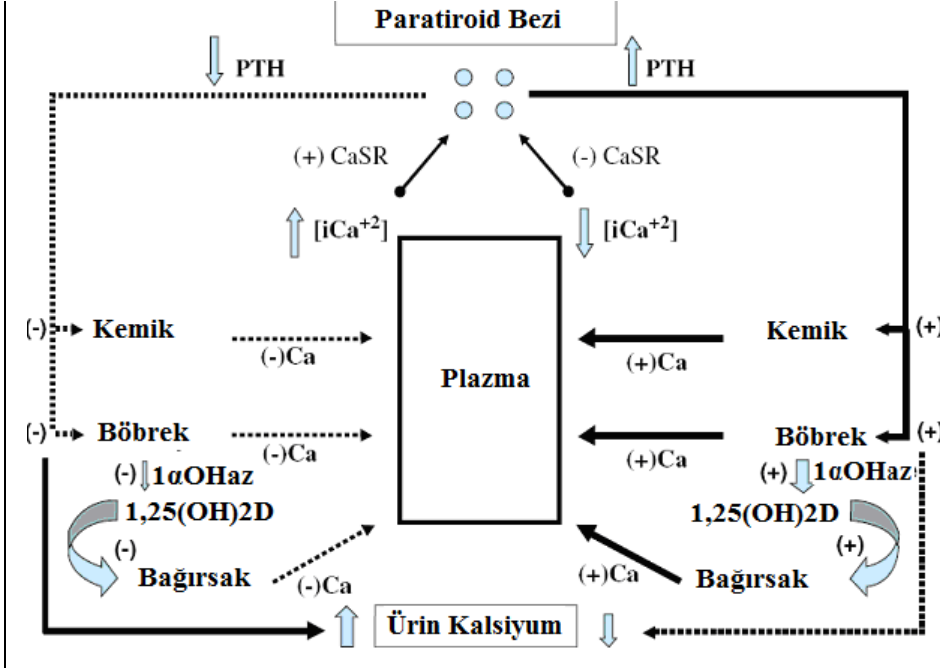
Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi bakımından önemli bir yapı da paratiroid bezidir. Paratiroid bezi salgıladığı PTH aracılığıyla ekstraselüler sıvıda bulunan Ca⁺² iyonu düzeyini çok kısa zaman aralığında düzenler.

PTH bu düzenlemeyi, renal tubular Ca⁺² transportu ve kemik dokusu ile ekstraselüler sıvı arasındaki Ca⁺² iyon değişimi üzerine etki ederek yapar.

Uzun sürede PTH, intestinal Ca⁺² emilimi üzerine de etki eder ve bu üç yolla kandaki iyonize kalsiyum düzeyini sabit bir aralıkta tutar. Paratiroid doku hücrelerinin zarlarında bol miktarda kalsiyuma duyarlı reseptörler (CaSR) bulunmaktadır. Bu reseptörler sayesinde paratiroid bezi kandaki iyonize kalsiyum düzeyinde meydana gelen en ufak değişiklikleri hissetmektedir. PTH salgılanması buna göre düzenlenmektedir. Kandaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu düştüğü zaman (kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi) paratiroid bezi hücrelerinde bulunan kalsiyum reseptörleri inaktive olmaktadır. Bunun sonucunda paratiroid bezinden PTH salınımı meydana gelmektedir. Kanda PTH düzeyinin yükselmesine bağlı olarak renal tubuler Ca⁺² geri emilimi artmakta ve idrarla atılan Ca⁺² düzeyi düşmektedir. Buna ilave olarak PTH, iskelet sisteminin bir parçası olan kalsiyum havuzundan Ca⁺² salınımını teşvik eder. Bu iki yönlü yanıt PTH' a verilen erken cevabı (dakikalar veya saatlar içerisinde meydana gelen yanıt) oluşturur. Eğer plazma PTH düzeyi uzun süre yüksek kalırsa böbrekte 1,25 dihidrooksivitamin D sentezi ve salınımı artar. Bunun sonucunda PTH' a karşı oluşan geç yanıt olarak intestinal Ca⁺² emilimi artar. Bu da plazma Ca⁺² düzeyini ayarlayan üçüncü mekanizmayı oluşturur. Buna karşın kandaki Ca⁺² iyonu konsantrasyonunda meydana gelen artış paratiroid kalsiyum reseptörlerini aktive eder. Bu aktivasyonun sonucunda PTH sentezi ve salınımı inhibisyona uğrar. PTH düzeyinde meydana gelen

düşmeye bağlı olarak idrarda Ca^{+2} atılımı artar, kalsiyum havuzundan daha az kalsiyum salınımı olur. Böylece kandaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu düşürülür.

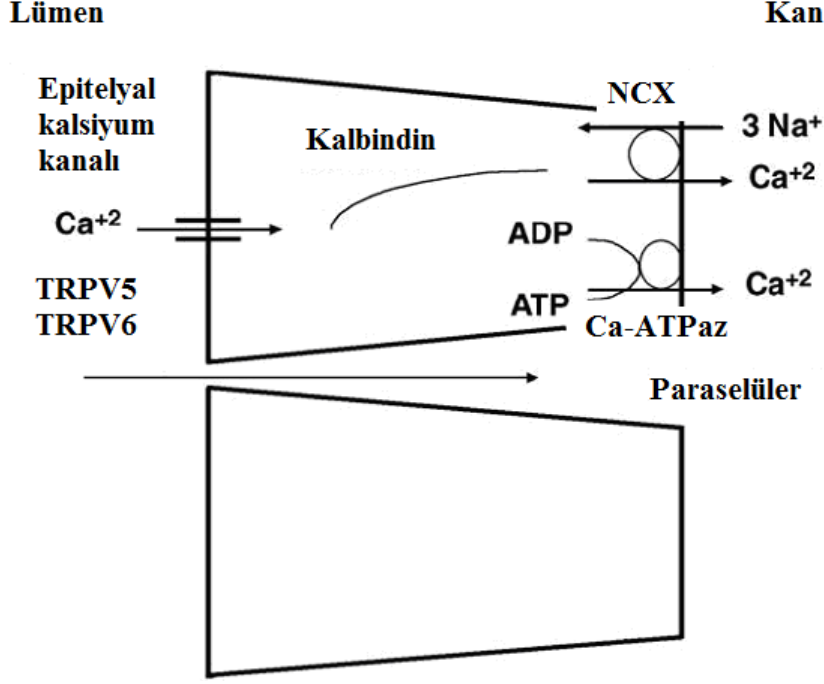
Eğer plazma PTH düzeyi uzun süre düşük kalırsa renal $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimi azalır, buna bağlı olarak intestinal Ca^{+2} emilimi de azalır. Bu da kan Ca^{+2} düzeyini uygun aralığa getiren üçüncü mekanizmayı oluşturur .



Şekil 3. PTH' un Ca^{+2} metabolizması üzerine olan etkisinin diagramatik ifadesi(32).

Böbrekten Ca^{+2} geri-emilimi ile bağırsaklardan Ca^{+2} emiliminin moleküler mekanizmaları da aydınlatılmıştır (Şekil 3). Her iki durumda da epitel hücreleri (renal tubuler epitel ve intestinal epitel) aracılığıyla Ca^{+2} transportu meydana gelmektedir. Dolayısıyla mekanizma birbirine benzemektedir;

Buna göre Ca^{+2} iyonları epitel hücrelerinin apikal zarlarında bulunan kalsiyum kanalları (TRPV5 ve TRPV6) aracılığıyla epitel hücrelerine giriş yaparlar. Epitel hücrelerine geçen Ca^{+2} iyonları hücre içi serbest kalsiyum dengesini bozmamak için kalbindin D (calbindin D) adı verilen bir proteine bağlanırlar. Buna göre Ca^{+2} iyonları kalbindin D proteinine bağlı olarak epitel hücrelerinin apikal membranlarından bazolateral membranlarına taşınırlar. Bazolateral membranda bulunan Na- Ca^{+2} değişiminden sorumlu proteinler (sodium-calcium exchanger, NCX) ve Ca-ATPaz enzimi yardımıyla Ca^{+2} iyonları epitel hücrelerinden dolaşıma aktarılırlar

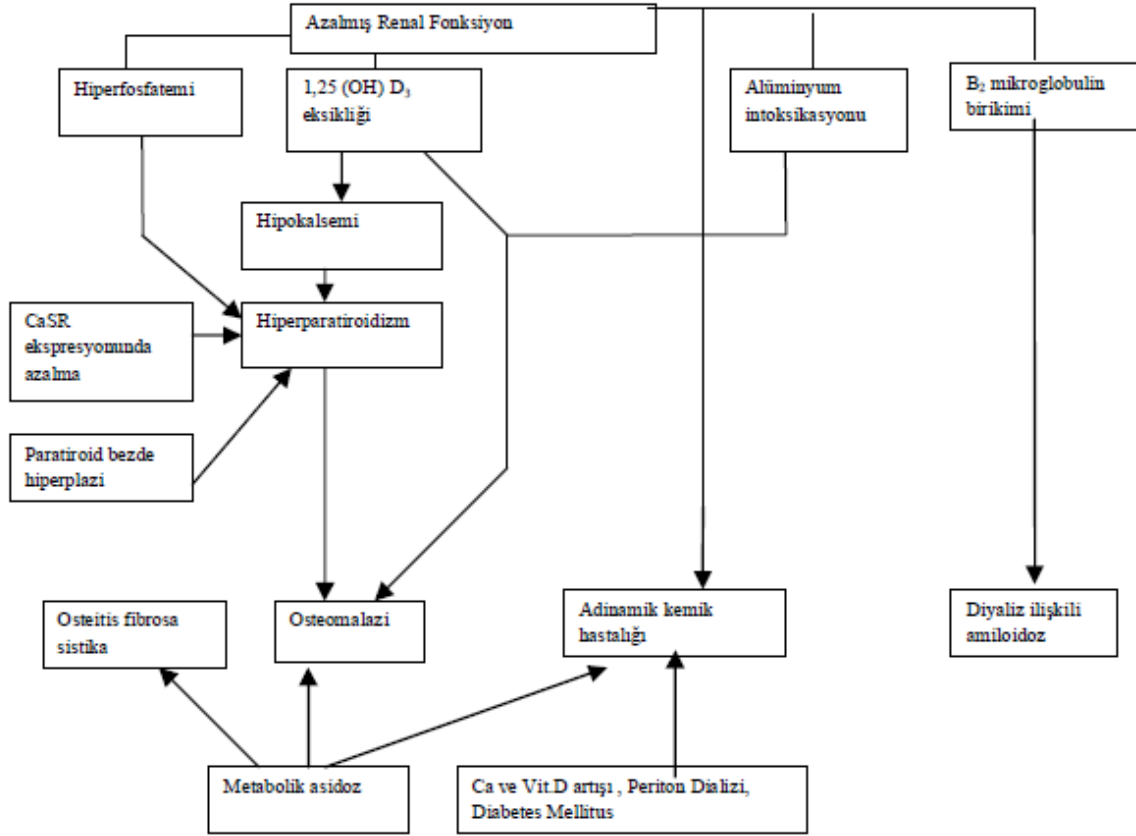


Şekil 4. Epitel hücrelerinden Ca⁺⁺ transportunun diagramatik ifadesi(32).

Kalbindin D proteini vitamin D'ye bağımlı bir proteindir. Vitamin D, TRPV5 ve TRPV6 proteinlerinin sentezlerini de etkilemektedir.

Kronik böbrek yetmezliği durumunda serum Ca²⁺ konsantrasyonu normal değerlerin altına düşer. Bunun önemli nedenlerinden birisi kronik böbrek hastalıklarında azalan renal fonksiyona bağlı olarak 1,25 (OH)₂D düzeyinin düşmesidir. Bununla birlikte diyetle alınan D vitamini miktarı da, D vitamini metabolitlerinin düzeylerini etkiler. Bu noktada kronik böbrek hastalığına bağlı olarak meydana gelen D vitamini düzeyindeki düşmenin, intestinal Ca²⁺ emilimini olumsuz etkileyeceği ifade edilmelidir.

İlave olarak hafif renal yetmezliklerde hipokalsiüri görülür. Bu durum intestinal kalsiyum alımının azalması ve PTH' un etkisiyle böbreklerden kalsiyum atılımının azalmasına bağlanabilir(32). Dolayısıyla kronik böbrek yetmezliğinde vitamin D eksikliğine ve fosfor düzeyinin yükselmesine bağlı olarak, kan kalsiyum konsantrasyonunu belli bir aralıkta tutmak için, paratiroid bezinden normalden daha fazla miktarda PTH salgısı olur. Sonuçta sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Sekonder hiperparatiroidizm kan kalsiyum düzeyinin belli bir aralıkta tutulabilmesi açısından önemlidir.



Şekil 5. KBH’ da kemik, kalsiyum ve fosfor anormalliklerinin gelişim şeması. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri kitabından alınmıştır.

2.1.15. D Vitamini Metabolizması

D vitamini , hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldur. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir (33). Otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu saptanmıştır. D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu hızlandırır ve ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır.

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem Vitamin D alımını hem de endojen yapımını göstermektedir (34).

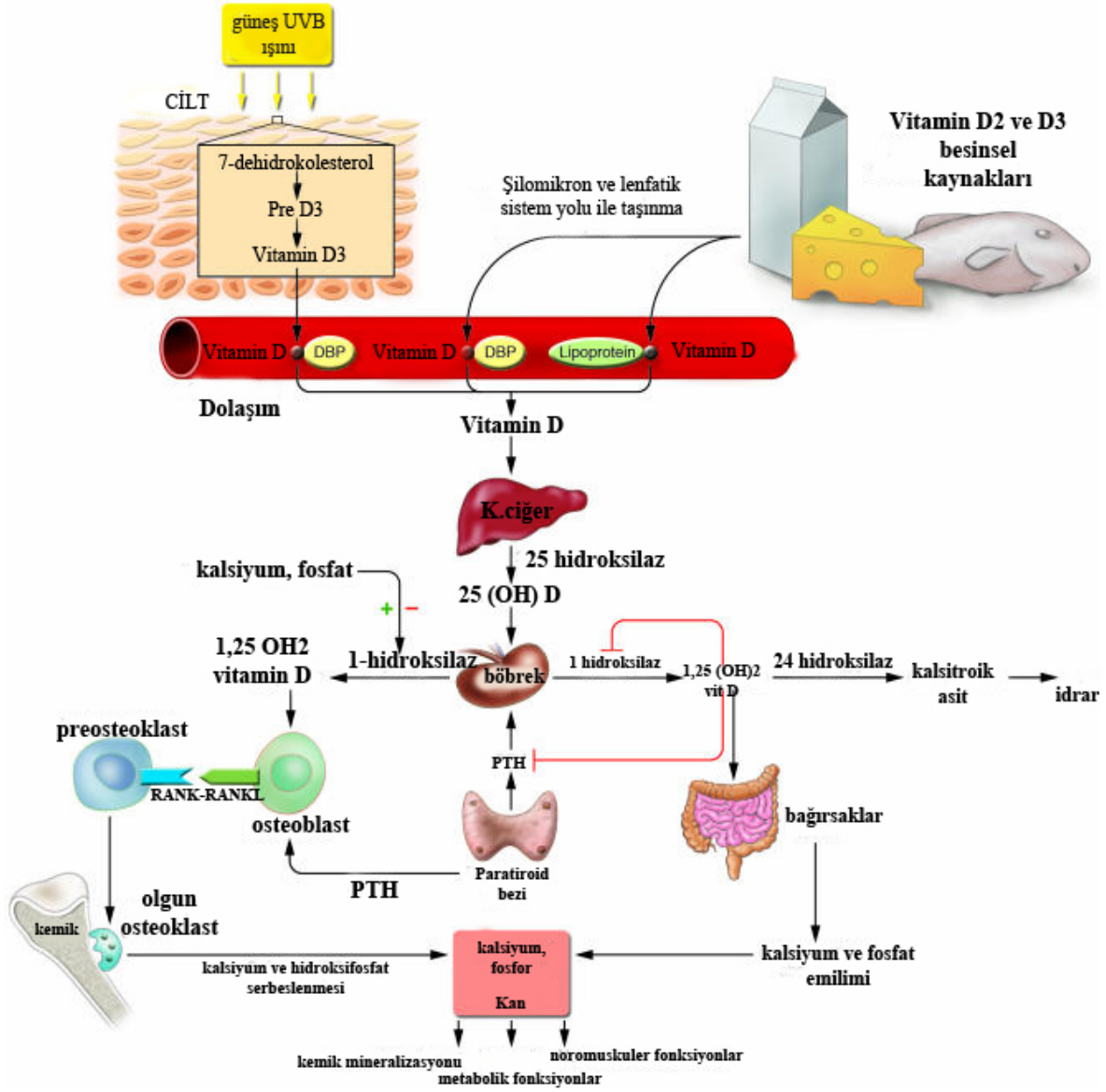
25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (34).

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D 3) şeklinde alınabilmektedir. Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır (33). Diyetle alınan vitamin D 2 ve vitamin D 3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (34). D3 vitamini veya D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globulin olan DBP'ye (D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır. D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. 25-Hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir.

25(OH)D dolaşımdaki major formdur, konsantrasyonu 1,25 (OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (34). Vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür. Kalsidiol, DBP (D Vitamini Bağlayıcı Protein)'nine bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve 1- α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak 1,25 dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)₂D] dönüşür. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir.

Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve FGF 23 rol oynar:

1. PTH, D vitamini düzeyini arttırmaktadır.
2. Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamin sentezi artmaktadır.
3. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.
4. FGF 23, D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olmaktadır.



Şekil 6: D vitamini metabolizması

FGF23, 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir(35,36).

Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif seklı 1,25(OH)₂D vitamindir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir.

25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmı böbreklerde olmasına rağmen, böbreklerden sonra en önemli 1,25(OH)₂D yapım yeri plasentadır.

1,25(OH)₂D vitamini plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur ve yarılanma süresi 3- 6 saattir .

D Vitamini Reseptörleri hücre içi reseptörlerdir. Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda, normal dokularda (Beyin, Prostat, Akciğer, Kolon, immune sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır (33).

2.1.16.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vitamin D Metabolizması

Vitamin D₃ vücuda alındıktan sonra öncelikle karaciğerde hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D₃ bileşiğine dönüşür. Bundan sonra ikinci olarak böbrekte hidroksile olur ve 1,25 dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂D) bileşiğini oluşturur. Böbrekte meydana gelen bu hidroksilasyon olayını 1 α -hidroksilaz enzimi katalize etmektedir. 1,25(OH)₂D bileşiği vitamin D'nin aktif metabolitidir ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini uyarmaktadır. Bu şekilde oluşan 1,25(OH)₂D bileşiğinin paratiroid hücreleri, osteoblastlar ve intestinal enterositler bağlamında hücre içi etki mekanizması da aydınlatılmıştır.

Buna göre dihidroksile vitamin D bileşiklerinin sitozolik reseptörleri (vitamin D reseptörü, VDR) bulunmaktadır. Dihidroksile vitamin D bileşikleri öncelikle bu sitozolik reseptörlere bağlanırlar.

Bu şekilde oluşan ligand reseptör kompleksi daha sonra çekirdeğe geçer. Bu kompleks çekirdek içerisinde önce retinoid X reseptörüne bağlanır, oluşan yeni kompleks bundan sonra ilgili genlerin promoter bölgelerinde bulunan vitamin D cevap elemanlarına (vitamin D response element) bağlanır. Bu bağlanma, DNA'da konformasyonel değişime yol açar ve bunun sonucunda DNA'ya bağlı kompleks çekirdek içerisinde bulunan başka proteinlerle etkileşir. Bu bağlanma ve etkileşmelerin sonucunda ilişkili genlerin transkripsiyonları artar veya azalır.

Örneğin kemik dokusunda VDR aktivasyonu sonucunda osteokalsin proteinin sentezi artarken, tip I kollajen ve kemik sialoproteininin sentezleri azalmaktadır. Bunun yanında böbreklerde VDR aktivasyonuna bağlı olarak 50 genin (CaSR geni de dahil olmak üzere) transkripsiyonunun arttığı, 40 genin (renin geni de dahil olmak üzere) transkripsiyonunun azaldığı saptanmıştır.

Bağırsak hücrelerinde ise VDR aktivasyonuna bağlı olarak kalbindin proteinin sentezi artar. Kalbindin proteini sentezinin artmasına bağlı olarak emilim ile alınan Ca^{+2} iyonlarının hücre içerisinde, hücreye zarar vermeden, taşınmaları sağlanır. Bu şekilde Ca^{+2} emilimi arttırılır. Bunun dışında hücre yüzeyinde bulunan vitamin D reseptörlerine de rastlanmıştır. Bu reseptörler aktive olduklarında ikincil haberci mekanizması ile hücre içi sinyal şebekeleri ile etkileşirler. Sonuçta kalsiyum akımında, adiposit metabolizmasında ve antiapoptotik yollarda değişimler meydana gelir(37,38).

Kalsitriyolün($1,25(OH)_2D$) paratiroid bezi üzerine direk ve dolaylı etkileri vardır. Kalsitriyolün paratiroid bezinde pre-pro-PTH transkripsiyonunun azaltıcı etki yapması, direk etkiyi ifade eden bir durumdur. Ayrıca kalsitriyol, intestinal Ca^{+2} emilimini ve kemik dokudan Ca^{+2} salınımını arttırıcı etkide bulunur. Sonuçta yükselen Ca^{+2} iyon konsantrasyonu paratiroid bezinden PTH salınımını azaltır. Bu da kalsitriyolün dolaylı etkisini ifade etmektedir. Kalsitriyolün paratiroid bezi üzerine olan bu etkilerinden dolayı, kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişen hiperparatiroidizimin bir nedeni de azalmış renal kalsitriyol sentezidir. Vitamin D'nin aktif metaboliti (kalsitriyol) normal şartlarda proksimal tübülde üretilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hiperfosfatemiye bağlı olarak renal 1α -hidroksilaz enzimi baskı altına girer. Dolayısıyla kronik böbrek hastalığı tablosunda, hastalığın bizzat kendisinden kaynaklı ve gelişen hiperfosfatemi kaynaklı olarak vitamin D metabolizması bozular. Normalde vitamin D'nin paratiroid dokuda proliferasyonu azaltıcı etkisi olduğu göz önüne alındığında, vitamin D reseptörü sayısında meydana gelen azalmanın paratiroid bezinde meydana gelen büyümenin nedeni olabileceği düşünülebilir(37).

