

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA
25(OH) D3 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE KOLEKALSİFEROL
TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Yusuf KARAKAŞ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA
25(OH) D3 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ VE KOLEKALSİFEROL
TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Yusuf KARAKAŞ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Garip ŞAHİN**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Yusuf KARAKAŞ'a ait 'Kronik Böbrek Hastalığında 25(OH)D3 Düzeylerinin Belirlenmesi ve Kolekalsiferol Tedavisinin Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Garip ŞAHİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Ayşegül ÖZAKYOL HARMANCI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....

Tarih ve..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Garip ŞAHİN'e ,bilimsel çalışmamız için kan bankasının tüm olanaklarını seferber eden başta Şef Dr. Gülcihan DEMİREL olmak üzere Esin KUŞ, Güniz YILDIZ, Mediha KAYMAK'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Karakas, Y. Kronik böbrek hastalığında 25 (OH)D3 düzeylerinin belirlenmesi ve kolekalsiferol tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir.2013.Kardiyovasküler olaylar KRY hastalarında oldukça fazladır. KRY hastalarında düşük 25(OH)D3 düzeylerinin olduğu bilinmektedir. Vitamin D düzeyi düşük KRY hastalarında oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna bağlı KAH insidansı artmıştır. Biz çalışmamızda KRY hastalarında vitamin D tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisini belirlemeye çalıştık. Endotel fonksiyonları doppler ile değerlendirildi. Beş dakikalık ön kol iskemisi sonrası reaktif hiperemi, endotel bağımlı dilatasyon ve endotel bağımsız dilatasyon, sublingual nitrogliserin verilmesi sonrası dilatasyon değerlerine bakıldı. Vitamin D düzeyi <30 nmol/L olanlar düşük olarak kabul edildi. Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubuna 8 hafta boyunca haftada 1 kez 50.000 IU vitamin D verildi. Tedavi öncesi ve sonrası FMD, NID, KIMK, değerleri ölçüldü. Ortalama 25(OH)D3 düzeyleri kontrol grubunda $34,26 \pm 8,7$, hasta grubunda $30,0 \pm 13,4$ nmol/L olarak tespit edildi. Karşılaştırıldığında, hastalarda %FMD $6,46 \pm 5,49$ kontrolde $15,99 \pm 8,19$, hastalarda %NID $13,02 \pm 6,5$ kontrolde $25,48 \pm 12,98$, hastalarda KIMK sol $0,79 \pm 0,15$ – sağ $0,78 \pm 0,14$ ile kontrolde sol $0,6 \pm 0,09$ – sağ $0,59 \pm 0,09$ olarak tespit edildi ve hasta ve kontrol grubu arasında FMD, NID, KIMK sağ/sol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. En düşük vitamin D değerinin hasta grubunda olduğu görüldü. 25(OH)D3 düzeyi düşük hastalarda replasman sonrası %FMD'nin anlamlı arttı. Tedavi öncesi $5,68 \pm 4,99$ 'den tedavi sonrası $11,28 \pm 5,9$ 'e çıktı artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$). Vitamin D tedavisiyle KIMK sağ/sol ve NID değerleri arasında anlamlı fark olmadı. Sonuç olarak diyaliz hastalarında 25(OH)D3 düzeylerinin daha düşük olduğu ve KIMK değerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Kolekalsiferol tedavisiyle, öncelikle diyaliz hastalarında endotel disfonksiyonunu iyileştirebileceği ve KAH sıklığını azaltabileceği gösterildi. Yalnız bunu destekleyen uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, Kronik Böbrek Yetmezliği, Endotel Disfonksiyonu

ABSTRACT

Karakas,Y. Effect of 25-hydroxyvitamin D3(cholecalciferol) on endothelial dysfunction in dialysis patients.Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir,2013. Cardiovascular event(CVE) are high in CKD compared to the general population. In patients with CKD, 25-hydroxyvitamin D3 low level is known. 25(OH)D3 deficiency patients with CKD have higher incidence of CVE due to the oxidative stress and endothelial dysfunction (ED). Our aim in this study, was to investigate the effect of 25(OH)D3 deficiency and supplementation on ED in patients with CKD who are treated with dialysis. Patients on dialysis and healthy controls were evaluated for ED by using Doppler ultrasound of brachial artery. Reactive hyperemia following 5 minutes forearm ischemia was accepted as endothelium-dependent vasodilatation(FMD) and compared to endothelium-independent vasodilatation in response to sublingual glyceril trinitrate (NID). Also, in all the participant CIMT was measured. FMD was performed before and after 8 weeks of oral cholecalciferol medication in 25(OH)D3 deficiency patients and healthy controls. Patients on dialysis had a lower FMD% of 6.46 (± 5.49) versus 15.99 (± 8.19) and GTN% of 13.02 (± 6.5) versus 25.48 (± 12