2.2.HİPERPARAİROİDİZM

2.2.1.Paratiroid Hormon Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu:

PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Serum kalsiyum ve PTH arasında ters lineer bir ilişki vardır. Serum kalsiyumu fizyolojik eşik değer olan 5,2 mg/dl (1,3 mM) altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, sentezi ve salgılanması artar. Serum kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur. Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için,

bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Serum kalsiyumu 1,3 mM üzerine çıktığında PTH sentezi ve salgılanması suprese olur ve kalsiyum azalır. Ancak 11 mg/dl üzerindeki kalsiyum konsantrasyonunda dahi düşük düzeyde, devamlı bir PTH salgılanması vardır ki, bu serum kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle suprese edilemez.. Paratiroid adenil siklazı, kalsiyum ile inhibe olur; hiperkalsemik durumlarda cAMP yapımı minimaldir. Alfa adrenerjik katekolaminler, PGF2 alfa gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini azaltırlar. Yani kalsiyum, PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber cAMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücresele regülatördür. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE2 adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini artırır. 1,25(OH)₂D (kalsitriol), paratiroidler üzerine direkt etkiyle prePTH mRNA 'yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder.

Serum magnezyum düzeyi PTH salgılanmasının regülasyonunda bir miktar fizyolojik rol oynayabilir. Magnezyumdaki ani düşme PTH salgılanmasını direkt olarak artırır ve yükselmesini inhibe eder (39). Uzun süreli ve çok düşük serum magnezyumu, PTH sentezine mani olur ve hi-pokalsemiye neden olabilir; zira magnezyum PTH sentezi için gereklidir.

Fosfatın paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir, ancak hiperfosfatemi kalsiyumu düşürerek PTH salgılanmasını artırır. Potasyumun yüksek konsantrasyonu PTH salgılanmasını stimüle eder. Ouabaine de Na-K-ATPase pompasının inhibisyonuyla paratiroid hücreler içine potasyumun girişini inhibe ederek salgılanmayı inhibe eder.

Histamin H₂-reseptörler aracılığıyla PTH salgılanmasını stimüle eder. Lityum alınması PTH salgılanmasını artırır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyum tarafından inhibisyonuna duyarlılığı azaltır. Vinblastin ve kolşisin gibi bazı ilaçlar mikrotübüler fonksiyonu bozarak, PTH salgılanmasını inhibe eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (39).

2.2.2.Parathormonun Etkileri:

PTH'un 3 hedef organı kemik (osteoblastlar), böbrek ve barsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korur.

PTH'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10mg/dl civarında tutulur.

PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi 4 yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya geçmesi
2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması (bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür).

PTH'un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir (39).

2.2.3.PTH'un Kemik Üzerine Etkisi:

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı olarak bifaziktir: Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, yani organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu artırır. Kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini artırır. Nitekim, PTH, bir osteoblastik enzim olan, aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalin fosfatazın plazma düzeyini artırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki, yani kemikten kalsiyum ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması 2 fazlıdır: İlk cevap 2-3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu kalsiyum rezorbsiyonuna yol açmasıdır ve osteositik osteolizis diye adlandırılır.

İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır ki hidroksiprolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımının artması bunun delilidir.

Vit D yokluğunda PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi büyük ölçüde azalır, hatta önlenir. Bu, muhtemelen, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün hücre membranlarından kalsiyum transportunu artırıcı etkisi sonucudur.

2.2.4.PTH'un Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi:

Glomerülden filtre olan kalsiyumun % 98-99'u reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık % 90'ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde olur. Distal tübüler re-absorbsiyon PTH tarafından arttırılır yani PTH kalsiyum klirensini azaltır. Proksimal tüpler ve Henle kulpundaki reabsorbsiyon PTH'a bağımlı değildir.

Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan kalsiyumunun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. Eğer PTH'un kalsiyum reabsorbsiyonunu artırıcı etkisi olmasaydı, idrarla devamlı kalsiyum kaybı kemiklerde kalsiyum boşalmasına yol açacaktı. Hiperparatiroidide, kalsiyum reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla kalsiyum atılımının genellikle artmış olması, filtre edilen miktarın artmış olmasındandır.

PTH hücre dışı sıvısındaki fosfat konsantrasyonunu 2 mekanizmayla etkiler:

- 1)Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması
- 2)Kemik rezorbsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi (eğer renal fonksiyon bozursa bu etki hakim olabilir). Glomerülden filtre olan inorganik fosforun % 85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve bu aktif transportu PTH inhibe eder.

Paratiroid bezlerinin fosfatürik etkisi PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir. PTH, fosfat reabsorbsiyonuna paralel olarak proksimal tüplerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunu arttırır. PTH'un fosfat ve HCO_3 atılımını arttırıcı etkisinin de ekstraselüler kalsiyum homeostazı üzerinde direkt etkileri vardır. Bikarbonatürinin yol açtığı asidoz (kalsiyumun kan albümini ile bağlanmasını azaltarak ve kemik mineral çözünmesini arttırarak) varolan hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir.

PTH, ürikasitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle, hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir.

2.2.5.PTH'un Barsaktan Kalsiyum ve Fosfat Absorbsiyonu Üzerine Etkisi:

PTH doğrudan doğruya veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D-1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vit D metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. PTH suprese olduğu zaman 25(OH)D, vit D etkisi çok az olan 24-25(OH)₂D₃'e dönüşür. 1,25(OH)₂D intestinal mukoza hücresine girerek sitozolde reseptöre bağlanır ve kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu sağlar ve diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır.

PTH, 1,25(OH)₂D sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat absorpsiyonunu da artırır. PTH'un barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi aktif vit. D metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, oldukça yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir periyodu gerektirir. Fakat kemik üzerine olan etkisinden daha hızlıdır.

2.2.6.Primer Hiperparatiroidizm

Bir veya birden fazla paratiroid bezinin otonom fonksiyonu ile parathormonun aşırı düzeylerde salgılanması sonucu hiperkalsemiye neden olan tablodur.

Primer hiperparatiroidi (PHPT) kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekte de birinde rastlanır. Primer hiperparatiroidi "multiple endocrine neoplazi" (MEN) sendromu tip I ve nadiren de IIA'da rastlanır.

Olguların yaklaşık % 80 inde soliter paratiroid adenomu vardır. Paratiroid glandlarının tamamının katıldığı paratiroid hiperplazisi % 15-20, çoklu adenom (iki ya da üç glandın katılımı) ise % 3-10 arasında bildirilmektedir.

Kalsiyum düzeyini yükselten birçok patoloji olmasına rağmen, primer hiperparatiroidi tanısı doğrudan konulabilen bir tanıdır. Çünkü; tam parathormon molekülünün, yeni geliştirilmiş 1-84 amino asidini ölçebilen immunoradyometrik analizi, PTH ilişkili protein salgılayan malignitelerde bile doğru sonuç vermektedir. Kalsiyum düzeyini arttıran diğer nedenlerde, kan kalsiyum düzeyi yüksek iken, PTH baskılanmış durumdadır. İkisinin bir arada artmış olması primer hiperparatiroidi lehine yorumlanır (41).

Semptom ve klinik bulgular, primer hiperparatiroidi olgularında, kalsiyum değerleri ile korelasyon göstermez. Klasik semptom pentadı; ağrılı kemikler, böbrek taşları, dispeptik şikayetler, psişik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Hastaların % 10-25'inde böbrek taşları gelişir (42). Daha sık ortaya çıkan belirti ve semptomlar zayıflık, bitkinlik, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, konstipasyon, iştah azalması, bulantı, göğüs yangısı, kaşıntı, depresyon ve hafıza kaybıdır. Olgularda kemik kırığı, adale güçsüzlüğü ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış vardır.

% 21-57 oranında hastada hipertansiyon gelişir. Ancak patogenez aydınlatılamamıştır. Olguların % 92'si paratiroidektomi sonrası düzelme gösterir. Primer hiperparatiroidili hastalarda myokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği ve yaygın ateroskleroz görülme sıklığında artış mevcuttur. Hastalarda hafif kişilik değişikliğinden depresyon ve psikoza kadar giden bulgular saptanabilir.

Hastaların % 50'sinde serum fosfor düzeyleri düşüktür. Alkalen fosfataz değerleri hastaların % 15'inde düşük saptanır.

Bütün semptomatik olgular cerrahi paratiroidektomi adayıdır. Asemptomatik olgulardan ; (1) serum kalsiyum düzeyi normal üst limitten >1 mg/dL olanlar, (2) göze çarpan düzeyde (> 400 mg/gün) hiperkalsiüri veya (3) kreatinin klirensinde yaş ve cinse uyarlı referans aralığından $> \%30$ azalma, (4) kemik yoğunluğunda azalma saptanan (T değerinin herhangi bir alanda -2.5 den az olması), (5) 50 yaşından genç olgular ve (6) medikal gözlemin zor veya imkansız olduğu olgulara cerrahi önerilir. (40)

2.2.7.Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) terimi, paratiroid glandlarının dış faktörler nedeniyle uyarılarak, parathormon üretimini arttırmalarını ve sonuçta hiperplastik (% 98) veya adenomatöz (% 2) değişikliğe uğramasını ifade eder. Bu uyarılar tüm dört glandı etkilerken, hücresel düzeyde bir grup hücrenin (oksifilik veya şef) daha fazla etkilenmesi diffüz hiperplazi (% 90) yerine nodüler (% 8) transformasyon ortaya çıkarmaktadır. Sonuçta dört gland hiperplazisi olabildiği gibi iki ya da üç glandda ortaya çıkan adenomatöz hiperplazi söz konusu olabilmektedir (43).

Sekonder hiperparatiroidiye yol açan en sık ve önemli faktör kronik renal yetmezliktir. Bunun dışında sekonder hiperparatiroidiye neden olan sebepler, idiyopatik hiperkalsiüri,

hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon , düşük aktif vitamin D (1,25(OH)₂D) düzeyi ile birlikte osteoporozdur. Siyah ırka mensup olmak, genç yaş, kadın olmak, uzun süreli dializ tedavisi görmek ve hemodializ yapılması sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde etkili diğer faktörlerdir (44-46).

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) görülen kalsiyum, fosfat ve vitamin D metabolizması bozuklukları sekonder hiperparatiroidi gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya sekonder böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma mevcuttur (47).

Serum intakt (bozulmamış) PTH Düzeyi: Serum i-PTH düzeyi hiperparatiroidinin şiddetini gösterse bile özellikle orta dereceli yükselmelerde üremik kemik hastalığının tipini ve şiddetini ortaya koyamaz. Bundan dolayı genellikle i-PTH düzeyi üremik kemik hastalığının tipini belirlemede yetersiz kalır.

İ-PTH'nı kullanımı ile ilgili kılavuzlar:

-100 pg/mL'nin altındaki serum i-PTH düzeyi dinamik kemik hastalığı insidansındaki artışı ve osteitis fibroza sistika insidansındaki düşüşü destekler

-450 pg/mL ve üzeri i-PTH düzeyleri hiperparatiroidik kemik hastalığı ve/veya miks üremik kemik hastalığını destekler.

-100-450 pg/ml arası değerler ise normal olabileceği gibi kemik yapımında artış veya azalmayı da gösterebilir.

-200 pg/mL altındaki i-PTH düzeyleri belirgin olarak kırık riskindeki artışı gösterebilir.

Diyaliz hastalarında kaburga kırık riski sağlıklılarla karşılaştırıldığında erkeklerde 14 kadınlarda ise 17 kat daha fazla kırık riski olduğunu göstermiştir. Multivariate analiz sonucuna göre ise i-PTH'nın 195 pg/ml altında olması kırık riskinde anlamlı bir artışı göstermektedir. Kemik biyopsisi ile desteklenmemiş olsa bile muhtemelen bu hastalarda altta yatan neden dinamik kemik hastalığıdır (1. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2004;24(3):209-16. 2. Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. Semin Dial 2000;13(3):152-5.)

2.2.7.1.Patogenez:

KBY'de hiperparatiroidi patogenezini açıklamakta kullanılan bir çok hipotez mevcuttur; bunlardan ilk ortaya atılan "Trade-off hipotezidir".

- "Trade-off" Hipotezi:

Kronik böbrek yetmezliği sürecinde azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR), fosfor retansiyonuna neden olur. Artan inorganik fosfor, plazmada kalsiyum ile kompleks oluşturur. Böylece plazma iyonize kalsiyum düzeyi düşer. Hipokalsemi paratiroid bezini uyararak parathormon (PTH) salınımını artırır. Böylece kalan fonksiyonel nefronlardan fosfor atılımı artırılmaya çalışılır. Ancak ilerleyen nefron kaybı ile fosfat retansiyonu devam eder ve bu döngü devam ettiği için paratiroid bezinde hipertrofi meydana gelir (66).

"Trade-off" hipotezinde özetlenen mekanizma, renal osteodistrofi (ROD) gelişiminde önemli bir mekanizmadır. Ancak bu hipoteze yönelik eleştiriler de mevcuttur. İlk olarak hipotezde söz edilen erken dönemdeki hiperfosfateminin orta derecede ilerlemiş KBY hastalarında bile gösterilmesi güçtür. PTH salınımını uyarabilecek düzeyde düşük serum kalsiyum düzeylerinin oluşabilmesi için kalsiyum-fosfor çökmesinin oluşması; bunun için ise serum fosforunun 3.7 mg/dl kadar artması gereklidir (49). Ayrıca normo veya hiperkalsemik tutulan hayvanlarda da hiperparatiroidi gelişebildiği, ancak D vitamini verilen normokalsemik hayvanlarda hiperparatiroidi gelişiminin önlenemediği görülmüştür. Bu nedenle "trade-off" hipotezinin yanısıra başka mekanizmalar da renal osteodistrofi (ROD) gelişiminde etkili olmaktadır. Pek çok sistemik ve lokal faktör PTH sentezi, salınımı ve periferik aktivitesi üzerine etki ederek hiperparatiroidi gelişimine katkıda bulunmaktadır (65).

- Kalsiyum ve Kalsiyum Duyarlı Reseptör:

PTH salınımındaki temel faktör hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonudur. Paratiroid bezi serum kalsiyum düzeyindeki hafif değişiklikleri algılamak üzere hassaslaşmıştır. Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki azalma, saniyeler içinde PTH salınımını, saatler ve günler içinde PTH sentezini, haftalar ve aylar içinde paratiroid hücre proliferasyonunu uyarır. Plazma kalsiyumu parathormonu, PTH-mRNA stabilitesini değiştirerek, salınan hormon miktarını ve paratiroid bezinde hormon yıkımını etkileyerek de değiştirmektedir (65).

Paratiroid hücrelerinde ayrıca hücre dışı kalsiyumun yanısıra divalen, trivalan ve polivalan katyonları da tanıyan kalsiyum duyarlı reseptörler bulunmaktadır. Kalsiyuma afinitesinin oldukça düşük olması, reseptörün kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri fizyolojik aralıkta tutmasını sağlamaktadır. Kalsiyum duyarlı reseptör ekspresyonunun regülasyonu, fizyolojik ve patolojik açıdan önemli rol oynamaktadır (61). Reseptörün regülasyonunda hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun yanı sıra fosfor ve 1,25-dihidroksi-kolekalsiferolün de etkili olduğu düşünülmektedir (62).

Hipertrofik paratiroid bezinin normal dokuya oranla kalsiyuma karşı daha az hassas olduğu görülmüştür. Bunun yanısıra fizyolojik şartlar altında hiperkalsemik durumlarda bile parathormon salınımı tamamen durmaz ve bazal düzeyde bir salınım devam eder. Hipertrofik paratiroid bezindeki bazal salınım da, bezin artmış kitlesine bağlı olarak fazla miktarlara ulaşabilir (50). Üremik ratlarda, hiperplastik paratiroid bezinde kalsiyum duyarlı reseptörün ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (46-47).

- Fosforun Rolü:

Fosforun sekonder hiperparatiroidi gelişimindeki rolü çeşitli mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Fosfor yüksekliği, kalsiyum fosfor çökmesi sonucu hipokalsemi yapabildiği gibi, böbrekte 25-hidroksivitamin D-1_ hidroksilaz enzim aktivitesini azaltarak da hipokalsemi geliştirmektedir. Ayrıca fosfor, 1,25(OH)₂D ve kalsiyumdan bağımsız olarak, transkripsiyon sonrası dönemde parathormon sentezini etkilemektedir. Bunu, sitozolik AUF-1 proteini üzerinden yapmaktadır. Sitozolik AUF-1 proteini PTH-mRNA'ya bağlanarak stabilitesini belirlemektedir. Sonuçta fosfor yüksekliği, PTH-mRNA stabilitesini artırarak PTH gen ekspresyonunu ve sentezini artırmaktadır (63,64). Ayrıca fosfor paratiroid hücre proliferasyonunu da direk etki ile artırmaktadır (65).

- Vitamin D'nin Rolü:

Vitamin D'nin en önemli biyoaktif metaboliti 1,25-dihidroksikolekalsiferol olup, gastrointestinal sistem, kemik ve paratiroid bez üzerine etkileyerek kalsiyum hemostazını düzenler. Gastrointestinal sistemde hem kalsiyum hem fosfor absorpsiyonunu artırır. Kemik rezorpsiyonunu uyararak serum kalsiyum konsantrasyonunu sağlar. Ayrıca kemik mineralizasyonunda da rol oynar. Bu etkisi daha çok uygun serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını sağlayarak olmaktadır (66).

KBY'de vitamin D reseptör (VDR) sayısında azalma ve vitamin D'ye rezistans sekonder hiperparatiroidi gelişiminde önemli rol oynar. KBY'de transkripsiyon sonrası mekanizmalarla VDR sayısı azalır. Sonuçta düşük 1,25(OH)₂D düzeyi ve paratiroid VDR sayısı, PTH gen ekspresyonunu uyarır. 1,25(OH)₂D ve fosfor kalsiyum duyarlı reseptörün karmaşık regülasyonunda da rol oynar. Vitamin D eksikliği ve fosfor retansiyonu kalsiyum duyarlı reseptör-mRNA'yı azaltır. Vitamin D 'nin PTH hücre proliferasyonunu direk olarak uyardığı da düşünülmektedir.

Kronik renal yetmezliğin oluşturduğu sekonder hiperparatiroidide aktif vitamin D yetmezliği, paratiroid glandında vitamin D reseptör yoğunluğunda azalma ile normo veya hipokalsemi, hiperfosfatemi ve iskelette parathormon etkisine rezistans oluşmuştur.

Hiperfosfatemi, böbreklerde D vitamininin yetersiz oluşumu, düşük kalsiyum alımı ve absorpsiyonu ile kalsiyumun paratiroidleri normalden daha az suprese etmesi sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Serum alkale fosfataz, osteokalsin ve parathormon seviyeleri artmıştır. Artmış alkale fosfataz düzeyi kemik hastalığın önemli göstergesidir. Kemiklerdeki ilk radyolojik bulgu, ikinci parmağın orta falanksının radyal tarafında irreglaritedir. Kalsiyum seviyesi değişkendir, fosfor artmıştır (47-50).

2.2.7.2.Klinik:

Üremik hastalarda hiperparatiroidi ile ilişkili olan veya olduğu düşünülen belirti ve bulgular şunlardır:

1. Akut periartrit ve yalancı gut
2. Miyopati ve kas güçsüzlüğü
3. Spontan tendon ruptr
4. Deride ülser ve nekroz (kalşifilaksi)
5. Yumuşak doku kalsifikasyonu
6. Korneal-konjunktival kalsifikasyon (band keratopati, kırmızı göz sendromu)
7. Kaşıntı
8. Büyüme geriliği
9. Anemi, pansitopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu
10. İmmünolojik bozukluklar
11. Nöropati
12. Anormal karbonhidrat intoleransı
13. Hipertansiyon
14. Hiperlipidemi ve arteriyoskleroz
15. Kardiyomiyopati

Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tbli hücresinde 1-alfa hidrosilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol

(1,25 dihidroksi D vit) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolun paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar.

Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizyokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup, fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır.

Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse ($Ca \times P > 60$) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir.

Serum kalsiyum (mg/dl) X serum fosfor (mg/dl) değeri 70'i aşarsa kornea ve konjunktivada kalsifikasyon ve band keratopati oluşabilir. İlerlemiş böbrek yetmezliğinde nadiren parmak, bilek, bacak derilerinde ilerleyici, iskemik ülserasyon ve nekrozlar görülebilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde damarlarda, değişik iç organlarda (kalp, akciğer, böbrek...), eklem çevresi ve ciltte kalsifikasyonlar izlenebilir. İç organ kalsifikasyonları konjestif kalp yetmezliği, aritmi, blok, akciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (51-53).

2.2.7.3.Tanı:

Lokalizasyon yerini belirlemede USG , USG ile negatif sonuç çıktığı durumlarda sintigrafi, buradan da sonuç alınmazsa MR'a başvurulması önerilmektedir. USG, uygulayıcının deneyimine ve yaklaşık 5 mm'ye kadar olan patolojilerin boyutlarına bağlıdır. BT, retro-özefageal, retrotrakeal ve mediastinal alanları görüntüleyebilir. I.V. kontrastlı BT ile sensitivite % 80 düzeyine ulaşır. Ancak % 50'lere varan yalancı pozitiflik oranı ile diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha fazla orana sahiptir. MR'ın sensitivitesi % 50-88 arasında değişmektedir. BT'den daha iyi sensitiviteye sahip olmasına rağmen, MR 5 mm'den

daha küçük adenomları görüntüleyememektedir. Tiroid nodülleri ve lenfadenopatiler nedeni ile yalancı pozitiflik görülebilir.(59-60)

Sintigrafinin başarısı ise % 65-85 olarak gösterilmektedir (60). Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde 99mTc işaretlenmiş sestamibi , % 90'ın üzerinde duyarlık ile en fazla kullanılan en uygun yöntemdir. Düzlemsel 99mTc-Sestamibi sintigrafiye, pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu görülmektedir.

2.2.7.4.Tedavi:

Sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi yaklaşım yöntemleri mevcuttur. Medikal tedavide kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluğu düzeltilmeye çalışılır. Medikal Tedavi:

Fosforun paratiroid bez üzerindeki etkileri kronik böbrek yetmezliğinde erken dönemde başlar ve sonra ilerler. Fosfor düzeyi parathormon salınımını; kalsiyum düzeyinde düşüşe neden olarak, 1-hidroksilasyon ile kalsitriol düzeyini etkileyerek ve iskelet düzeyinde parathormon rezistansını uyararak etkiler. Parathormon düzeyini kontrol etmek için fosfor kontrolü önemlidir. Ayrıca fosfor retansiyonu metastatik kalsifikasyonlar ve mortalitede de etkilidir (47,54).

1. Fosforun Diyetle Kısıtlanması

Renal osteodistrofi'nin ilk tedavi stratejisi diyetle fosfor kısıtlamasıdır. Ancak Kronik böbrek yetmezliği hastalarında uygun protein alımını sağlamak kritik önem taşır. Diyetle fosfor ile proteini ayırmak oldukça zordur. Bu nedenle fosfat bağlayıcıların kullanımı gündeme gelmiştir.

2. Fosfat Bağlayıcılar

Fosfat bağlayıcılar, barsakta fosforu bağlayarak emilimini engelleyen ajanlardır. Reçete edilirken iştah üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için, fosfat bağlayıcıların mümkün olduğu kadar yemeklere yakın saatlerde alınması önerilmelidir(47).

Alüminyum İçeren Fosfor Bağlayıcılar:

Alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar, fosfor kontrolünde oldukça etkili olmakla birlikte mikrositik anemi, osteomalazi ve ensefalopati gibi toksik etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır (48).

Kalsiyum Tuzları:

Kalsiyum tuzları içeren fosfor bağlayıcılardan, kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat en sık kullanılan fosfor bağlayıcılardandır ve yemeklerle alınarak iyi bir fosfor kontrolü sağlar(47). Ancak uygun protein alımı olan hastanın diyetle aldığı fosforu bağlamak için fazla miktarda kalsiyum tuzu alması gerekir. Bu fazla kalsiyum iskelet dışı organlarda özellikle de damar duvarında birikebilir (47,54,55,56). Bu nedenle kalsiyum alımını artırmadan, fosfor düzeyini kontrol edecek stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Sevalemer Hidroklorit:

Sevalemer hidroklorit (Polialilamin hidroklorit: RenaGel), oldukça iyi tolere edilen ve hemodiyaliz hastalarında hiperfosfateminin ve yüksek PTH düzeylerinin kontrolünde etkili olduğu görülmüş bir ajandır (57,58).

Lanthanum karbonat:

Lanthanum karbonat (Fosrenol), kalsiyum ve alüminyum içermeyen ve araştırma aşamasında olan bir fosfat bağlayıcıdır.

3. Hiperparatiroidinin supresyonu

Parathormon, kronik böbrek yetmezliğinin ilk dönemlerinden itibaren yükselmeye başladığı için kalsiyum desteği ve/veya vitamin D kullanımı önerilmektedir.

Kalsitriol (1,25-dihidroksi kolekalsiferol) kullanımı ile paratiroid bezi suprese edilebilir. Kalsitriolün; parathormon gen transkripsiyonu, vitamin D reseptör ekspresyonu, paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bezinin kalsiyuma hassas reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi üzerine etkileri vardır. Tüm bu etkiler ile kalsitriol, PTH salınımını inhibe eder. Öte yandan kalsitriol barsaktan kalsiyum emilimini artırır ve iskelette PTH direncini azaltır (47,54).

Vitamin D desteği verilirken hastaların 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeylerinin 40-50 pmol/l ve PTH düzeyininin 125-250 pg/ml düzeyinde tutulması amaçlanmalıdır (47,54).

Kalsitriol barsaktan fosfor emilimini de artırır. Bu durum fosfor kontrolünü zorlaştırabilir ve kalsitriol kullanımında sorun yaratır. Özellikle iskelet dışı kalsifikasyonlar kalsitriol tedavisinin olumsuz sonuçları olmaktadır. Bu nedenle, kalsiyum ve fosfor düzeylerini fazla etkilemeden PTH düzeylerinin supresyonunu sağlayacak vitamin D analogları geliştirilmeye çalışılmıştır (47,54,63).

Perikalsitriol (19-nor-1,25-hidroksivitamin D₂): PTH sekresyonunu inhibe edici etkisi kalsitriolün üçte biri, serum kalsiyum ve fosforunu yükseltme etkisi ise sekiz-onda biri kadardır.

Hiperparatiroidisi olan KBY hastalarında yapılan klinik çalışmalarda perikalsitriolün serum kalsiyumunu fazla etkilemeden PTH düzeylerini etkili şekilde düşürdüğü görülmüştür..

Dokserkalsiferol (1-a-hidroksivitamin D2): 1- a-hidroksivitamin D2'nin hem intravenöz hem oral formu PTH düzeylerini suprese etmekte etkilidir. Intravenöz uygulamanın serum kalsiyum ve fosforunu daha az yükseltirken, PTH düzeyini etkin şekilde baskıladığı bilinmektedir.

4. Kalsimimetikler:

Tip II kalsimimetikler, PTH ve iyonize kalsiyumu düşürmekte etkilidir. Özellikle, yüksek doz kalsitriol tedavisi ile PTH düzeylerinde supresyon sağlanmasına rağmen yüksek Ca x P değerine sahip olan hastalarda kullanılabilir. Kalsimimetikler, paratiroid kalsiyum reseptörü selektif ve güçlü bir şekilde uyarabilen düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Bu bileşikler, reseptörün transmembran kısmına etki ederek, kalsiyum reseptörü değiştirmektedir. Böylece kalsiyum reseptörün kalsiyuma afinitesi artmaktadır. Böylece, paratiroid bez hiperkalsemik ortamda olduğu gibi davranmaktadır. Hayvan deneylerinde, bu bileşiklerin PTH düzeyini baskılamanın yanısıra, paratiroid hücre proliferasyonunu da azalttığı görülmüştür. Parathormonun baskılanması hipokalsemiye neden olacağından, kalsimimetiklerin yanısıra aktif D vitamini verilmesi, kalsiyumun barsaktan malabsorbsiyonunu önleyerek, normokalsemiyi sağlar.

Medikal tedaviye rağmen paratiroidektomi uygulamak gerekir. Renal hiperparatiroidide paratiroidektomi için klinik endikasyonlar aşağıda gösterilmiştir:

1. Yüksek parathormon düzeyi (PTH > 500 pg/mL)
2. Görüntüleme yöntemleriyle büyük paratiroid glandlarının görülmesi
3. Radyolojik olarak "osteitis fibrosa cystica" bulgusu veya metabolik işaretlere dayanan yüksek kemik devir hızı
4. (1) + (2) + (3) ve aşağıdaki faktörlerden en az birinin birlikte olması:

Medikal tedaviye direnç kriterleri:

1. Hiperkalsemi
2. Kontrol edilemeyen hiperfosfatemi
3. İlerleyen ektopik kalsifikasyon
4. Ciddi semptomların varlığı
5. Ciddi iskelet deformitesi

6. İlerleyen kemik kaybı
7. Kalsifilaksis
8. Eritropoetine dirençli anemi
9. Ciddi kaşıntı

2.2.8.Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT), paratiroid hiperplazisinin, otonom hipersekresyona ilerlemesi, altta yatan renal hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen nadir görülen aşırı PTH sekresyonunun devam etmesi durumudur. Böbrek naklinden sonra kalsiyum konsantrasyonuna dayanarak yapılan araştırmalarda olguların % 25-50'sinde görüldüğü öne sürülürken, PTH düzeyi ve kemik biyopsilerine dayandırılan araştırmalarda <%70 oranında bir prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir. Baskılanamayan PTH sekresyonu, paratiroid bezlerinin otonom veya yavaş involusyonu, böbreğin kalsitriol tedavisine cevapsızlığı tersiyer hiperparatiroidizm gelişiminde etkili faktörlerdir. Olguların % 60'ı kendiliğinden geriler. Bunların çok azı cerrahi girişim gerektirir.

Takip edilen hastaların 12 ay ve daha fazla süre takibinde geçmeyen hiperkalsemisi olması cerrahi endikasyonu oluşturur. Olguların % 60'ı böbrek nakli sonrası 12 ay içinde normokalsemik olurlar (67-68).

2.3. FIBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23

FGF23 başlıca kemiklerdeki(73) osteositlerden üretilen 32-kDa bir proteindir. İlk defa farelerde FGF ailesinin bir üyesi olarak klonlandı ve ardından tümör-induced osteomalazi(75) ve otozomal dominant hipofosfatemik rikets/osteomalazi(74) nin nedensel humoral faktörü olarak tanımlanmıştır.

FGF 23, sodyum/fosfat kotransporter ekspresyonunu suprese ederek üriner fosfat atılımını uyarır(70,71). Ayrıca 25(OH)D yi 1,25(OH)₂D ye dönüştüren 1 alfa hidroksilazı (CYP27B1) inhibe ederek ve 1,25(OH)₂D yi böbreğin proksimal tübülünde inaktif metabolitlerine dönüştüren 24-hidroksilaz(CYP24) ı uyararak 1,25(OH)₂D yi baskılar.

Dolaşımdaki FGF23 seviyeleri normal şartlarda intak FGF 23 kullanıldığında 25-50 pg/ml arasında değişirken hipofosfatemik riketsli hastalarda(74,75) bu değer 10 dan 20 ye katlanır.

Aşırı artmış FGF 23, renal fosfat atılımı, uygunsuz bir şekilde 1,25(OH)₂D, seviyelerinde düşüş ve osteomalazi(76,77) ile sonuçlanır. Bunun tam tersi FGF 23 teki azalma, hiperfosfatemi, aşırı yüksek 1,25(OH)₂D seviyeleri ve yumuşak doku kalsifikasyonuna(78-82) yol açar.

FGF 23, N- veya C- terminal parçalarını oluşturmak üzere proteolize tabi tutulur. FGF 23 ün işleme tabi tutulan hem N- hem de C- terminal parçaları kendi hormonal etkilerini(83) gösterebilirler. Gerçekten de FGF 23 eksikliği yapan herediter hastalıkları olanlarda C-terminal parçalarının artmış üretimi, hiperfosfatemi ve D hipervitaminozunu(80,82) düzeltmede başarısızdır.

FGF 23 biyolojik etkilerini, koreseptörü olan Klotho(84,85) varlığında fibroblast growth faktör reseptörüne(FGFR) bağlanarak gösterir. Klotho, FGF 23 ün doku özgüllüğünü belirleyen bir transmembran proteindir. FGF 23 ün N- terminal ucu FGFR ye bağlanarak aktive ederken C_ terminal ucu Klotho(86,87) ile etkileşim için gereklidir. Bu olaylar açıkça gösteriyor ki Klotho olmayan fareler, FGF 23 olmayanlarla aynı fenotip özelliği gösterirler ki her iki grup ta paradoksik olarak yüksek hiperfosfatemi seviyeleri ile ilişkili prematür fenotiplerdir(72,88). Gerçekten de Klotho knock-out fareler veya Klotho/FGF 23 knock-out fareler, fosfatürik ve inhibe edici etkilerini göstermezler(89).

FGF23 hormonunun sentezi ve işlevi üzerinde etkin olmaları nedeniyle PHEX, MEPE ve DMP1 faktörleri de fosfor metabolizması açısından önemlidirler. Ancak bu faktörlerin FGF23 hormonunun sentezi ve işlevi üzerine olan etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.3.1.FGF 23 ve Üremik paratiroid Hiperplazisi

Paratiroid hiperplazisi, SDBY nin karakteristik özelliklerinden biridir(93). Morfolojik özellikleri farklı 2 gruba ayrılır; diffuz ve nodüler hiperplazi. SDBY hastalarında fosfat retansiyonu, azalmış 1,25(OH)₂D gibi faktörler hipokalsemi ile sonuçlanır ve paratiroid hücrelerinin proliferasyonu etkileyerek difüz hiperplaziye neden olur. Bazı hücreler daha güçlü proliferasyonu küçük nodüller oluştururlar. Bu nodüller giderek büyürler ve nodüler bir hiperplazi(94) yaparlar.

SDBY hastalarında artmış FGF 23 seviyeleri PTH hipersekresyonu ile ilişkilidir(91,92). Böyle durumlarda artmış PTH seviyelerinin, artmış FGF 23 ün direk bir sonucu olup olmadığı

ayırımını yapmak zordur çünkü FGF 23 aracılı 1,25(OH)₂D deki düşüşlerin de PTH in bu düzensiz salınımında bir rolü olabilir.

Ca_{Sr} ve VDR nin paratiroid hiperplazi(95-97) seyrinde ilerleyici olarak downregüle olması, ileri SHPT de aktif vitamin D tedavisine direnci açıkladığı düşünülür.

Diyalize giren hastalarda yapılan birkaç gözlemsel çalışma, FGF 23 seviyelerinin SHPT ve/veya hiperfosfateminin(90,91,92) ciddiyeti ile ilişkili olarak fazlasıyla arttığını göstermiştir. FGF 23 seviyelerindeki böyle bir artış, kronik fosfat retansiyonu ve bozulmuş renal FGF 23 degradasyonu gibi faktörlere ek olarak aktif D vitamini tedavisine(90) bağlanabilir.

Artmış FGF 23 ün kaynağı kemik hücreleridir, ileri paratiroid hiperplazisi(91) olsa da paratiroid hücreleri değildir. Bu durumla aynı doğrultudaki bir gözlemde, ilerlemiş paratiroid hiperplazisi olan hastalarda yapılan paratiroidektomi, serum FGF 23 seviyelerinde(%9) aşamalı ama hızlı olmayan düşüşle sonuçlanmıştır. FGF 23 teki düşüşün mekanizması net değildir ama, paratiroidektomi sonrası kemiğe artmış fosfat girişinin bir sonucu olarak azalmış serum fosfat seviyelerine bağlanabilir.

Bu bağlamda, tedavi öncesi serum FGF 23 seviyeleri, aktif vitamin D tedavisinin etkinliğini ve SHPT olan diyaliz hastalarında refrakter hiperparatiroidizmin gelişmesini belirler(91,92). Bu bulgunun mekanizması çok açık olmamakla birlikte yakın zamandaki çalışmalar FGF 23 ün bozulmuş fosfat metabolizmasında, eşzamanlı serum fosfat ölçümlerinden(98) daha sensitif bir biomarker olduğunu göstermiştir.

Tahminen yüksek fosfat, direk olarak PTH sekresyonunu ve paratiroid hücre proliferasyonunu(69) stimüle eder, paratiroid hiperplazisini daha da arttıran artmış FGF 23 seviyeleriyle oluşan kronik fosfat retansiyonunu düşürebilir. Diğer bir olasılık, yüksek bazal FGF 23 seviyeleri, sonrasında bu tedaviye direnç gelişmesine neden olacak ciddi SHPT deki uzamış aktif vitamin D tedavisinin bir sonucu olabilir. Buna ek olarak FGF 23 ün uyarılmasının mı baskılanmasının mı faydalı ya da tamamen zararlı mı olacağının daha da ileri araştırılması çok önemlidir(99).

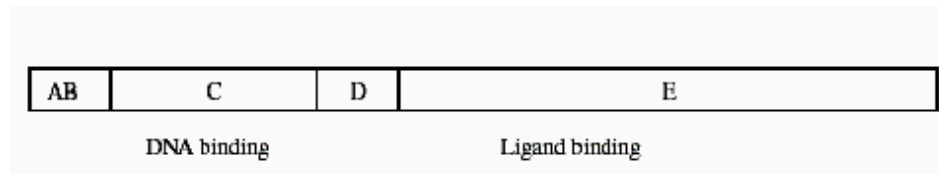
Diyalize giren üremik hastalarda, 1,25(OH)₂D üretimi önemli oranda bozulmuştur ve aktif vitamin D sterollerini SHPT yi kontrol etmede sıklıkla kullanılır. Yine de, bu hastalarda yüksek FGF 23 işlevine karşı bir rezistansın varlığını akla getirir. Bu rezistans için olası bir açıklama, sanki renal iskemide eritropoetin rezistansı ve düşük turnover'lı kemik hastalığındaki PTH ya kemik rezistansındaki gibi üremik toksinlerin renal yetmezlikte birikerek FGF 23 ile Klotho-FGFR1c kompleksi ve/veya sonraki intraselüler sinyal etkileşimi engellediğidir.

Diğer bir olasılık, daha önce CaSR ve VDR(95-97) ile ilişkili olduğu rapor edildiği üzere Klotho-FGFR1c kompleksi ekspresyonunun üremik paratiroid hiperplazisinde azalabildiğidir. Bu olasılığı araştırmak üzere, yakın dönemde cerrahi olarak çıkarılmış üremik hastaların paratiroid bezlerinde Klotho ve FGFR1 in ekspresyonu çalışılmış, normal doku ile karşılaştırıldığında Klotho ve FGFR1c kompleksinin ekspresyonunun hiperplastik paratiroid bezlerinde özellikle de nodüler hiperplazili olanlarda önemli oranda azaldığı gözlenmiştir(100). Bu sonuç hiperplastik bezlerdeki azalmış Klotho-FGFR1c kompleksi ekspresyonunun, üremik hastalardaki aşırı yüksek FGF 23 seviyelerine olan rezistansı açıklayabileceğini akla getirmiştir. Yakın dönemde bu olasılık, in vivo SDBY olan ratlarda ve in vitro SDBY olan rat paratiroid bezi kültürlerinde FGF 23 ün PTH sekresyonunu inhibe etmediğinin gösterilmesiyle desteklenmiştir.

2.4 VİTAMİN D RESEPTÖRÜ

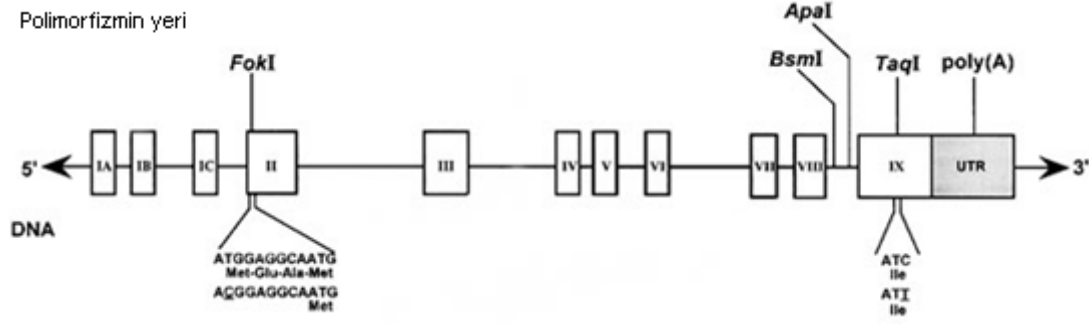
Steroid bir hormon olan $125(\text{OH})_2\text{D}$ ün çoğu biyolojik aktiviteleri, ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan, yüksek afiniteli VDR reseptörü vasıtasıyla yürütülür. Hücre siklusu, apoptoz ve farklılaşmayı içeren pek çok kompleks genlerin transkripsiyonunu bu ligand reseptör kompleksi regüle etmektedir (101).

VDR yapısı VDR proteini ~ 48 K' da molekül ağırlığı 427 a.a içeren bir yapıdır. VDR, amino ucunda 20 aa uzunluğunda A/B domeni, C domeni denilen 21-90 arasında bir DNA bağlanma domeni, 93-123 a.a.arası bir bağlayıcı bölge, 124-427 a.a. arası bir ligand bağlanma bölgesi içeren bir yapıya sahiptir (Şekil 6) (102).



Şekil 7. VDR domen yapısının şematik görünümü

VDR geninde (12q12-14) transkripsiyona uğramayan ilk ekzonla birlikte toplam 10 ekzon, 8 intron vardır ve büyüklüğü yaklaşık 100 kb'dır. İnsan VDR geninde önemli sayıda RFLP polimorfizmi saptanmıştır



Şekil 8. Polimorfizm lokalizasyonları

VDR'de tanımlanan 3 polimorfizm önem taşır (103) (Şekil 8). Ancak hiçbiri translasyona uğramış protein değiştirmemektedir. ugramış proteini değiştirmemektedir. Genin 3' ucunda Taq I, Apa I ve Bsm I enzimlerinin, 2. ekzonda transkripsiyon başlangıç noktasında Fok I enzimini kesim yaptığı polimorfik bölgeler bulunur. Bsm I ve Apa I polimorfizimleri intron 8'de tarif edilir (104,105). Ekson 9'daki T1055-C deşisimi ile Taq I polimorfizmi oluşmaktadır.

Her bir endonukleaz için restriksiyon alanının bulunması geleneksel olarak enzimin ilk harfinin küçüğü ile (t, a, b, f), restriksiyon bölgesinin olmaması da büyük harfleri (T, A, B veya F) ile gösterilmektedir. Kesim durumuna göre bireylerin genotipi homozigotlar için tt, aa, bb, ff veya TT, AA, BB, FF ve heterozigotlar için Tt, Aa, Bb ve Ff olur. Genin 3' ucundaki 3 kesim noktasının oluşturduğu Taq I, Apa I ve Bsm I polimorfizmine ait alleler birbirine çok yakın (bağlı alleller) olup örneğin t allelinin varlığı diğer ikisinin de (a, b) olduğuna veya A ve B allellerinin (Bsm I ve Apa I restriksiyon alanlarının) yokluğuna işaret etmektedir(106).

Ekzon 2 de bulunan Fok1 polimorfizmi fonksiyonel olup kesimin olduğu allelde (f) transkripsiyon ilk ATG dizisinden başladığından normal, kesim yoksa (F alleli) transkripsiyon bir sonraki allelden başladığından transkrip daha kısa (ama gene fonksiyonel) olur. Taq1 polimorfizmi VDR geninde sessiz bir mutasyonla sonuçlanır ve VDR fonksiyonunu değiştirmede bir etki göstermeyeceği umulur (107).

Bsm1 ve ApaI bölgeleri vit D reseptor geninin bir intronunda lokalizedir. İntronik dizideki deşişimler protein ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir (108). Fok1 polimorfizmi 3 aa daha uzun bir VDR proteini ile sonuçlanır (109).

Son alışmalarda, VDR gen Çesitlerinin, meme ve prostat kanseri, osteoartrit, koroner arter hastalığı, diabet, primer hiperparatiroidizm ve sedef gibi hastalıkların ortaya çıkmasında da rolü olabileceği ileri sürölmektedir (110).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI

Bu alışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakölteesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, 04.05.2010 ile 01.06.2012 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı ve Türkmed Diyaliz Merkezlerinde yapıldı.

Çalışmaya Türkmed Diyaliz Merkezlerinde, haftada 3 gün 3-5 saat süreyle hemodiyalize giren 18 yaş üstü, SDBY bulunan 105 hasta dahil edildi. Son dönem böbrek yetmezliği tanısı konulmamış olması, periton diyalizine girmesi, çalışmadan ayrılmak istemesi, önemli ek bir hastalık gelişmesi ve 18 yaşından küçük olması çalışmayı sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi. 18 yaşından büyük, herhangi bir malinite durumu olmayan, sağlıklı kadın ve erkek gönüllülerden oluşturulan 50 kişi kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen her hasta çalışma ile ilgili sözel olarak bilgilendirilerek yazılı onam formları alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık gibi demografik özellikleri, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları, hemodiyaliz süreleri kaydedildi. Komorbiditeleri(HT, DM, KKH, HL) olup olmadığı, son dönem böbrek yetmezliği tanısı konulduktan sonra paratiroid adenomu gelişmesi, paratiroidektomi yapılıp yapılmadığı hasta kayıtlarından ve hastanın kendisi sorgulanarak kaydedildi. Kadın hastalarda menopoş durumu ve ocuk sayısı kaydedildi. Hastaların kullandığı D vitamini ve türü kaydedildi.

Hastaların son 1 yıl içindeki laboratuvar kayıtları incelenerek; elektrolit (Na, K, Ca, P) değerleri (son 3 aylık ortalama), BUN, Kreatinin, albumin, ALP, PTH (son 1 yıl içindeki ortalama değer) kaydedildi. Vit D FokI reseptör polimorfizmi değerlendirilmek üzere çalışılacak kanlar hastaların 3 ayda bir yapılan rutin kontrol tetkikleri için alınan kanları ile eşzamanlı alındı.

Vitamin D düzeylerinin hesaplanmasında kullanılacak kan örnekleri hemodiyaliz seansları başlamadan önce 5 ml venöz kan şeklinde kuru tüplere alındı.

Alınan kan örneklerinin santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar (-)20⁰C de muhafaza edildi. Vitamin D reseptör Polimorfizmi çalışılması için her hastadan aynı seans öncesi 4,5ml.lik kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı ve kan örnekleri (+)40⁰ C de saklandı. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinde Vitamin D-reseptörü (VDR) Fok 1 polimorfizmini saptamak için Polimeraz

Zincirleme Reaksiyonu (PCR), Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforez teknikleri kullanılmıştır.

3.2.KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Agaroz (Promega MBG), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), dNTP seti (MBI Fermentas), EDTA (dihidrat) (Merck K-90602121), Etanol (%99), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Tris baz (Sigma T-1503), Taq DNA polimeraz (Invitrogen), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), restriksiyon enzimleri (Fok1), primer dizileri (MBI Fermentas), Invitrogen iPrepTM PurelinkTM gDNA kan kiti, ClinRep 25-OH-Vitamin D2/D3 kiti.

Kullanılan Primerler: VDR geninde Fok1 polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

İleri primer: 5'- GAT GCC AGC TGG CCC TGG CAC TG -3'

Geri primer: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TTC CTC -3'

3.3.KULLANILAN GEREÇLER

Thermal Cycluser cihazı (Gold Plate), Otoklav, Etüv, Hot plate, Dijital Görüntüleme sistemi, Elektroforez için güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation), Hassas terazi (Mettler), Polaroid kamera (Kodak), Isıticılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj, pH metre (Hanna), Pipet takımı (Eppendorf), Falkon santrifüj (Hettich), Spektrofotometre (Biochrom-S2100 diode array spectrophotometer), Su banyosu

(Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), **Elektroforez Sistemi** (E-C 350 MIDICELL), Invitrogen iPrep™ Purification cihazı, Thermo Finnigan HPLC sistemi.

3.4.ÇÖZELTİLER

Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler

3.4.1.Etidyum Bromür (10 mg/ml)

10 gram etidyum bromür tartılarak steril ddH₂O ile 10ml'ye tamamlanır.

3.4.2.Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5X)

20 gram Ficoll 400, 1gram SDS, 1,2ml 0,5 molarlık etilen diamin tetra asetat, 1ml 1molarlık Tris (pH 8.0), 200 mg Bromo fenol mavisi, 200 mg Ksilen siyanol tartılarak steril ddH₂O ile 100ml'ye tamamlanır. Oda ısısında saklanır.

3.4.3.50 X Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu

242 gram tris baz tartılarak bir behere alınır. Üzerine 57,1 ml Glasiyal asetik asit ve 100 ml 0,5 molarlık etilen diamin tetra asetat ve 800 ml ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120 °C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

3.4.4.5 X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu

54 gram tris baz ve 27,5 gram borik asit tartılarak bir behere alınır. Üzerine 20ml 0.5 molarlık etilen diamin tetra asetat ve 800ml ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

3.5.KULLANILAN YÖNTEMLER

3.5.1.Periferik kandan DNA izolasyonu

Hasta ve sağlıklı kontrol örneklerinden 2,5 cc periferik venöz kan, 5 cc'lik EDTA'lı tüpe alınmıştır. Kandan DNA izolasyonu için Invitrogen iPrep™ Purelink™ gDNA kan kiti kullanılmıştır. Kitin içerisindeki prosedür Invitrogen iPrep™ Purification cihazına uygun olarak uygulanmıştır. Kapalı sistem içerisinde DNA izolasyon işlemi 45 dakika içinde gerçekleştirilmiştir ve bu işlem sonunda yaklaşık 150 µl DNA elde edilmiştir.

3.5.1.1.Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini

Elde edilen DNA örneklerinde konsantrasyon ve miktar tayini yapmadan önce her örnekten 20µl alınarak üzeri 380µl 0,5X TE tamponu ile tamamlandı ve bu şekilde 1/20 dilüsyonu sağlandı. Bu dilüsyon örneklerinin daha sonra spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında OD ölçümleri yapıldı.

Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. O.D.260/O.D.280 oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. DNA'nın 50µg/ml çift iplikçikli içeriğinin 260 nm dalga boyunda bir optik densite (OD) verdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

$$\text{DNA Konsantrasyonu (ng/}\mu\text{l)}: \text{Sulandırma katsayısı (100) x } A_{260} \text{ x } 50$$

DNA örneklerinin saflığı OD260/OD280 oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD260/ OD280 değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD260/OD280 değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.

3.5.1.2.PCR Yöntemi ile VDR Gen Bölgesinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemiyle Polimorfizm Analizi

Genomik DNA örneklerinde VDR gen bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için 10x PCR tamponu (10mM Tris-HCl, 50 mM of KCl, 1,75 mM of MgCl₂), 2,5mM dNTP, 0,1 ünite Taq DNA polimeraz VDR gen bölgesine özgü her bir primerden 100pmol/µl ve 500ng DNA içeren toplam 25µl'lik PCR karışımı hazırlandı.

PCR'da Kullanılan Kimyasal Maddeler

DNA Taq polimeraz enzimi (5U/ μ l):

PCR reaksiyonundaki konsantrasyonu 2,5 unite olacak şekilde 25 μ l'lik PCR karışımına 0,3 μ l eklendi.

10 X DNA Taq PCR Tamponu (NH₄)₂SO₄'lü:

Tris-HCl'den 100mM (pH 8,8, 25°C'de), 500mM KCl ve %0,8 Nonidet P40 içeren 10X Taq PCR tamponundan 25 μ l'lik PCR karışımına 2,5 μ l eklendi.

MgCl₂ (25mM/ml):

MgCl₂'den 25 μ l'lik PCR karışımına 1,2 μ l eklendi.

dNTP'ler (100 μ mol/ml):

dNTP'den (1Mm) 25 μ l'lik PCR karışımına 5 μ l eklendi.

3.5.1.3.VDR Fok1 Gen Bölgesinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması

VDR Fok1 gen bölgesi optimize edilmiş PCR protokolü (Tablo 1) ve PCR şartları (Tablo 2) ile amplifiye edilmiştir

PCR PROTOKOLÜ:	MİKTARLAR:
ddH ₂ O	11 μ l
dNTP	5 μ l (1mM)
10 x Buffer	2,5 μ l
25 mM MgCl ₂	1,2 μ l
Primer I	2 μ l(10 pmol)
Primer II	2 μ l(10 pmol)
Taq polimeraz	0.3 μ l

Tablo.2. VDR Fok1 gen bölgesi için kullanılan PCR Protokolü

Denatürasyon:	94° C→ 4 dakika
Primer Bağlanması: (30 siklus)	94 ° C→ 1 dakika 60 ° C→ 1 dakika 72 ° C→ 30 saniye
Uzama:	72 ° C→ 5 dakika

Tablo.3. VDR Fok1 gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon prosedürü

3.5.1.4.%3'lik Agaroz Jel Hazırlanması

Elektroforezde stok 5X TBE tamponundan hazırlanan 1 X TBE kullanıldı. 6 gr. agaroz (Promega MBG) tartılarak erlen içine konuldu. Üzerine son hacim 200 ml olacak şekilde 1X TBE tamponu eklenerek, mikrodalga fırında kaynatma yolu ile çözüldürüldü. Erlenin sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde (50-55°C) çözülmüş agaroz jel içine 1 µl etidyum bromür (10mg/ml) ilave edildi. Hazırlanan jel yatay jel yatağı içine dökülerek, yükleme kuyucuklarının oluşması için tarak yerleştirilerek donmaya bırakıldı. Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma geldi.

3.5.1.5.PCR Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi

Yükleme Tamponu (Loading Buffer , 6X) : Yükleme tamponu (loading buffer) olarak %40 sükröz + %0,25 bromfenol mavisi karışımı kullanıldı

%3'lik jel hazırlandıktan sonra 1X TBE tamponu içeren jel tankı içine uygun şekilde konuldu. Agaroz jelin üzerini 2-3 ml gelecek şekilde 1X TBE tamponu jel üzerine eklendi. 7 µl PCR ürününe, 1,5 µl yükleme tamponu (6X) eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldı. 10 µl'lik örnek karışımı kuyucuklara sırasıyla yüklendi. Yükleme işleminden sonra jel tankının kapağı kapatıldı. Güç kaynağı (E-C apparatus Corporation, E-C4000P) 500 miliamper 120 volt elektrik gücüne ayarlanarak elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirildi.

3.5.1.6.PCR Ürünlerinin Kontrolü

VDR genine ait istenilen bölgenin PCR ürünlerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacı ile her iki bölge için de ayrı ayrı PCR tüpünden alınan 7 µl örnek 1,5 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarıda tanımlanan elektroforez sisteminde 120 voltluk elektrik akımında yürütüldü. Yürütme işleminden sonra jel UV ışık altında (304 nm dalga boyunda) PCR ürünleri incelendi ve fotoğrafı UV transillüminator düzeneğinde çekildi. PCR reaksiyonları sonucu VDR Fok1 geninden 272 bp'lik bir ürün elde edilmesi beklenildi.

3.5.1.7.VDR Fok1 Gen Polimorfizminin Belirlenmesi için PCR Ürünlerinde Restriksiyon Enzim (RFLP) Analizi

Fok1 Kesim enzimi (10U/µl): Fok1 enzimi 10 X Buffer Tango ile birlikte VDR Fok1 gen polimorfizminin belirlenmesi için kullanıldı.

3.5.1.7.1. Restriksiyon Enzim Kesimi

PCR ürünü saptanmış örneklerden toplam hacimleri 11 µl olacak şekilde restriksiyon enzim kesimleri tablo 3'de belirtilen çözeltilere, Fok1 enziminin eklenmesi ile gerçekleştirildi. Bu kesim işlemlerinde kullanılan her iki enzim için optimum sıcaklık 55 °C'de 2 saat olmuştur. Fok1 enzimi için kesim protokolü tablo 3'de verildiği gibidir.

Kesim Protokolü:	Miktar:
ddH ₂ O	8 µl
10XBuffer	2,5 µl
Enzim (Fok I)	0,5 µl
PCR Ürünü	15 µl

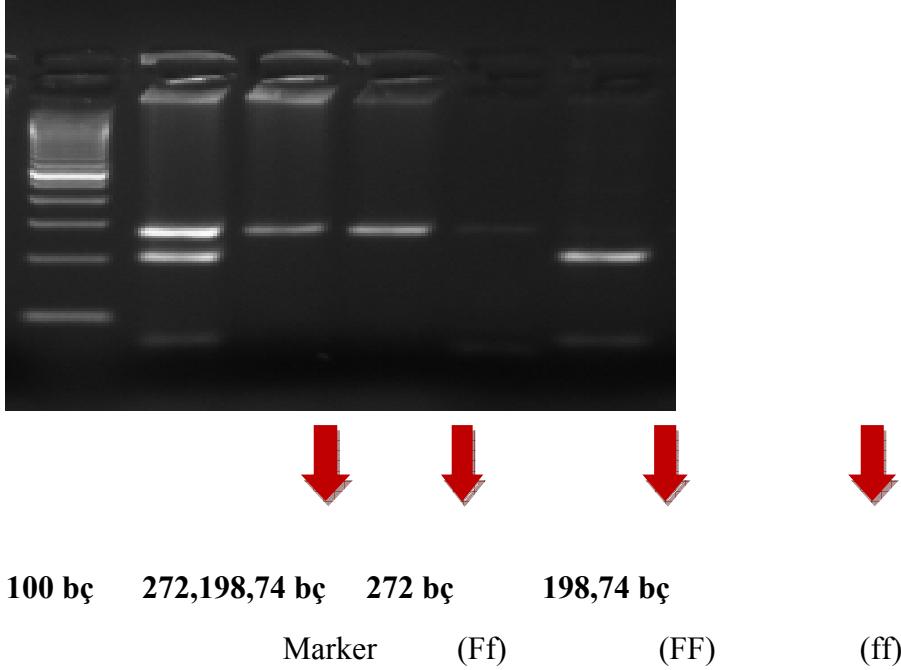
Tablo.4.Fok1 Enzimi Kesim Protokolü

3.5.1.7.2.Fok1 Enzimi Kesim Ürünlerinin Kontrolü

%3'lük agaroz jel hazırlandı. Fok1 kesim enzimi ile kesilen PCR ürününden 7 µl ve yükleme tamponundan 1 µl alınarak karıştırılıp %3'lük agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri (50 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü. Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık (304 nm) altında incelendi.

3.5.1.7.3.Fok1 Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kesim işlemi yapılmadan önce elde edilen PCR ürünlerinin bant büyüklüklerinin 272 bç olduğu saptandı. Fok1 ile kesim sonrası; 272, 198 ve 74 bç büyüklüğünde bantlar görüldü. Kesim sonucu sadece 272 bç'lik bant görüldüğünde FF (homozigot doğal tip, polimorfizm yok), 198, 74 bç'lik bantlar görüldüğünde ff (homozigot mutant), 272, 198 ve 74 bç'lik bantlar görüldüğünde ise Ff (heterozigot mutant) olarak değerlendirildi.



Şekil 9 : VDR Fok1 Polimorfizmi Kesim Görüntüsü

3.6.HPLC (YÜKSEK BASINÇLI SIVI KROMOTOGRAFİSİ) YÖNTEMİ İLE 25-OH VİTAMİN D3 İÇERİĞİNİN TESPİT EDİLMESİ

Hasta ve kontrol gruplarına ait kuru tüpe alınan kan örneklerinden santrifügasyon işlemi sonrasında serum örnekleri ayrılmıştır. Ayrılan serum örnekleri HPLC yöntemi ile çalışılana kadar -80°C'de dondurulmuştur.

3.6.1.HPLC Yönteminin Genel Prensipleri

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) günümüzde geniş çaplı molekül analiz ve saflaştırmalarında öncü teknik olarak kullanılmaktadır. HPLC özellikle de peptit ve proteinlerin karakterizasyonunda standart bir teknik halini almıştır. Yüksek basınçlı pompa sistemlerinin ve yüksek duyarlılıkta dedektörlerin kullanılması yanında kolon teknolojisindeki gelişmelerinde sonucu olarak kromatografik tekniklerin en eskisi olarak bilinen kolon kromatografisinin yerini, 1965'den sonra analizin çok kısa sürede tamamlanması, ayırımın yeterince fazla olması ve az miktarda maddeye gereksinim göstermesi gibi özelliklerden dolayı yüksek performanslı sıvı kromatografisi almıştır. HPLC, kompleks karışımları yüksek bir duyarlılıkla bileşenlerine ayıran, her bir bileşiminde kalitatif ve kantitatif analizini sağlayan bir tekniktir. Molekül ağırlığı 50-20 milyon arasında olan bütün organik bileşiklerin analizi bu sistemle gerçekleştirilebilir. Elde edilen sonuçların kesin ve tekrarlanabilir olması bu yöntemi üstün kılmaktadır. Ayrıca güçlü bir ayırma yöntemi olması nedeniyle birbirine benzer analitlerin çokça bulunduğu karışımları dahi çözebilmektedir. HPLC tekniğinin gücünü, 8 farklı benzodiazepin molekülünü 70 saniye içerisinde analiz etmesi göstermektedir. Kromatogram hem nicel hem nitelik bilgisi verir, karışımdaki her bileşenin çıkış zamanı ayırır. HPLC, bütün ayırma metodları arasında en çok kullanılan teknik olarak bilinmektedir.

HPLC, biyolojik örnekler içinde bulunan ve ölçülmesi istenen molekülleri, içi özel maddelerle doldurulmuş paslanmaz çelik kolonlardan geçirerek, yüksek basınç altında (10-400kgf/cm²) birbirlerinden ayrılmalarını ve ardından da ayrılan maddenin özelliğine göre dedektör kullanılarak miktarlarının ölçülmesini sağlayan cihazdır. ClinRep HPLC kiti plazma veya serum örneklerinden 25-OH-Vitamin D'nin tanımlanmasını sağlamaktadır.

Bizde çalışmamızda bu amaçla örnek içeriklerimizin kromatografik olarak ayrılmasında ve analitlerin UV detektör aracılığıyla tanımlanmasında bu kitin kullanılmasını uygun gördük.

3.7.Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılacak İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13,0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak alınmıştır.Genotip ve allellerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Klinik ve klinik olmayan parametrelerin allellerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis metodu, genotip açısından incelenmesinde ise Student's t-testi kullanılmıştır. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Odds oranı (OR) ve % 95 güven aralığı (% 95 GA) verilmiştir. Allel frekansı hesaplamalarında gen sayma yöntemi kullanılmıştır.

4.BULGULAR:

Çalışmamıza,haftada 3 gün 3-5 saat süreyle hemodiyalize giren 105 kronik böbrek yetmezlikli hasta ve herhangi bir malinite durumu olmayan, sağlıklı kadın ve erkek gönüllülerden oluşturulan 50 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun 51'i (%48.6) kadın, 54'ü (%51.4) erkekti.Yaşları 22 ile 85 arasında olup, yaş ortalaması ise 55.42±15.468 idi. Kontrol grubunun ise 33'ü (%66) kadın, 17'si (%34) erkekti.

Çalışmaya alınan 105 hastanın boy ve ağırlık ölçümleri değerlendirilerek hastaların vücut kitle indexleri (BMI) 17-50 ort 25.50 ±5.12 bulundu (tablo 5).

Laboratuar parametrelerinin 3 aylık ortalama değerleri aşağıdaki gibiydi: BUN 75.5±16.6, kreatinin 9.2±2.12, kalsiyum 9.03±0.80, Fosfor 5.2±1.18, Potasyum 5.1±0.54 bulundu.

Yıllık ortalama değerleri alınan ALP 134.8±110.5 ve PTH 664.8±770.28 bulundu (tablo.6)

Tablo.5.Hasta grubu yaş, boy, kilo ve VKİ ortalamaları(±SD)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	105	22	85	55.42	15.468
KİLO	105	42.0	120.0	66.276	128.699
BOY	105	Oca.50	170.00	32.324	1.643.156
VKİ (kg/m ²)	105	170.000	500.000	25.504.762	51.240.268

Tablo.6.Hasta grubu biyokimya parametreleri ortalamaları(±SD)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
BUN	105	420.000	1.257.000	75.515.524	166.751.254
KREATİNİN	105	41.000	164.000	9.221.048	21.244.049
KALSİYUM	105	61.000	111.000	9.039.048	.8070001
FOSFOR	105	22.000	87.000	5.236.190	11.805.413
POTASYUM	105	40.000	65.000	5.171.429	.5407819
ALP	105	48	611	134.80	110.568
PTH	105	355.000	62.850.000	664.819.048	7.702.817.795
25(OH) D düzeyi	100	2.0	166.0	24.601	267.377

Hastaların hemodiyaliz süreleri (yıl) <2 yıl, 2-5 yıl ve >5 yıl olarak değerlendirildi. Diyaliz sürelerine göre hastalar sınıflandırıldığında 13'ünün (512.4) <2 yıl, 24'ünün (%22.9) 2-5 yıl ve 68'inin (%64.8) de >5 yıldan daha uzun süredir hemodiyalize girdiği görüldü.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla görülen komorbid hastalıklara bakıldığında hastaların %38.1(40) HT, %74.3 (78) DM, %28.6(30) PDH, %20 (21) KVH, % 24.8(26) HL vardı. Kronik böbrek yetmezliği ile en fazla birliktelik DM taydı.Tablo.7 de HD süreleri ve komorbid hastalıkların hastalar arasındaki dağılımı gösterilmiştir.

Tablo.7.Cinsiyet, hemodiyaliz süreleri ve komorbiditelerinin (HT, DM, PDH, KVH, HL) dağılımı

Gruplar	Frekans Tablosu	Sıklık	%	Geçerli %
Cinsiyet				
	Kadın	51	48,6	48,6
	Erkek	54	51,4	51,4
HD Süresi				
	<2 yıl	13	12,4	12,4
	2-5 yıl	24	22,9	22,9
	>5 yıl	68	64,8	64,8
HT				
	Var	40	38,1	38,5
	Yok	64	61	61,5
DM				
	Var	78	74,3	74,3
	Yok	27	25,7	25,7
PDH				
	Var	30	28,6	28,6
	Yok	75	71,4	71,4
KVH				
	Var	21	20	20
	Yok	84	80	80
HL				
	Var	26	24,8	24,8
	Yok	79	75,2	75,2

HT:Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes Mellitus, **PDH:**Periferik Damar Hastalığı, **KVH:**Kardiyovasküler Hastalık, **HL:**Hiperlipidemi

Hastalarda paratiroid adenomu yaygınlığına bakıldığında, tanı konmuş paratiroid adenomu olanların yüzdesi %15.2 (16), paratiroid adenomu nedeniyle paratiroidektomi olanların yüzdesi %12.4 (13).

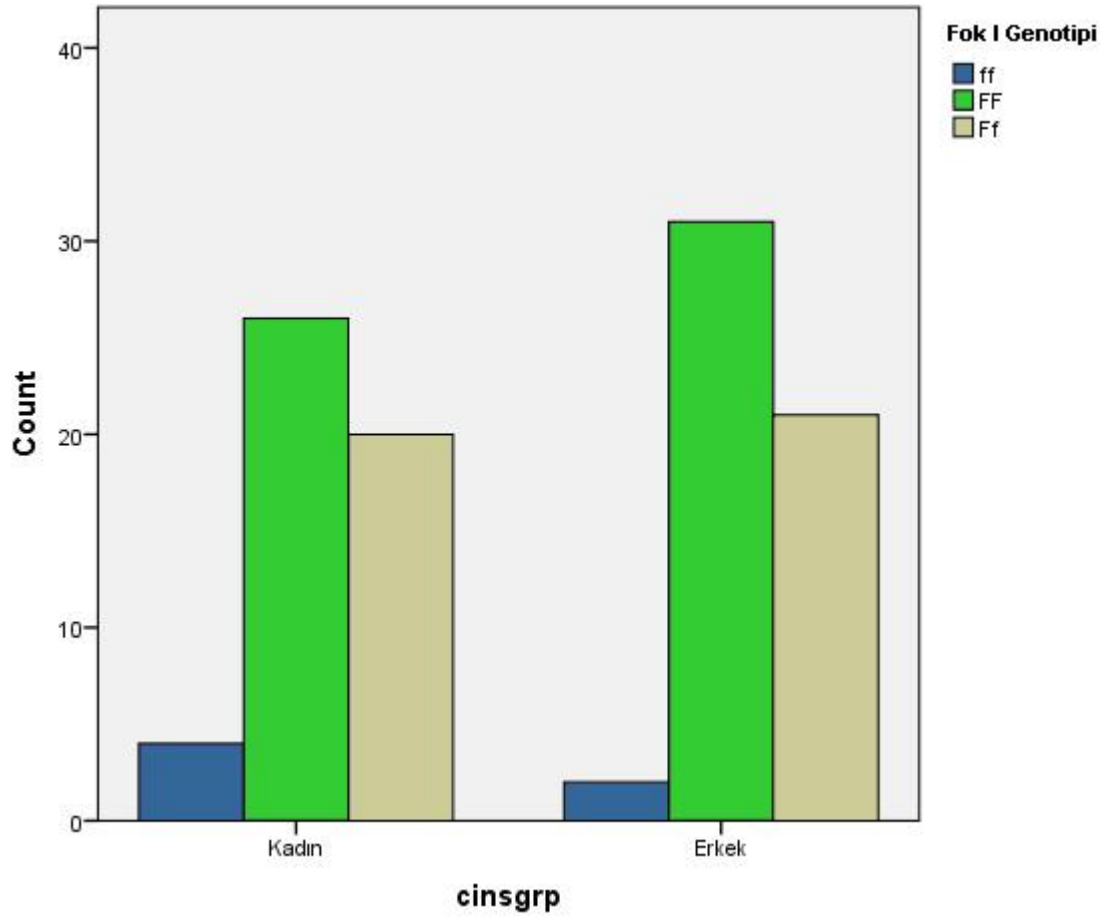
Hastaların tedavilerinde kullanılan Vitamin D replasman türü incelendiğinde %45.7(48) intravenöz, %24.8(26) oral ve %21.9 (23) paracalcitriol, %7.6(8) kullanılmıyordu. PTH düzeyi , <100, 100-450, >450 pg/ml şeklinde 3 gruba ayrıldığında, PTH düzeyinin en fazla 100-450pg/ml %49.5 (52) aralığında olduğu görüldü.

Hastalarda Vitamin D reseptörü FokI polimorfizmi genotiplendirmesi yapıldı: %5.7(6) hastada ff (mutant), %54.3 (57) FF (wild type), %39 (41) Ff (heterozigot) genotipi bulundu (tablo.8 de gösterilmiştir).

Tablo.8.Hastalarda Paratiroid adenomu, paratiroidektomi, kullanılan D vit türü, PTH düzeyi ve FokI polimorfizm dağılımı

	Frekans Tablosu			
Paratiroid Adenomu		Sıklık	%	Geçerli %
	Var	16	15,2	15,2
	Yok	89	84,8	84,8
Paratiroidektomi				
	Var	13	12,4	12,5
	Yok	91	86,7	87,5
Dvit Türü				
	Yok	8	7,6	7,6
	IV	48	45,7	45,7
	Oral	26	24,8	24,8
	para	23	21,9	21,9
PTH Düzeyi				
	<100	4	3,8	3,8
	100-450	52	49,5	49,5
	>450	49	46,7	46,7
FokI poly				
	ff	6	5,7	5,7
	FF	57	54,3	54,3
	Ff	41	39	39

IV: Intravenöz, **Oral:** kapsül, **Para:** Paracalcitriol, **ff:** mutant, **FF:** Wild type, **Ff:** Heterozigot



Şekil.10. Hasta grubunda FokI genotipi dağılımı

Hastalarımızda, kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları sorgulandığında ; (%36.2) 38'inde Hipertansif Nefropati, (%21) 22'sinde Glomerulonefrit, (%13.3) 14'ünde Diyabetik Nefropati, (% 7.6) 8'inde VUR Nefropatisi, (% 4.8) 5'inde Polikistik Böbrek Hastalığı, (% 3.8) 4'ünde Obstruktif Nefropati, (%2.9)3'ünde Pyelonefrit, (%2.9) 3'ünde Alport Sendromu, (%1.9) 2'sinde İlaç Nefropatisi, (%1.9) 2'sinde IgA Nefropatisi, (% 1)1'inde FMF, (% 1)1'inde Ürolithiazis vardı ve 2'sinin primer nedeni bilinmiyordu.

Tablo.9. Kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkların dağılımı

Primer hastalık	Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Cumulative Percent
Bilinmiyor	2	1.9	1.9	1.9
VUR nefropatisi	8	7.6	7.6	9.5
İlaç nefropatisi	2	1.9	1.9	11.4
Glomerulonefrit	22	21.0	21.0	32.4
HT nefropati	38	36.2	36.2	68.6
Pyelonefrit	3	2.9	2.9	71.4
Obstruktif nefropati	4	3.8	3.8	75.2
Diabetik nefropati	14	13.3	13.3	88.6
Iga nefropatisi	2	1.9	1.9	90.5
Alport sendromu	3	2.9	2.9	93.3
Polikistik böbrek	5	4.8	4.8	98.1
FMF	1	1.0	1.0	99.0
Ürolithiazis	1	1.0	1.0	100.0
Total	105	100.0	100.0	

25-OH D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (34).

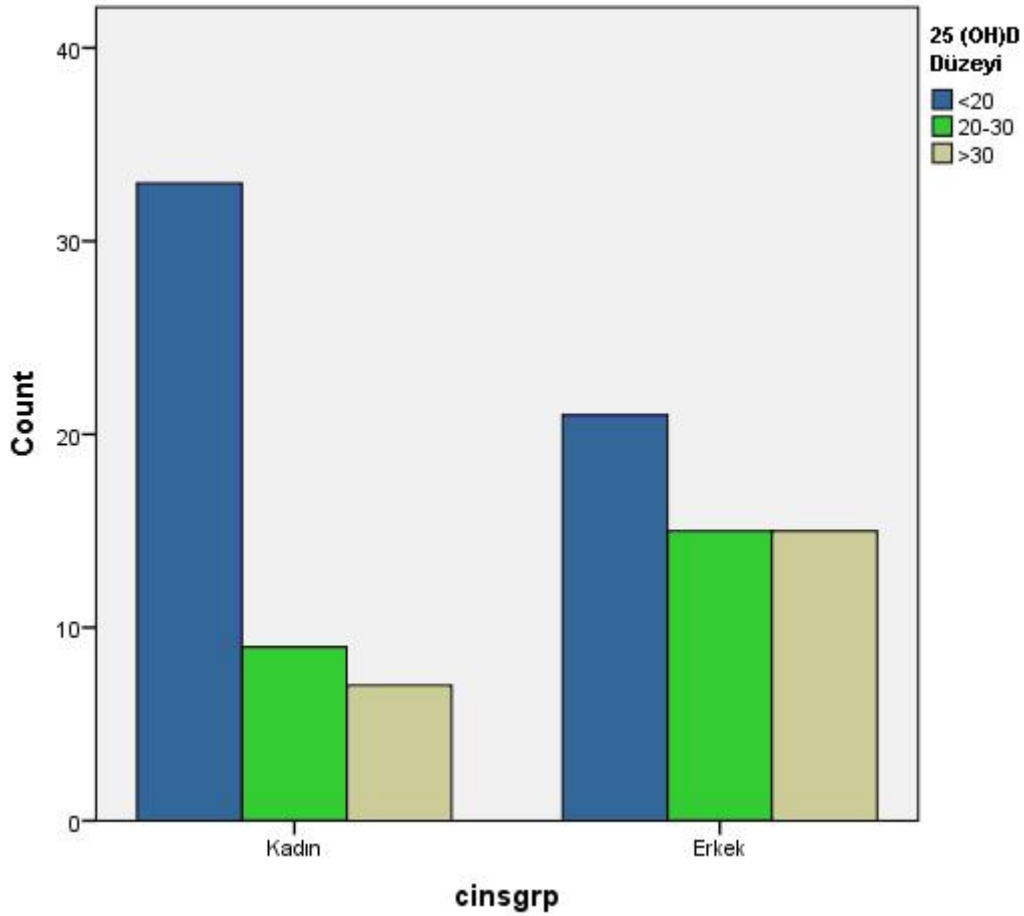
33 kadın hastada (%26.5) ve 21 erkek hastada (%27.5) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml)vardı. Hastalara hemodiyaliz seansları sırasında D vitamini replasmanı (oral,intravenöz,paracalcitol)şeklinde yapılmaktaydı.

Kadın ve erkek hastalar arasında 25(OH) D düzeyi dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Kadınların sayısı erkeklere göre <20 ng/ml 25(OH) D düzeyinde daha fazla iken, erkeklerin sayısı , 20-30 ve >30 ng/ml 25(OH) D düzeylerinde kadınlara göre daha fazla bulunmuştur (tablo.10).

Tablo.10. Kadınlarda ve erkeklerde 25(OH) D düzeylerinin dağılımı (hastalarda)

25-OH D düzeyi		cinsiyet		P değeri
		Kadın	Erkek	
<20 ng/ml	n	33	21	0,03
	Geçerli sayı	26,5	27,5	
	%	61,10%	38,90%	
20-30 ng/ml	n	9	15	
	Geçerli sayı	11,8	12,2	
	%	37,50%	62,50%	
>30 ng/ml	n	7	15	
	Geçerli sayı	10,8	11,2	
	%	31,80%	68,20%	

%; 25(OH) D düzeyi bakılan hastalar içindeki yüzde (6 hastada 25(OH)D düzeyi çalışılmadı)

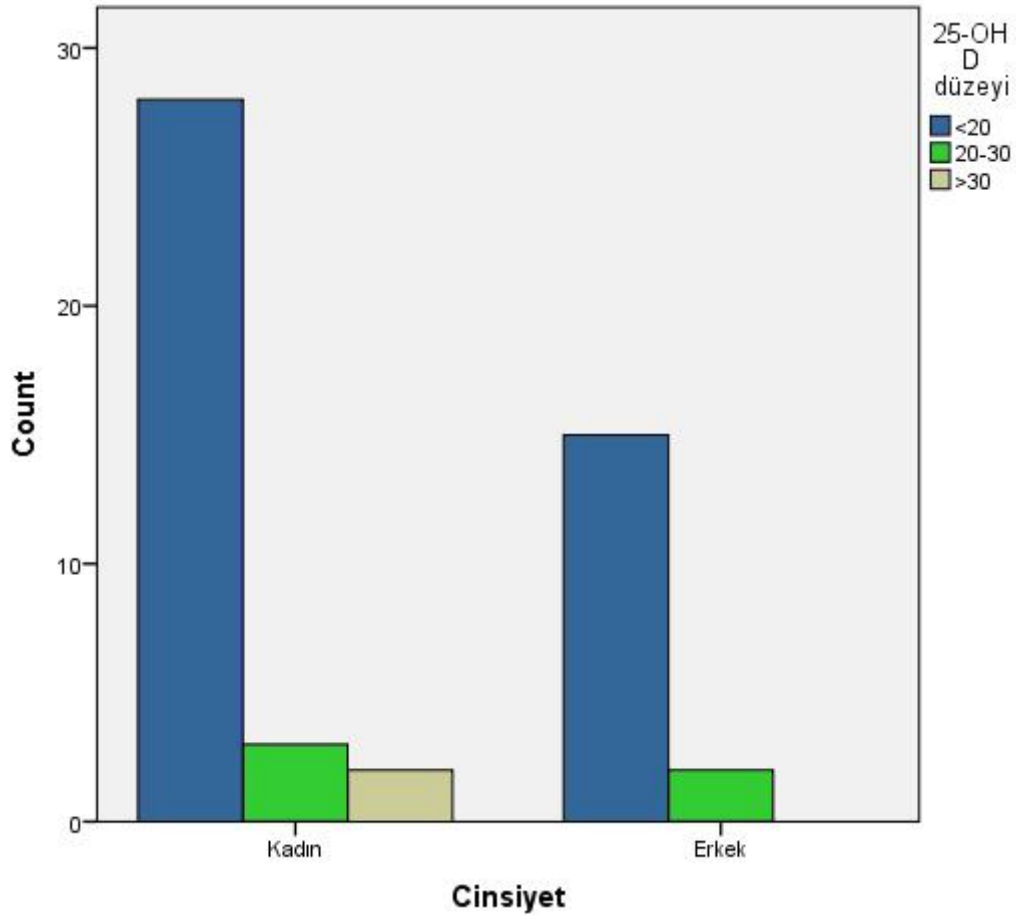


Şekil.11. Hasta grubunda 25(OH)D düzeyi dağılımı

Aynı şekilde kontrol grubunda da, kadınlarda 28 (%56) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) erkeklere 15 (%30) göre daha fazlaydı, ama bunun istatistiksel bir anlamlılığı yoktu (p>0,05). Erkeklerde 30 ng/ml'den yüksek (normal D vitamini düzeyi) düzeyi olan yoktu (tablo.11)

Tablo.11.Kadınlarda ve erkeklerde 25(OH) D düzeylerinin dağılımı (kontrol grubunda)

Cinsiyet		25(OH)D düzeyi			P değeri
		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	
Kadın	n	28	3	2	0,57
	Geçerli sayı	28.4	3.3	1.3	
	%	84.8%	9.1%	6.1%	
Erkek	n	15	2	0	
	Geçerli sayı				
	%	88.2%	11.8%	0.0%	
Total	n	43	5	2	
	Geçerli sayı	43.0	5.0	2.0	
	%	86.0%	10.0%	4.0%	



Şekil.12.Kontrol grubunda 25(OH)D düzeyi dağılımı

Hastalarda çalışılan 25(OH) D düzeyleri <20, 20-30 ve >30 ng/ml olmak üzere 3 kategoriye ayrılarak çalışmadaki diğer hasta verileri ile etkileşimine bakıldı. Komorbid hastalıkların dağılımı ve 25(OH) D düzeyi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

25(OH)D düzeyi dağılımı ile Diyabet (p:0,16), Hipertansiyon (p:0,28),Periferik Damar Hastalığı (p:0,98), Kardiyovasküler Hastalık (p:0,40), Hiperlipidemi (p:0,79) dağılımları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır p>0,05.(Tablo.12).

Tablo.12. 25(OH) D düzeyi ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişki

Komorbid hastalıklar		25(OH) D Düzeyi			p değeri
		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	
Diyabet					
	var	16 (%13)	6 (%5,8)	2 (%5,3)	0,16
	yok	38 (%41)	18 (%18,2)	20 (%16,7)	
Hipertansiyon					
	var	33 (%31,6)	16 (%14,3)	10 (%13,1)	0,28
	yok	20 (%21,4)	8 (%9,7)	12 (%8,9)	
Periferik Damar Hastalığı					
	var	15 (%15,1)	7 (%6,7)	6 (%6,2)	0,98
	yok	39 (%38,9)	17 (%17,3)	16 (%15,8)	
Kardiyovasküler Hastalık					
	var	12 (%10,3)	5 (%4,6)	2 (%4,2)	0,4
	yok	42 (%43,7)	19 (%19,4)	20 (%17,8)	
Hiperlipidemi					
	var	12 (%13,0)	7 (%5,8)	5 (%5,3)	0,79
	yok	42 (%41,0)	17 (%18,2)	17 (16,7)	

Hastalarda 25(OH) D düzeyi dağılımı ile Paratriod adenomu dağılımı arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (p>0,05). 25(OH) D eksikliği (<20 ng/ml) olan grupta ve 25(OH) D düzeyi normal (>30 ng/ml) olan grupta paratiroid adenomu sıklığı benzerdi.

25(OH)D düzeyi dağılımı ile paratiroidektomi dağılımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır p>0,05.(tablo.13).

Tablo.13. 25(OH)D düzeyinin paratiroid adenomu ve/veya paratiroidektomili hastalar arasındaki dağılımı

		25(OH)D düzeyi			p değeri
		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	
Paratiroid Adenomu	var	6 (%8,6)	4 (%3,8)	6 (%3,5)	0,21
	yok	48 (%45,4)	20 (%20,2)	16 (%18,5)	
Paratiroidektomi	var	5 (%7,0)	4 (%3,2)	4 (%2,9)	0,49
	yok	48 (% 46,0)	20 (%20,8)	18 (%19,1)	

Hastalarda 25(OH)D düzeyi dağılımı ile tedavide kullanılan D Vitamin türü açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 25(OH) D eksikliği (<20 ng/ml) en fazla intravenöz D Vitamini kullanılan 24 (% 23,8) hastalarda gözlemlendi.(tablo.14).

Tablo.14. Dvitamini replasman türü veya kullanmayanlarda 25(OH)D düzeyi

		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	p değeri
D Vitamini Türü	yok	4 (%3,8)	0 (%1,7)	3 (%1,5)	
	IV	24 (%23,8)	12 (%10,6)	8 (%9,7)	
	oral	12 (%14,0)	7 (%6,2)	7 (%5,7)	
	para	14 (%12,4)	5 (%5,5)	4 (%5,1)	

IV:intravenöz, **oral:**kapsül, **para:** paracalcitol

Hastalarda 25(OH)D düzeylerinin dağılımı ile PTH (Paratiroid Hormon) düzeylerinin dağılımı karşılaştırıldığında en yüksek PTH düzeyleri 25(OH) D düzeyi <20 ng/ml olan hasta grubunda bulundu. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır $p>0,05$.

Tablo. 15.PTH düzeyi ile 25-OH D düzeyi dağılımı arasındaki ilişki

		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	p değeri
PTH Düzeyi					
	<100	1 (%2,2)	1 (%1,0)	2 (%0,9)	0,34
	100-450	25 (%25,4)	12 (%11,3)	10 (%10,3)	0,94
	>450	28 (%26,5)	11 (%11,8)	10 (%10,8)	0,82

Hastalarda 25(OH)D düzeylerinin FokI polimorfizmi ile nasıl etkilendiğine baktığımızda istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0,05$).Gruplar arasındaki oranlar benzerdi. (6 hastanın 25(OH) D düzeyleri değerlendirilemedi.) tablo 16.

Tablo.16. Hasta grubunda VDR FokI polimorfizminin 25(OH) D düzeyleriyle ilişkisi

Fok I polimorfizmi		25(OH) D düzeyi			P değeri	
		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml		
ff genotipi	n	3	1	2	0,90	
	Geçerli sayı	3.2	1.5	1.3		
	%	50.0%	16.7%	33.3%		
	FF genotipi	n	29	15		11
		Geçerli sayı	29.4	13.3r		12.2
		%	52.7%	27.3%		20.0%
	Ff genotipi	n	21	8		9
		Geçerli sayı	20.3	09.2		08.4
		%	55.3%	21.1%		23.7%
Total	n	53	24	22		
	Geçerli sayı	53.0	24.0	22.0		
	%	53.5%	24.2%	22.2%		

ff:mutant, **FF**:wild type, **Ff**: heterozigot

Paratiroid adenomu olan hastaların Vitamin D reseptör FokI polimorfizmini incelediğimizde ff genotipi (mutant) olan grupta paratiroid adenomuna hiç rastlanmadı. Ama bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmadı ($p<0,05$).

Tablo.17.Paratiroid adenomu olan hastalarda Fok I polimorfizmi

		fok I polimorfizmi			p değeri
		ff	FF	Ff	
Paratiroid Adenomu	Var	0	8	7	0,53
	%	0,0%	53,3%	46,7%	
	Yok	6	49	34	
	%	6,7%	55,1%	38,2%	

ff:mutant, FF:wild type, Ff: heterozigot

Hastalarda PTH düzeyleriyle ff, FF, Ff genotipi etkileşimi değerlendirildi. PTH düzeyleri <100, 100-450, >450 pg/ml şeklinde 3 gruba ayrıldı. PTH düzeyi >100 pg/ml olanlarda daha çok FF genotipine (55) rastlandı. Ancak istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamadı (p<0,05).

Tablo.18. Hastalarda PTH düzeyi ve Fok I polimorfizmi arasındaki dağılım

PTH düzeyi		Fok I poliformizmi			P değeri
		ff	FF	Ff	
<100	n	1	2	1	0.30
	%	25.0%	50.0%	25.0%	
100-450	n	1	29	22	
	%	1.9%	55.8%	42.3%	
>450	n	4	26	18	
	%	8.3%	54.2%	37.5%	

PTH: Parathormon , ff:mutant, FF:wild type, Ff:hetrozigot

Hastaların FokI polimorfizmi genotipleri; ff(mutant), FF(wild type) ve Ff(heterozigot) şeklinde belirlenerek elektrolit ve diğer laboratuar parametreleriyle ve komorbid hastalıkları arasındaki dağılımı inceledik. Laboratuar parametrelerinin kendi içlerindeki dağılımı ve genotipler arasındaki dağılımı benzerdi.

Tablo.19.Fokl polimorfizmi ve BUN, Keatinin, Ca, P, K, Na, Albumin, ALP düzeylerinin karşılaştırılması

		Descriptives					
		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	P degeri.
BUN	ff	6	77.866667	11.8584428	62.0000	94.6000	.780
	FF	57	74.675263	17.3975540	42.6000	125.7000	
	Ff	41	76.825366	16.3744698	42.0000	110.2000	
	Total	104	75.707019	16.6394601	42.0000	125.7000	
KREAT?N?N	ff	6	9.888333	1.5307569	8.0300	12.2000	.383
	FF	57	9.415263	2.1933838	4.5000	16.4000	
	Ff	41	8.910000	2.0860129	4.1000	14.4000	
	Total	104	9.243365	2.1222879	4.1000	16.4000	
KALS?YUM	ff	6	9.200000	.4000000	8.8000	9.8000	.718
	FF	57	9.077193	.6702925	7.2000	10.5000	
	Ff	41	8.968293	1.0157359	6.1000	11.1000	
	Total	104	9.041346	.8105626	6.1000	11.1000	
FOSFOR	ff	6	5.183333	1.1303392	3.7000	6.4000	.065
	FF	57	5.477193	1.1137160	2.5000	8.1000	
	Ff	41	4.912195	1.2393940	2.2000	8.7000	
	Total	104	5.237500	1.1861816	2.2000	8.7000	
POTASYUM	ff	6	5.316667	.4578937	4.9000	6.1000	.670
	FF	57	5.136842	.5377305	4.0000	6.5000	
	Ff	41	5.204878	.5669882	4.2000	6.5000	
	Total	104	5.174038	.5427358	4.0000	6.5000	
ALBUM?N	ff	6	3.966667	.4082483	3.4000	4.3000	.946
	FF	57	3.977193	.3494984	2.8000	4.6000	
	Ff	41	3.997561	.2788259	3.3000	4.4000	
	Total	104	3.984615	.3237430	2.8000	4.6000	
SODYUM	ff	6	136.666667	2.5033311	132.0000	139.0000	.599
	FF	57	135.792982	2.0670769	131.0000	140.0000	
	Ff	41	135.909756	1.8557754	131.0000	140.0000	
	Total	104	135.889423	2.0013063	131.0000	140.0000	
ALP	ff	6	107.67	33.980	74	169	.455
	FF	57	126.07	90.995	48	593	
	Ff	41	151.10	139.844	51	611	
	Total	104	134.88	111.101	48	611	

Hasta grubumuzdaki komorbid durumlara FokI polimorfizm genotipinin etkisine baktık. Değişkenler arasında anlamlılık yoktu(tablo.20).

Tablo.20.Hasta grubunda komorbid hastalıklarda FokI polimorfizmi genotipi dağılımı

Komorbid hastalıklar		Fok I Polimorfizmi Genotipi			p değeri
		ff	FF	Ff	
Diyabet	var	0 (%0,0)	12 (%44,4)	15 (%55,6)	0,07
	yok	6 (%7,8)	45 (%58,4)	26 (%33,8)	
Hipertansiyon	var	3 (%4,7)	36 (%56,2)	25 (%39,1)	0,81
	yok	3 (%7,7)	21 (%53,8)	15 (%38,5)	
Periferik Damar Hastalığı	var	1 (%3,3)	15 (%50,0)	14 (%46,7)	0,55
	yok	5 (%6,8)	42 (%56,8)	27 (%36,5)	
Kardiovasküler Hastalık	var	0 (%0,0)	12 (%57,1)	9 (%42,9)	0,44
	yok	6 (%7,2)	45 (%54,2)	32 (%38,6)	
Hiperlipidemi	var	2 (%8,0)	15 (%60,0)	8 (%32,0)	0,63
	yok	4 (%5,1)	42 (%53,2)	33 (%41,8)	

Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubumuzda da 25(OH)D düzeylerinin FokI polimorfizmi ile nasıl etkilendiğine baktık. En fazla 25(OH) D eksikliği (<20 ng/ml) FF genotipine (43) sahip olanlardaydı. İstatiksel olarak anlamlılık yoktu ($p>0,05$) (tablo.21). FokI genotipinin kontrol grubundaki dağılımına da bakıldı. Kontrol grubunda ff (mutant) genotipine hiç rastlanmadı. (tablo.22).

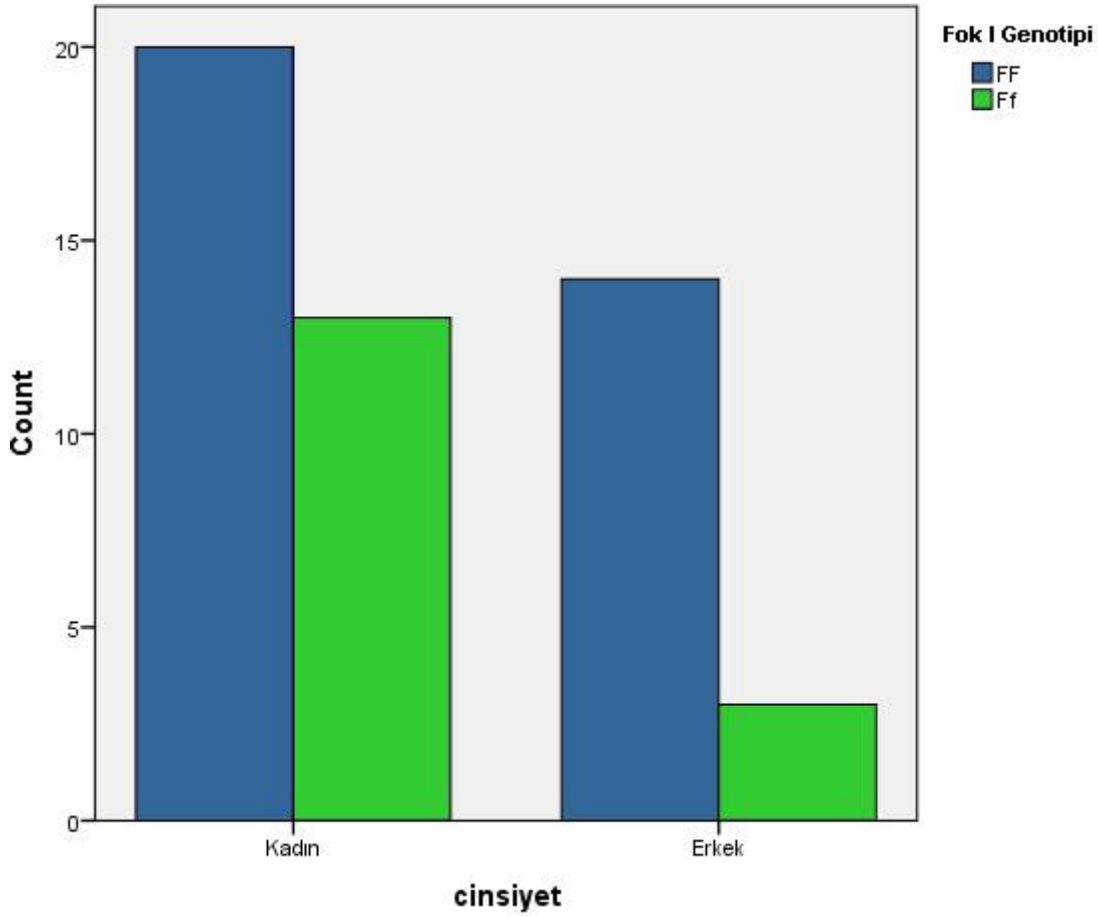
Tablo.21.Kontrol grubunda Fok I polimorfizmi ve 25(OH) D düzeyi arasındaki dağılım

Fok I polimorfizmi		Vit D3grup			P değeri
		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	
FF	n	29	3	2	0,57
	%	85.3%	8.8%	5.9%	
Ff	n	14	2	0	
	%	87.5%	12.5%	0.0%	

FF:wild type, Ff:hetrozigot

Tablo.22.Kontrol grubu FokI genotipi dağılımı

Cinsiyet		Fok I polimorfizmi		Total
		FF	Ff	
Kadın.		20	13	0,106
	Erkek	14	3	
Total		34	16	



Şekil.4. Kontrol grubunda FokI genotipi dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarının Fok I polimorfizmleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da baskın olan genotipin FF genotipi olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak bir anlamlılık ifade etmedi ($p>0,05$).

Tablo 23. Hasta ve kontrol grupları arasında FokI genotipinin dağılımı

		Grup		p değeri
		Hasta	Kontrol	
Fok Polimorfizm				
	ff	6,00	0,00	0.11
	%	100%	0%	
	FF	57,00	34,00	
	%	62,60%	37,40%	
	Ff	41,00	16,00	
	%	71,90%	28,10%	

ff:mutant, **FF**:wild type, **Ff**: heterozigot

Çalışma popülasyonumuzda hasta ve kontrol grupları arasında bakılan 25(OH) D düzeyleri açısından da anlamlı bir farklılık vardı ($p:0.00$) tablo.20. İlginç olarak beklediğimiz aksine kontrol grubunun 25(OH)D düzeyleri hastalara göre daha düşük bulundu: hasta grubunda 25(OH) D düzey ort 24.6 ± 26.73 , kontrol grubunda 25(OH) D düzey ort: 12.43 ± 10.63 ti.

Tablo.24. Hasta ve kontrol grupları arasında 25(OH) D düzeylerinin dağılımı

Gruplar		25-Oh D grup			P değeri
		<20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	
hasta	n	54	24	22	0,00
	Geçerli sayı	64.7	20.7	14.7	
	% (grup içi)	54.0%	24.0%	22.0%	
kontrol	n	43	7	0	
	Geçerli sayı	32.3	10.3	07.3	
	% (grup içi)	86.0%	14.0%	0.0%	
Total	n	97	31	22	
	Geçerli sayı	97.0	31.0	22.0	
	% (grup içi)	64.7%	20.7%	14.7%	

TARTIŞMA

Böbrek kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), ve kalsitriol [1.25-dihidroksivitamin D3, 1.25(OH)₂D] metabolizmasını regüle ettiğinden kemik ve mineral homeostazında temel bir rol oynamaktadır. SDBY olan hastalar bu homeostazı sürdüremezler ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açan değişik kemik-mineral metabolizması hastalıklarına sahiptirler. Kronik böbrek hastalığı ilişkili mineral ve kemik bozuklukları (KBH-MKB) hastalığın erken evrelerinden itibaren gelişmeye başlar ve genelde böbrek replasman tedavisi başlanan, hemodiyalize ya da periton diyalizine giren SDBY hastalarında mineral ve hormon metabolizmasındaki bu anormallikler daha ileri aşamada saptanır. Uzun yıllar Renal osteodistrofi (ROD) tanımı altında ele alınan bu tablonun klasik tanımı, KBH ile ilişkili farklı klinik tabloları ve kemik anormalliklerini kapsamaz ISN-KDIGO çalışma grubunun 2005’de İspanya’da yapılan toplantısında, KBH’nın bir komplikasyonu olarak gelişen kemik mineral bozukluklarını ve kalsifik kardiyovasküler anormallikleri kapsayan daha geniş bir klinik sendromu tarifleyen “KBH-KMB” teriminin kullanılması tavsiye edildi(111).

Geçmişte “üremik kemik hastalığı” olarak tanımlanmış olan “kronik böbrek hastalığı- kemik mineral bozuklukları” (KBH-KMB) kronik böbrek hastalarının ana sorunları arasında yer almaktadır. . KBH-KMB, kontrolsüz bırakıldığında morbidite ve mortaliteye neden olur. Hem hipo- ve hiperfosfatemi, hem de hipo- ve hiperkalsemi yaşamı tehdit eder. Glomerüler filtrasyon hızının azalıp fosfor retansiyonunun olayları tetiklediği düşünölmekle beraber, kalsitriol seviyesinin erken dönemlerde düşmesiyle de mineral ve kemik bozuklukları ortaya çıkmaya başlar. Sebep ne olursa olsun, bir noktadan sonra koruyucu mekanizmalar yetersiz kalır ve koruyucu mekanizmaların kendisi tablonun daha da ilerlemesine sebep olur.

SDBY hastalarında kemik ve mineral metabolizması anormalliklerinin şiddeti, prevalansı ve paternlerinde değişik faktörler araştırılmıştır. Bunlar; yaş, cinsiyet, ırk, altta yatan hastalık, komorbiditeler, teröpatik yaklaşımlar, diyaliz modu ve yaşam tarzını içerir. Yine de hastalar arasında bunlarla tam olarak açıklanamayan anlamlı farklılıklar vardır. Gerçekten de giderek büyüyen oranda kanıtlar, bireyler arasındaki bu çeşitliliğin genetik faktörlerdeki varyasyonların bir sonucu olduğunu belirtmektedirler(112). Kalsiyum/PTH/Kalsitriol aksıyla ilgili çalışmalar, SDBY hastalarındaki kemik ve mineral metabolizması anormalliklerinin bireyler arasındaki oluşumu ve ciddiyetindeki değişkenlikten genetik faktörlerin sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir.

Toplum alışmalarında VDR lokusündeki polimorfizmlerin kemik mineral bozukluğundaki genetik varyasyonların büyük bir kısmını açıklayabileceği öne sürülmüştür(113).

Kalsiyum ve kemik metabolizmasının etkili bir düzenleyicisi olan D vitamini, islevini, özel reseptörü olan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile gerçekleştirir. Serum kalsiyum ve fosfor seviyelerindeki değişikliklerin hedef dokulardaki VDR geni ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden VDR gen anlatımındaki farklılıkların, kemik metabolizmasını düzenleyen genetik bileşenlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir. VDR geni ve bu genin 3' ucu bölgesindeki allelik değişikliklerin, vitamin D metabolizmasının işleyişi ve genetik faktörlerin kemik üzerine etkileri arasındaki ilişkiyi açıklamada önemli olduğu düşünölmektedir (114,115).

Biz bu çalışmada, hemodiyalize giren 105 son dönem böbrek yetmezlikli hastada mineral kemik bozuklukları ve bunların D vitamini FokI reseptör polimorfizmi ile ilişkisini ve bu hasta grubunda komorbid durumlara vitamin D reseptör FokI gen polimorfizminin nasıl bir etkisi olduğunu inceledik.

VDR gen polimorfizminin ilk olarak kemik metabolizması ile ilişkili olduğu ve böbrek hastalığı olmayan deneklerde kemik kitlesini belirlediği rapor edildi(113). Ondan sonra birkaç grup,VDR gen polimorfizmlerinin, SDBY hastalarındaki kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikleri üzerindeki etkilerini araştırdılar. VDR polimorfizminin kemik üzerindeki etkisinin paratiroid aktivasyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünölmektedir, fakat bu verilerin en azından diyaliz hastalarında ihtilafli olduğu görölmektedir.

Fernandez et al. (116) VDR geninin çevrilmemiş 3' bölgesindeki BsmI polimorfizmini çalıştılar ve düşük PTH seviyesi olan hemodiyaliz hastalarında daha yüksek sıklıkta B alleli gözlemleniler. BB genotipi olan prediyaliz hastalarında, sekonder hiperparatiroidizmde daha yavaş progresyon ve nispeten normal serum kalsiyum düzeyleri olduğu gözlendi(117). Bu bulgulara uyumlu olarak Nagaba et al.(118) bb genotipi olan hemodiyaliz hastalarında BB genotipi olanlardan daha ciddi sekonder hiperparatiroidizm olduğunu göstermişlerdir. Buna ek olarak Marco et al(117) hemodiyaliz hastalarında BB genotipi olan hastalar, bb genotipi olanlar ile karşılaştırıldığında, PTH düzeylerinde daha anlamlı bir düşüş göstermişlerdir.

Anlamlı sayıda çalışma, farklı BsmI genotipleri arasında PTH düzeylerinde önemli bir fark olmadığını ortaya çıkardılar(119-122). Karkoszka et al.(123), 18 ay sürelik bir takipte kemik mineral kaybının BB genotipi olanlarda diğerlerine göre daha hızlı olduğunu rapor

etmişlerdir. Ayrıca BB genotipine sahip hastalarda daha düşük PTH düzeyleri ve daha yüksek kalsitriol düzeyleri gözlenmiştir. Büyük bir hemodiyaliz popülasyonunda Tsukamoto et al.(124) bb genotipinde olanların BB genotipi olanlardan daha yüksek PTH düzeyleriyle ilişkili olduğunu buldular. Bu bulgu diğerleri tarafından doğrulandı. Başka yazarlar Mccarey et al.(125) ve Schmit et al.(126), daha geniş ama seçilmiş olmayan hasta gruplarında üç genotip grubunda PTH düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulmadılar. Yine benzer şekilde Jofre et al.(127) Vitamin D reseptörünü 217 hemodiyaliz hastasında çalıştı ve ciddi hiperparatiroidisi olan veya düşük PTH düzeyi olan hastalar arasında VDR genotiplerinin dağılımında anlamlı farklılıklar bulmadı. Torres et al.(128) bb genotipini daha iyi bir kemik düzelme hızı ve daha düşük PTH seviyeleri ile bağlantılı bulurken, Giannini et al.(129) bb genotipini daha zayıf kemik mineral dansitesi ve daha yüksek PTH seviyeleri ile ilişkilendirmiştir. Benzer şekilde Messa et al.(130), BB genotipinde en düşük PTH düzeylerini bulmuşlardır. Hemodiyaliz hastalarında ayrıca VDR geni ApaI polimorfizminin kemik ve mineral metabolizması ile ilişkisi de çalışılmıştır. Yokoyoma et al.(120) aa genotipine sahip hastalarda, A aleli taşıyan hastalar ile kıyaslandığında serum PTH ve osteokalsin düzeylerinin 2 kat daha yüksek olduğunu rapor etiler. Önceki sonuçlara uyumlu olarak bu otörler aa genotipindeki hastaların A aleli olan hastalara kıyasla serum kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişikliklere daha duyarlı olduklarını buldular ve A alelinin(131) sekonder hiperparatiroidizm ile negatif ilişkili olduğu kanısında uzlaştılar.

Literatürde kronik böbrek yetmezliği hastalarında FokI reseptör polimorfizmi-PTH düzeyi ilişkisini inceleyen daha kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Bizim çalışmamız dışında sadece 1 çalışmada KBY hastalarında VDR geninin FokI polimorfizmi ve serum PTH düzeyi çalışıldı; bu çalışmada da FF genotipinin daha yüksek PTH düzeyleriyle ilişkili olduğunu buldular. (132)

Bizim çalışmamızda FokI polimorfizmi ff, FF, Ff genotipi ile PTH düzeylerinin etkileşimi değerlendirildi: PTH düzeyleri <100, 100-450, >450 pg/ml şeklinde 3 gruba ayrıldı. Gago et al.(132) (hasta popülasyonunda ortalama serum PTH düzeyi anlamlı olarak FF gruplarında :159.77±25.69 pg/mL, sırayla Ff grupları: 106.67±19.07 ve ff grupları: 77.55±15.85 dan daha yüksekti.) ile uyumlu olarak PTH düzeyi yüksek (>100 pg/ml) olanlarda daha çok FF genotipine (55 hasta) rastlandı (tablo.18). Ancak istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamadı (p<0,05). Gago et al. bu sonuçlarla, VDR geni FokI polimorfizmlerinin, KBY hastalarında paratiroid yanıtını belirleyebileceğini öne sürdüler.

Tedavi edilmemiş postmenopozal kadınlarda FokI polimorfizmi ile serum PTH düzeylerinin incelendiği Zofkova I et al.(133) çalışmasında farklı olarak Ff genotipinde FF grubundan

daha yüksek PTH düzeyleri bulundu. ApaI, TaqI, ve BsmI polimorfizmlerinin alel kombinasyonları arasında serum PTH düzeyleri açısından farklılık yoktu. Çalışmada postmenopozal kadınlarda VDR geni FokI polimorfizminin PTH sekresyon ve/veya degradasyonunun büyüklüğüyle yakından ilişkili olduğu öne sürülmekle birlikte bu fenomenin postmenopozal osteoporozdaki tesadüfi önemi hala bilinmemektedir. Akçay et al.(134) PTH seviyeleriyle BsmI veya TaqI polimorfizmleri arasında hiçbir ilişki bulmadı. VDR gen polimorfizmlerinin, kültürde paratiroid bezlerinin kalsitriol yanıtı üzerindeki etkisi de ayrıca ortaya çıkarılmıştır. Paratiroid dokudan (paratiroidektomi yapılan hastalardan) kalsitrole olan doz bağımlı PTH yanıtının inhibisyonu da gösterildi. Yine de, yanıt, VDR geninin BsmI, TaqI, ApaI, FokI polimorfizmleriyle ilgili değildi(135).

Birçok başka grup VDR genotipiyle sekonder hiperparatiroidinin ciddiyetini, VDR mRNA düzeylerini veya renal osteodistrofiyi ilişkilendiremedi. Farklı popülasyonlardaki tüm bu tutarsızlıklar ve az üretkenliğin sonuçları, örneklem biası, etnisite (şüpheli yüksek-risk genotiplerin prevalansı bazı popülasyonlarda çok düşüktür ve bu etken, analizlerin istatistiksel gücünü limitleyebilir),çevresel ve diyetel etmenler, yaş, obezite, fiziksel aktivite,cinsiyet, menoz durumu ve daha tanımlanmamış faktörler nedeniyle olabilir.

Klinik çalışmalar, kemik mineral yoğunluğunun da bir genetik kontrol altında olduğunu göstermektedir. Muhtemelen de poligenik bir orjin ve östrojen ve VDR olmak üzere birkaç aday gen kemik kitlesi ve kemik metabolizmasında önemli farklılıklara aracılık etmektedir. Toplum çalışmalarında VDR loküsündeki polimorfizmlerin kemik mineral yoğunluğundaki genetik varyasyonların büyük bir kısmını açıklayabileceği öne sürülmüştür (1-morrison).

Thakkinstian ve arkadaşlarının 2004 yılında yayımladıkları bir metaanalizde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve VDR polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin çevresel ve fizyolojik faktörler ile değişmeye eğilimli olduğunu ortaya koymuştur (136). Ancak, farklı popülasyonlarda BMD ile VDR genotiplerinin ilişkilerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkmıştır (Morrison et al.1994, Fleet et al. 1995, Kröger et al. 1995, Riggs et al. 1995,Jorgensen et al. 1996, Garnero et al. 1996, Uitterlinden et al.1996, hansen et al.1998) Morrison ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Avustralya’lı popülasyonda BsmI VDR gen polimorfizminin b alelinde daha yüksek KMY değeri olduğu tespit edilmiştir (2-morrison). 1996 yılına kadar VDR geninin FokI, TaqI ve Apa I enzimleri tanımlanmış ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır (137). BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmlerinden farklı olarak FokI polimorfizmi genin kodlayan bölgesinde yer aldığı için VDR proteininde ciddi yapısal değişikliklere neden olur. Fakat Langdahl ve arkadaşlarının BsmI, ApaI, TaqI ve FokI polimorfizminin KMY ve kırık riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında BsmI in

diğer polimorfizmlerden belirgin olarak daha etkin klinik rol oynadığını saptamışlardır (138). İlginç olarak, Akiba et al.(139) hemodiyaliz hastalarında BsmI polimorfizminin kemik mineral içeriğiyle ilişkili olmadığını gösterdiler.

Biz çalışmamızda FokI polimorfizmi ve KMY ilişkisini incelemedik ancak Ban et al., (2000a;2000b) Pietsch et al.,(2000) FokI polimorfik varyantların düşük kemik mineral dansitesiyle ilişkili olduğunu buldular. (Kubota et al.,2001)ff genotipinin lumbar vertebrada mineral dansitede azalmayla ilgili olduğunu doğruladılar. Arai et al.(1997), FF olan bireylerde daha yüksek BMD yi açıklayabilecek VDR nin daha küçük bir varyantının (F-VDR), daha büyük transkripsiyonel aktivite sergilediğini rapor ettiler. Tam tersi, Gross et al.(1998), F-VDR ve f-VDR arasında fonksiyonel farklılıklar bulmadılar. FokI polimorfizminin VDR proteininin translasyonunda bir sitozin-timin değişimine neden olarak, f allelinde proteinin 3 aminoasit uzadığı ve bunun da KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Zmuda ve ark. KMY üzerinde FokI polimorfizminin daha az önem taşıdığını bildirmişlerdir (141). 2000 yılında 174 postmenapozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada FokI polimorfizminde ff alleleline sahip olanlarda KMY'nin belirgin olarak düşük saptandığı bildirilmiştir (142).

VDR reseptör polimorfizm lokalizasyonları çok yakındır.FokI polimorfizmi, diğer BsmI, Apa I ve TaqI polimorfizmlerinden 30 kbp uzakta lokalize olmuştur, bu nedenledir ki polimorfizmler arasında bağlantı dengesizliği göstermez. Başlama kodonu (FokI) polimorfizminin moleküler mekanizmasının rolü hala net değildir. Ne var ki VDR nin kalsiyum homeostazını etkileyen farklı allel varyantları FokI genotipleriyle KMY arasındaki ilişkinin incelenmesindeki ilgiyi sağlamıştır(Gross et al.1996), Harris et al. 1997, Ferrari et al.1998, Gennari et al. 1999, Lucotte et al.1999, langdhal et al.2000). Ferrari et al.81998), FokI genotiplerinin sadece 3'-uç kombinasyonlarla-BsmI, -ApaI ve -TaqI, BMD ile ilişkili olduğunu rapor ettiler. K.Zajickova et al. (143) yaptığı çalışmada BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmleri herhangi bir iskelet bölgesinde BMD ile ilişkili değildi ancak vitamin D reseptör genindeki FokI polimorfizminin, postmenopozal kadınlarda azalmış kemik kitlesine katkısı olabileceği öne sürüldü.

Farklı hipotezler, farklı populasyonlardaki BMD ve VDR genotip arasındaki çelişkili sonuçları, genetik varyasyonların fonksiyonelliğiyle birlikte bağlantı hatası ve BMD üzerindeki genotip etkisini modifiye eden çevresel faktörler şeklinde raporladılar (Dawson-Hughes et al. 1995, Krall et al.1995, Ferrari et al. 1998).

VDR genotipinin etkisi zor koşullarda (Ca kısıtlanması veya kortikosteroid tedavisi sonrası) daha etkin hale gelmektedir.

VDR polimorfizmleri belli popülasyonlarda bazı hasta alt gruplarında kemik kitlesini etkileyebiliyor olsa da diyalize giren hastalarda kemik mineral yoğunluğunun ana belirleyicileri değildirler. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kemik mineral bozuklukları ve gen polimorfizmiyle ilgili yeterli veri yoktur.

Hemodiyalize giren 105 son dönem böbrek yetmezlikli hastada VDR FokI gen polimorfizm sıklığı ve elektrolit düzeylerini de analiz ettiğimiz bu çalışmada, polimorfizm sıklığı hasta grubunda FokI, FF/Ff/ff: 57(54.3%)/41(39%)/6(5.7%), kontrol grubunda FF/Ff/ff: 34(37.1%)/16(28.1%)/0(0%) bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının FokI polimorfizmleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da baskın olan genotipin FF genotipi olduğu görüldü. Gago EV et al.(20) 64 İspanyol KBY hastasında VDR başlama kodonu(FokI) ile serum PTH, kalsidiol ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledi. Hasta popülasyonundaki genotip sıklığı 54.7% FF, 28.1% Ff, 17.2% ff ve sağlıklı kontrol grubunda 46.7% FF, 43.3% Ff, 10% ff. Gago'nun çalışmasında da FF genotipi hasta grubunda daha baskın bulunmuştu. Tripathi G. et al.(144) Hindistanda 258 SDBY hastasıyla yapılan çalışmada genotip frekansları arasında anlamlı bir fark buldu; BsmI B aleli, kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı olarak farklıydı. Kombine analizlerde, SDBY hastalarında artmış FokI ve BsmI polimorfizmleri ortaya çıktı. FokI ve BsmI VDR gen polimorfizmlerinin Kuzey Hindistanlılarda SDBY ile ilişkili olduğu rapor edildi. Saeki et al.(145) FF,Ff, ff genotip sıklıklarını Japon kontrol olgularda 42%, 45%, 13% şeklinde buldu. Kaya et al.(146) VDR FokI polimorfizmini psöriazisle karşılaştırdığı çalışmada FF,Ff, ff genotip sıklıklarını 53.7%, 40.7%, 5.6% buldu. Ahmet Akar et al. (147) Alopesi Areata ile FokI polimorfizm ilişkisini çalıştı: bu çalışmadaki FF,Ff, ff genotip sıklığı hasta grubunda 56%, 40%, 4.0%, kontrol grubunda 48.1%, 48.1%, 3.7% di, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kanan et al.(148) sağlıklı erkeklerde VDR başlangıç kodonu (FokI)ve kemik mineral dansitesini araştırdılar. Onlar da çalışmalarında FF,Ff, ff genotip sıklığını 44%/41%/ 16% buldu. F.N. Ozdemir et al.(149) vitamin D receptor BsmI ve TaqI gene polimorfizmlerinin paratiroid hormon yanıtı üzerindeki etkilerini incelediği çalışmada BsmI, BB/Bb/bb: 28.9%/65.3%/5.8 ve TaqI: TT/Tt/tt: 36.7%/60.5%/2.8% buldu. Çalışmamızın FokI genotip sıklığı Ahmet Akar et al. (147) ve Kaya et al.(3146) ile benzerdi; bu da benzer etnik kökenlerde FokI polimorfizm sıklığının benzer bulunduğu şeklinde yorumlanabilir. Diğer popülasyonlarda (Japon ve Hintli) ff genotipi sıklığı biraz daha yüksek bulunmuştu.

KBH-KMB, kontrolsüz bırakıldığında morbidite ve mortaliteye neden olur. Hem hipo- ve hiperfosfatemi, hem de hipo- ve hiperkalsemi yaşamı tehdit eder. Hastaların en sağlıklı olduğu aralıklar, iki büyük kılavuzun tanımlamış olduğu hedef sınırlardır. Yakın dönemde

yapılmış bir çalışmada toplam 24.143 hemodiyaliz hastasını içeren iki ayrı kohort yayınlandı.(146,147). İlk araştırmaya (Control of Renal Osteodystrophy in South America : CORES) Arjantin, Brezilya, Şili, Kolombiya, Meksika ve Venezuela'dan, 18 yaşını doldurmuş Latin Amerikalı 16.173 hemodiyaliz hastası katılmıştır. Çalışmanın sonunda serum kalsiyum, fosfor ve parathormon (PTH) düzeyleri normal sınırların dışında olan hastalarda mortalitenin arttığı saptanmıştır(150). Yani hiperfosfatemi kadar, hipofosfateminin de; hiperkalsemi kadar hipokalseminin de tehlikeli olduğu belirlenmiştir. İkinci çalışma ise, aralarında Türkiye'nin de olduğu on bir Avrupa ülkesinde, uluslararası bir firmanın hemodiyaliz merkezlerinde tedavi görmekte olan 7.970 hastanın katılımıyla gerçekleşmiştir. Bir önceki araştırmaya benzer şekilde, ARO (Analysing Data, Recognising Excellence and Optimising Outcomes Chronic Kidney Disease Research Initiative) çalışmasında da serum kalsiyum, fosfor ve parathormon değerleri normal sınırlar içinde olan hastaların en düşük mortaliteye sahip olduğu ortaya konmuştur(151). Her iki çalışmanın da ortak noktası, K/DOQI kılavuzundaki kanıt ve öneriler ile buluşmuş olmasıdır(152). Bu iki araştırmayı irdeleyen, adı geçen derginin editörleri Cunningham ve Silver, geçmişteki bilgileri de yorumlayarak aşağıdaki sonuçları okuyuanlarla paylaşmıştır(153).

1. Hipofosfatemi de, hiperfosfatemi kadar öldürücüdür.
2. Serum fosforunun kontrolü hayati önem taşırsa da, ölçüyü kaçırmamak gerekir.
3. Kalsiyum açısından da benzer bir durum olsa bile, küçük bir ayrıntı önem taşır. Yüksek serum kalsiyum değerlerine sahip hastalarda mortalite artarken, serum kalsiyumu normal, ancak alt sınıra yakın hastalarda yaşam süresi iyi bulunmuştur. K/DOQI önerilerine paralel olarak, serum kalsiyumunu normalin alt sınırlarına yakın tutmak daha iyidir.
4. Parathormon açısından, her iki çalışma da K/DOQI kılavuzunun önerdiği 150-300 pg/ml aralığını desteklemektedir.
5. Günlük uygulamalarda, serum kalsiyum, fosfor ve PTH yanında; 25(OH)D, bunun metabolitleri ve fibroblast büyüme faktörü23 (FGF23: Fibroblast Growth Factor 23) düzeyleri de ölçülmeye başlanmalıdır.

CaxP çarpımı kadar, kalsiyum ve fosforun tek tek değerleri de önemlidir ve bahsedilen iki güncel çalışma da bu bulguyu desteklemektedir(150,151).

Bizim çalışmamızda 105 HD hastasının 3 aylık ortalama değer olarak kaydedilen elektrolit değerleri: kalsiyum ort 9.03±0.80, Fosfor ort 5.2±1.18, Potasyum 5.1±0.54, yıllık ortalama değerleri kaydedilen ALP ort 134.8±110.5 ve PTH ort 664.8±770.28 di(tablo.19). Serum kalsiyum, fosfor ve parathormon değerleri normal sınırlar içinde olan hastaların en düşük

mortaliteye sahip olduğu ortaya konmuş olan yukardaki iki çalışmaya uyumlulukları açısından çalışmamızın mortalite verileri olmamakla birlikte bu konuda planlanmış çalışmalarımız mevcuttur. Ancak çalışmamızdaki mevcut verilerle K/DOQI kılavuzunun önerdiği gibi P (<5.5 mg/dl) ve Ca (<9.5 mg/dl) istenen aralıkta, PTH (150-300 pg/ml) değerleri daha yüksek bulundu.

Diyaliz hastalarında vitamin D seviyelerindeki düşüklüğün de erken mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Vitamin D eksikliği genel popülasyonda sık görülmekte olup, KBY'li hastalarda ise daha sık görülür. Prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada vitamin D eksikliği gösterilmiştir (154).

Çalışmamızda 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (155).

Çalışmaya alınan 33 kadın hastada (%26.5) ve 21 erkek hastada (%27.5) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml)vardı. (hastalara hemodiyaliz seansları sırasında D vitamini replasmanı (oral,intravenöz,paracalcitol) şeklinde yapılmaktaydı. Kadın ve erkek hastalar arasında 25(OH)D düzeyi dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Kadınların sayısı erkeklere göre <20 ng/ml 25(OH)D düzeyinde daha fazla iken, erkeklerin sayısı , 20-30 ng/ml ve >30 ng/ml 25(OH)D düzey lerinde kadınlara göre daha fazla bulunmuştur (tablo.10).

Aynı şekilde kontrol grubunda da,kadınlarda 28 (%56) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) erkeklere 15 (%30) göre daha fazlaydı, ama bunun istatistiksel bir anlamlılığı yoktu (p>0,05). Erkeklerde 30 ng/ml'den yüksek (normal D vitamini düzeyi) düzeyi olan yoktu (tablo.11)

Çalışma popülasyonumuzda hasta ve sağlıklı gönüllülerde bakılan 25(OH)D düzeyleri açısından da anlamlı bir farklılık vardı (p:0.00) tablo.24. İlginç olarak şimdiye kadar yapılan çalışmalardakinin aksine bu anlamlılık hasta verilerinin lehineydi: hasta grubunda 25(OH)D düzey ort 24.6±26.73, kontrol grubunda 25(OH)D düzey ort:12.43±10.63 tü.

Bu bulguların sağlıklı popülasyonda çalışma saatleri dolayısıyla yaygın bir şekilde güneş ışığına maruziyetin azalması, hasta grubunda da 25(OH)D düzey takiplerinin yapıyor olup replase edilmesiyle ilişkili olduğu düşünöldü.

KBY'li popülasyonda, vitamin D eksikliğinin sebebi kesin değildir. İnsanların çoğu ihtiyaç duydukları vitamin D'in %90'dan fazlasını güneş enerjisi aracılığıyla sağlarlar. Güneş koruyucu ajan kullanımı, güneş ışığına maruziyetin azalması, ciltte artmış melanin birikimi toplumda vitamin D eksikliğini artırır. Bu diyaliz hastalarında önemlidir (163). Çünkü bu

hastalar çoğunlukla yaşlı, inaktif yaşam tarzına sahip, güneş ışığına az maruz kalan hastalardır. Bu hastalarda vitamin D üretimi sınırlıdır.

Vitamin D alımı veya güneş ışığına maruziyet ile 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml'in üzerine çıkarmak, 1,25(OH)₂D'un maksimal ekstrarenal üretimi için gereklidir. Ekstrarenal üretim, kolon, prostat, akciğer, aktive makrofaj ve paratiroid gibi hücrelerde olur (156). 25(OH)D düzeyinin 15 ng/ml (37 nmol/L)'in altında ölçüldüğü durumlarda, diyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidi gelişimi ile 25(OH)D arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (157). Stavroulopoulos ve ark., vitamin D seviyesi ile iPTH arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiş ve vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi ile sekonder hiperparatiroidi insidansının azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir (158). Benzer şekilde, vitamin D eksikliğinin genel popülasyonda kemik kaybına neden olduğu, eksiklik şiddetlendikçe mineralizasyon yetersizliğinin ciddi osteomalazi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (159,160). Tartışmalar devam etmekle birlikte, serum 25(OH)D konsantrasyonunun 70-80 nmol/L'den fazla olması önerilmektedir (160).

Bizim çalışmamızda PTH>450 düzeyleri, en fazla 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olan hasta grubunda bulundu. Bu çalışmada da hemodiyaliz hasta popülasyonunda D vitamininin ciddi eksikliğinin Sekonder hiperparatiroidiyi şiddetlendirdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmaya alınan 105 hastanın ort 25(OH)D düzeyi 24.6±26.73 dü. Burada hemodiyaliz hasta popülasyonunda hedeflenen D vitamini düzeyinin çok altında olduğu tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hasta popülasyonunda 'D vitamini yetersizliği' önemli bir sorundur. D vitamini eksikliği aşağıdadaki belirttiğimiz pek çok komorbidite ile yakından ilişkilidir.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, Wolf ve ark. 825 hemodiyaliz hastasının bazal 25(OH)D düzeyleri ile 90 günlük mortalite arasındaki ilişkiyi incelemişler, vitamin D eksikliğinin erken dönem mortalite artışına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (161). Vitamin D'ye kas fonksiyonları ve kemik oluşumu dışında başka fizyolojik sistemlerde de ihtiyaç vardır. Çalışmalarda, kronik vitamin D eksikliği ile hipertansiyon, multiple skleroz, romatoid artrit, kolon, prostat, meme, over kanserleri ve tip1 diabette, artmış risk ile ilişkili bulunmuştur(162).

Hastalarımızda komorbid hastalıklara 25(OH)D düzeylerinin nasıl bir etkisi olduğuna baktığımızda 25(OH)D düzeyi dağılımı ile Diyabet (p:0,16), Hipertansiyon (p:0,28), Periferik damar hastalığı (p:0,98), Kardiyovasküler hastalık (p:0,40), Hiperlipidemi (p:0,79) dağılımları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (p>0,05). Bu çalışmada pek çok komorbidite bir arada incelenmiş bu nedenle istatistiksel anlama ulaşmak zor olmuştur.

İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte komorbid hastalıkların hepsinin 25(OH) D düzeyi <20 ng/ml olan hasta grubunda sıklığı artmıştı(tablo.12).

VDR, birçok hücre tipi, doku ve organda tanımlanmıştır. Tipik olarak kalsiyum hemostazı ve kemik metabolizmasıyla ilişkili olmayan bu dokular, Vitamin D nin kalsiyum metabolizmasının yanında başka biyolojik etkilerinin de olduğunu göstermektedir (53)N.Swapna et al.(163) çalışmasında VDR geni FokI polimorfizminin FF genotipiyle hipertansiyon ilişkili bulunmuştur. Vaidya et al(164) VDR FokI gen polimorfizmi T alelinin, iyi karakterize edilmiş büyük hipertansif olgularda düşük plazma renin aktivitesiyle artmış sıklıkta bağımsız bir ilişkisi olduğunu gözlediler. Ayrıca hem vitamin D hem de VDR nin hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdiler. H.C. Vural et al.(165) çalışmasında VDR geninin TaqI polimorfizminin alel sıklığı ve genotip dağılımları açısından Tip2DM ve HT hastalarıyla kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Wang Q et al.(166) Doğu Asyalılarda BsmI polimorfizmini artmış TipIDM riskiyle ilişkili, FokI polimorfizminin de aynı popülasyonda artmış Tip2DM riskiyle ilişkili olduğunu gösterdiler.

Çalışmamızda FokI polimorfizmi genotipi ile hasta grubumuzun komorbid hastalıkları olan DM, HT, KVH, PDH, HL ile ilişkisini inceledik. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda bizim de değerlendirmeye aldığımız komorbiditeler ile VDR geni FokI polimorfizminin FF genotipiyle istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildiği halde bizim çalışmamızdaki hiç bir komorbidite ile anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Kemik mineral metabolizması bozuklukları hem kemik iskelet sisteminde patolojilere neden olurlar, hemde kemik dışı kalsifikasyona yol açarlar. Kemik dışı kalsifikasyon diyaliz hastalarında artmış kardiovasküler mortalite ile ilişkilidir. Günümüz de kemik mineral metabolizması bozukluklarını kontrol etmek için birçok tedavi mevcuttur. Bunlar arasında fosfor bağlayıcılar, D vitamini türevleri ve kalsimimetikler sayılabilir.Aynı zamanda diyet düzenlemesi, diyalizat kalsiyum konsantrasyonun ayarlanması da önemlidir. Gereken vakalarda paratiroidektomi bir seçenek olabilir. Tüm yeniliklere rağmen diyaliz hastalarında kemik mineral metabolizması bozukluklarının tedavisi hala hekimler için zorlu bir uğraştır, tek bir tedaviden ziyade kombine bir yaklaşım gereklidir.

Kemik metabolizmasının regülasyonunda farklı VDR polimorfizmlerinin etkisine dair kanıtların gösterilmesiyle bu konuya büyük bir ilgi olmuştur. Bu feneomenin poligenik doğası ve diğer faktörlerin büyük değişkenlik göstermesi bu alanda yapılacak çalışmalar için bir dürtü oluşturmaktadır.

İyi bilinmektedir ki gen polimorfizmleri klinik etkilerini çevresel ve eşlik eden diğer genetik faktörler altında ortaya koymaktadırlar. İnanıyoruz ki bulgularımız ve tüm bu literatürler arasındaki farklılıklar, etnik popülasyonlardaki çevresel ve genotipik farklılıkların sonucudur. Daha ileri, büyük ölçekli, daha da farklı popülasyonlarla başka genetik polimorfizmleri kullanarak yapılacak çalışmalarla hastalıklar için risk faktörleri belirlenebilir.

Sonuç olarak, VDR polimorfizmlerinin fenotipik sonuçları arasındaki mekanistik bağlantı henüz netlik kazanmamıştır. Yakın zamanlarda, VDR geninin (FokI restriksiyon enzimiyle başlama kodonu olarak tanımlanan polimorfizm) promoter bölgesindeki iki potansiyel translasyon başlama kodonlarının (ATG) ilkinde tanımlanan bir polimorfizm daha yararlı bilgiler sağlayacaktır. Ancak KBY hastalarında FokI polimorfizmleriyle ilgili yeterli veri yoktur, elde edilen verilerde birbiri ile çelişmektedir. Bizim çalışmamızda da komorbidite ve sebep sonuç ilişkisinde beklenen sonucu tespit edilemediğini görüyoruz. Dahası kemik kitlesindeki soyaçekim, muhtemelen poligenik kontrol altındadır ve başka hastalıklara neden olan yakın lokuslar ile VDR geni arasında bir bağlantı hatasına neden oluyor gibi görünmektedir.

SDBY hastalarında kemik ve mineral metabolizması, birçok genin kritik rol oynadığı genetik kontrol altındadır. Buna rağmen bugüne kadar yapılan gen polimorfizm ilişkili çalışmalar düşük üretkenlikte ve çelişkili sonuçlar açığa çıkarmıştır. Klinik korelasyonlardaki zayıf üretkenlik ve tutarsız gözlemler etnik, ırk, cinsiyet, çevresel etkiler veya diğer tanımlanmamış faktörlere göre örneklenmiş olması nedeniyle olabilir. Dahası SDBY hastalarında, kemik ve mineral metabolizmasını etkileyen çok sayıda şaşırtıcı değişiklikler vardır ve spesifik genetik bir faktörün etkisi sıklıkla diğer faktörlerle maskelenebilir. Kemik ve mineral metabolizmasında rol oynayan henüz tanımlanmamış kabul edilebilir başka genetik faktörler de olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kemik mineral bozuklukları ve D vitamini FokI reseptör polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gibi aynı hasta grubunda komorbid durumlarda D vitamini FokI reseptör polimorfizmi ilişkisinin de olmadığı tespit edilmiştir. Ancak komorbid durumların hepsinin 25(OH) D düzeyi <20 ng/ml olan hasta grubunda sıklığının arttığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Akoğlu E, Suleymanlar G. Kronik Bobrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, 1996: 769-776, Güneş Kitapevi
2. National Kidney Foundation: K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39: (Suppl 1): S1-S266
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsuchimoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-2100.
4. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al: Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2001; 161: 1207-1216
5. National Hemodialysis, Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2010
6. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>)
- 7.
8. ERA - EDTA Registry Annual Report 2003
9. Locatelli F, Del Vecchio L: Natural history and factors affecting the progression of chronic renal failure. In El Nahas AM, Anderson S, Haris KPG (eds): Mechanisms and Management of Progressive Renal Failure. London, Oxford University Press, 2000, pp 20-79.
10. Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. Semin Nephrol 1994; 14: 292-299.
11. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. The Principles and Practice of Nephrology, Jacobson RH, Striker EG, Klahr S (eds). St. Louis: Mosby Year Book, 1995; 653.
12. Zawada ET. Indications for dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little Brown and Company, 1994; 3-9.
13. Gold RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. JAHIMA 2006; 77: 76-78.
14. O'hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages? J Am Soc Nephrol 2006; 34: 126-32.
15. Daugirdas Jt, Blake P, Ing T. Diyaliz El Kitabı. 2003 Güneş Kitapevi
16. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology, 8th Edn.
17. Akpolat T, Utaş C, Suleymanlar G: Nefroloji El Kitabı. 3. Basım; 2002; 328-329, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
18. Arık N: Nefroloji Kitabı. Birinci Baskı, 2001 ;Deniz Matbacılık, İstanbul
19. William L, Henrich, M.D.: Principles And Practice Of Dialysis. 2th Edn., 1999; 180-234, Wolter Kluwer Company, Philadelphia, London, Tokyo,
20. Guyton A, Hall J: Textbook Medical Physiology. Hayrunisa C, 10th Edn, 2001; 1220-1242, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
21. Taylor JG, Bushinsky DA. Calcium and phosphorus homeostasis. Blood purification 2009; 27: 387-394.
22. McCann L. Calcium in Chronic Kidney Disease: Recommended Intake and Serum Targets Adv Chronic Kidney Dis, 2007; 14(1): 75-78
23. Goodman WG. Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. Med Clin North Am, 2005; 89: 631-647
24. Forster IC, Hernando N, Biber J, et al. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. Kidney Int, 2006; 70(9): 1548-1559
25. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007; 16(4): 329-33
26. Portale AA. Calcium and phosphorus. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric nephrology. 5th Ed, New York: Lippincott Williams-Wilkins, 2004; 209-17.
27. Rouse D, Suki WN. Renal Handling of Calcium. Massry SG, Glossock RJ. Textbook of Nephrology, 4th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 319-323.
28. Popovtzer MM. Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormon aktivitesi bozuklukları. Schrier RW, Suleymanlar G. Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları. 6th Ed, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 216-223.
29. Karakoç D., Hamaloğlu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara, 2004: 82-83.
30. Aydoğan S., Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler. Ed: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji Guyton and Hall, Dokuzuncu Edisyon, Türkçe 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996: 992-995.
31. McCann L. Calcium in Chronic Kidney Disease: Recommended Intake and Serum Targets Adv Chronic Kidney Dis, 2007; 14(1): 75-78

32. Goodman WG. Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am*, 2005; 89: 631–647
33. *Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews* 3. baskı, 2007 Sayfa 384-387.
34. Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F. Holick. *The New England Journal Of Medicine*. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
35. *Klinik Biyokimya Temel İlkeler Tietz* 5. baskı, 2005 Sayfa 809-812.
36. *The ABC of vitamin D a primer for physicians* Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
37. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation *Kidney Int*, 2006; 69(1): 33–43
38. Lips P. Vitamin D physiology *Prog Biophys Mol Biol*, 2006; 92(1): 4–8
39. Karakoç D., Hamaloğlu E. *Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları* Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara, 2004:82-83.
40. Özarmağan S. *Paratiroid Hastalıkları*, Ed: Kalaycı G. Genel Cerrahi. İ.Ü. İ.T.F. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002 (1): 469.
41. Arnaud C.D., *The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia*. Eds: Wyngarden J.B., Smith L.H Cecil Textbook of Medicine, 17 th edition, W.B. Saunders Comp., 1985:1435-42.
42. Bringhurst F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M., *Hormones and Disorders of Mineral Metabolism*. Ed: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., *Williams Textbook of Endocrinology 9'th Edition* W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1998;1173-1175.
43. Johnson W. J., McCarthy J.T., v. Heerden J., *Results of Subtotal Parathyroidectomy in Hemodialysis Patients*. *The American Journal of Medicine*, 1988; 84:23-32.
44. Gupta A., Kallenbag LR., Zasuwa G., Divine GW.: Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am. J. Soc. Nephrol* 2000 (11): 330-334.
45. Chertow GM., Plone M., Dillon MA., *Hyperparathyroidism and dialysis vintage*. *Clin. Nephrol* 2000 (54): 295-300.
46. Malberti F., Marcelli D., Conte F., *Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: An epidemiologic study*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001 (12): 1242-1248.
47. Sadler GP, Clark OH, van Herden JA, Farley DR. *Thyroid and parathyroid*. Eds: Schwartz SI, Shires GT, Daly JM, Fisher JE, Galloway AC. *Principles of Surgery*. 7th ed. New York. Mc Graw Hill, 1999: 1706-7.
48. Rothmund M, Wagner P. Total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism: One to six year follow-up. *Ann Surg* 1983;197: 7-16.
49. Clark OH. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. In Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*. 5th ed. Newyork: Mosby, 1997: 529-33.
50. Menerey K, Braunstein E, Brown M, Swartz R, Brown C, Fox JN. Musculoskeletal symptoms related to arthropathy in patients receiving dialysis. *J Rheumatol* 1988;(15): 1848-54.
51. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 419-423.
52. Remuzzi G, Rossi EC. Hematologic consequences of renal failure. *The Kidney*. Ed: Brenner BM. 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 2170-2187.
53. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy. *The Kidney*. Ed: Brenner BM. 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 2187-2274.
54. Martin KJ, MB, BCh, FACP, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6): 1430-1436.
55. uerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 1014-1021.
56. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, SiderD, Wang Y. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342: 1478-1483.
57. Chertow GM, Burke SK, Lazarus M, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonvente JV. Polyl(allylamine) hydrochloride(Rena Gel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:66-71.
58. Longhman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Staf* 2003;26(15): 1093-115.
59. Inabnet W, Lee A. J. *Parathyroid disease*, Ed: Lennard T.J., *Endocrine Surgery*, Third Edition, Elsevier Ltd., Nederland, 2006; 9-10.
60. Royal RE, Delpassand ES, Shapiro SE, Fritsche HA Jr, Vassilopoulou -Sellin R, Sherman SI, Gagel RF, Evans DB, Lete JE. Improving the yield of preoperative parathyroid localization: Technetium 99m-sestamibi imaging after thyroid suppression. *Surgery* 2002;132(6):968-75.
61. Chen RA, Goodman WG. Role of calcium sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Jun; 286(6): 1005-11.

62. Slatopolsky E, Gonzales E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif* 2003;21(4-5): 318-26.
63. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Lutf F. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394-401.
64. Sela Bron A, Silver J, Brewer G, Naveh Many T. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability. *J Biol Chem* 2000;275:7424-7429.
65. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E. Management of renal disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-731.
66. Kher KK. Chronic renal failure. In: Kher KK, Makker sp EDS. *Clinical pediatric nephrology*. New York, Mc Graw Hill; 1992, 502-54.
67. Inabnet W, Lee A. J., Parathyroid disease, Ed: Lennard T.J, *Endocrine Surgery Third Edition*. Elsevier Ltd., Nederland, 2006: 17.
68. Usman A., Konan A., Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları, Ed: Sayek İ. *Temel Cerrahi*, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004: 1645.
69. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int* 2009; 75: 898-905.
70. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-435.
71. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M et al. Vitamin D receptorindependent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1088-F1095.
72. Ben Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-4008.
73. Liu S, Zhou J, Tang W et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E38-E49.
74. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4957-4960.
75. Isakova T, Gutierrez OM, Wolf M. A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76: 705-716.
76. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-348.
77. Bai X, Miao D, Li J et al. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004; 145: 5269-5279.
78. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561-568.
79. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol* 2004; 23: 421-432.
80. Topaz O, Shurman DL, Bergman R et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004; 36: 579-581.
81. Benet-Page's A, Orlik P, Strom TM et al. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 385-390.
82. Larsson T, Davis SI, Garringer HJ et al. Fibroblast growth factor-23 mutants causing familial tumoral calcinosis are differentially processed. *Endocrinology* 2005; 146: 3883-3891.
83. Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143: 3179-3182.
84. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-6123.
85. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444: 770-774.
86. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA et al. Molecular insights into the klothodependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 3417-3428.
87. Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1509-1518.
88. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
89. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M et al. In vivo genetic evidence for klothodependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 2009; 23: 433-441.

90. Liu S, Tang W, Zhou J et al. Fibroblast growth factor 23 is a counterregulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305–1315.
91. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171–1178.
92. Kazama JJ, Sato F, Omori K et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1120–1125.
93. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70(Suppl 102): S3–S7.
94. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K et al. pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 78–86.
95. Kifor O, Moore Jr FD, Wang P et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1598–1606.
96. Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–336.
97. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1443.
98. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592.
99. Ketteler M, Biggar PH. As nature did not predict dialysis—what we can learn from FGF23 in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2618–2620.
100. Komaba H, Goto S, Fujii H et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2009; e-pub ahead of print 4 November 2009. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms (Review). *Gene Sep*; 1;338(2):143–56, 2004.
102. Janes G, Strungnell SA and DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193-1231, 1998.
103. Hustmyer FG, DeLuca HF, Peacock M. Apa I, Bsm I, EcoRV, and Taq I polymorphism at the vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks and Asians. *Hum Mol Genet* 2:487, 1993.
104. Baker AR, Donnel DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Pike JW, Shine J, O'Malley BW. Cloning and expression of full length cDNA encoding vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci* 85:3294–3298, 1998.
105. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287, 1994.
106. Malloy P J, Pike J W, Feldman D. The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets. *Endocrine Reviews*, 1999; 20(2): 156–188.
107. Nishimura A, Shinki T, Jin CH, Ohyama Y, Noshiro M, Okuda K, Suda T. Regulation of messenger ribonucleic acid expression of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase in rat osteoblasts. *Endocrinology*. Apr;134(4):1794-1799, 1994.
108. Mocharlar H, Butch AW, Pappas AA, Flick JT, Weinstein RS, De Togni P, Jilka RL, Roberson PK, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantification of vitamin D receptor mRNA by competitive polymerase chain reaction in PBMC: lack of correspondence with common allelic variants. *Bone Miner Res*. May;12(5):726-733, 1997.
109. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res*. Dec;11(12):1850-1855, 1996.
110. Kato S, Sekine K, Matsumoto T, Yoshizawa T. Molecular genetics of vitamin D receptor acting in bone. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 65-71.
111. (KDIGO CKD–MBD Work Group. *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130)
112. Liangos O, Balakrishnan VS, Jaber BL, for the DialGene Consortium: Model for gene-environment interaction: the case for dialysis. *Semin Dial* 18:41–46, 2005
113. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Croft L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284–287, 1994
114. Elaroussi MA, Prah JM, DeLuca HF. The avian vitamin D receptors: primary structures and their origins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11596-11600
115. Pols HAP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM. How about vitamin D polymorphisms. *Osteoporos int* 1998; 8 (suppl): 20-23.
116. Fernandez E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8:1546–1552, 1997

117. Marco MP, Martinez I, Betriu A, Craver L, Fibla MJ, Fernandez E: Influence of BsmI vitamin D receptor gene polymorphism on the response to a single bolus of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 56:111–116, 2001
118. Nagaba Y, Heishi M, Tazawa H, Tsukamoto Y, Kobayashi Y: Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 32:464–469, 1998
119. Tagliabue J, Farina M, Imbasciati E, Vergani C, Annoni G: BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene in hyperparathyroid or hypoparathyroid dialysis patients. *Am J Clin Pathol* 112:366–370, 1999
120. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T, Ogura Y, Takemoto F, Hara S, Yamada A, Kawaguchi Y, Hosoya T: Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 53:454–458, 1998
121. Marco MP, Craver L, Betriu A, Fibla J, Fernandez E: Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:965–974, 2001
122. Ertürk S, Kutlay S, Karabulut HG, Keven K, Nergizoglu G, Ates K, Bokesoy I, Duman N: The impact of vitamin D receptor genotype on the management of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40:816–823, 2002
123. Karkoszka H, Chudek J, Strzelczyk P, Wiecek A, Schmidt-Gayk H, Ritz E, Kokot F: Does the vitamin D receptor genotype predict bone mineral loss in
- 124-Tsukamoto Y, Heishi M, Nagaba Y,, et al. More on hyperparathyroidism and the vitamin D receptor. *Nature Med* 1996;2:1162
- 125-McCarey D, Spooner R, Jagger C, Mc Lellan A, Jardine A. The parathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:811
- 126-Schmidt S, Chudek J, Karkoszka H et al. The BsmI vitamin D receptor polymorphism and secondary hyperparathyroidism(Letter to the editor). *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1771-1772
- 127-R. Jofre, J. menarguez, J.R. Polo, B. Arribas, E.Cristobal, J. M. Lopez-Gomez, F.Valderrabano. The vitamin D receptor gene polymorphism and paratyroid function. *Hospital Nephrol Dial Transplant* (1999) 14;1336
- 128- Torres A, Machado M, Cocepcion MT, Martin N, Lorenzo V, Hernandez V, Rodriguez AP, Rodriguez A, De Bonis E, Gonzales-Posada JM, Hernandez A, Salido E: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 50:1726–1733, 1996
- 129-. Giannini S, D'Angelo A, Nobile M, Carraro G, Rigotti P, Silva-Netto F, Pavan S, Marchini F, Zaninotto M, Carbonare LD, Sartori L, Crepaldi G: The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. *J Bone Miner Res*17:1768– 1773, 2002
- 130- Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G:Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 54:1704–1713, 1998
131. Yokoyama K, Shigematsu T, Kagami S, Tsukada T, Arai T, Hara S, Yamada A, Kawaguchi Y, Hosoya T: Vitamin D receptor gene polymorphism detected by digestion with Apa I influences the parathyroid response to extracellular calcium in Japanese chronic dialysis patients. *Nephron* 89:315–320, 2001
132. Gago EV, Cadarso-Suarez C, Perez-Fernandez R, Burgos RR, Mugica JD, Iglesias CS: Association between vitamin D receptor FokI polymorphism and serum parathyroid hormone level in patients with chronic renal failure. *J Endocrinol Invest* 28:117–121, 2005
- 133-Zofkova I, Zaji;ckova K, Hill M. Serum parathyroid hormone levels are associated with FokI polymorphism of the vitamin D receptor gene in untreated postmenopausal women. *Institute of Endocrinology, narodni;8,11694 Praque 1, Prague, Czech Republic*
134. Akcay A, Ozdemir FN, Sezer S, Micozkadioglu H, Arat Z, Atac FB, Verdi H, Sahin F, Haberal M: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with hypercalcemi
135. Alvarez-Hernandez D, Naves M, Santamaria I, Menarguez J, Torregrosa V, Cannata J: Response of parathyroid glands to calcitriol in culture: is this response mediated by the genetic polymorphisms in vitamin D receptor? *Kidney Int Suppl* 85:S19–S22, 2003
- 136- Thakkinstian A et al (2004) Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 19(3):419–428
- 137- Hobson EE, Ralston SH (2001) Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(1):1–9
- 138- Langdahl BL et al (2000) Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest* 30(7):608–617
139. Akiba T, Ando R, Kurihara S, Heishi M, Tazawa H, Marumo F: Is the bone mass of hemodialysis patients genetically determined? *Kidney Int Suppl* 62:S69–S71, 1997
- 140- H. Arai, K. Miyamoto and Y. Taketani et al., A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women, *J Bone Miner Res* 12 (1997), pp. 915–921.

- 141- J.M. Zmuda, J.A. Cauley, M.E. Danielson, T.M. Theobald and R.E. Ferrell, Vitamin D receptor translation initiation codon polymorphism and markers of osteoporotic risk in older African-American women, *Osteoporos Int* 9 (1999), pp. 214–219.
- 142- Y.M. Choi, J.K. Jun and J. Choe et al., Association of the vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) with bone mineral density in postmenopausal Korean women, *J Hum Genet* 45 (2000), pp. 280–283.
- 143-K.Zajickova, I. Zofkova, R. Bahbouh, A. Krepelova Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: FokI genotype is related to postmenopausal bone mass *Physiol. Res.* 51:501-509, 2002
- 144- Tripathi G, Sharma R, Sharma RK, Gupta SK, Sankhwar SN, Agrawal S. Vitamin D receptor genetic variants among patients with end-stage renal disease Department of Medical Genetics, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India.
- 145-Saeki H, Asano N, Tsunemi Y, Takekoshi T, Kisimoto M, Mitsui H, Tada Y, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002;30:167-71.
- 146-Kaya TI, Erdal ME, Tursen U, Camdeviren H, Gunduz O, Soylemez F, Ikizoğlu G. Association between vitamin D receptor polymorphism and psoriasis among Turkish population. *Arch Dermatol Res* 2002;294:286-9.
- 147-Ahmet A, Funda EO, Metin O, Ali S, Ali RG. Lack of association between vitamin D receptor FokI polymorphism and alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2004; 14:156-8
- 148-Kanan RM, Varanasi SS, Francis RM, Parker L, Datta HK. Vitamin D receptor gene start codon polymorphism(FokI) and bone mineral density in healthy male subjects. *Clin Endocrinol* 2000; 53:93-8
- 149-F.S. Ozdemir, S. Sezer, B. Ataç, E. Tural, H. Verdi, F. Sahin and M. Haberal Vitamin D receptor BsmI ve TaqI gene polymorphisms in a Turkish population: influences on parathyroid Hormone response *Transplantation Proceedings*, 37, 2922-2924(2005)
150. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1938-47.
151. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al; on behalf of the ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1948-55.
152. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
153. Cunningham J, Silver J. CKD-MBD: comfort in the trough of the U. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1764-6.
154. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:77–82.
155. Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F. Holick. *The New England Journal Of Medicine*. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
156. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc.* 1987;46(5):1876–1882.
157. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55:2169-2177.
158. Stavroulopoulos A, Porter CJ, Roe S, Hosking DJ, Cassidy MJD: Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nephrology* 2008; 13:63-67
159. Cunningham J, Makin H: How important is vitamin D deficiency in uremia? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:16-18
160. Dawson-Huges B, Heaney RP, Holick MF, et al: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16:713-716).
161. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1004-1013
162. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
- 163- N Swapna1, U Mohana Vamsi1, G Usha2, T Padma Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension 2011;17:201-206
- 164-Vaidya A, Sun B, Forman JP, Hopkins PN, Brown NJ, Kolatkar NS, Williams GH, Williams JS. The FokI vitamin D receptor polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clin Endoc(Oxf)*.2011 Jun;74(6):783-90

165-H.C. Vural and E. Maltas RT-q PCR assay on the vitamin D receptor gene in type 2 diabetes and hypertension patients in Turkey *Genetics and Molecular Research* 1181):582-590(2012)

166-Wang Q, Xi B, Reilly KH, Liu M, Fu M. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2012 Jul 20. [Epub ahead of print]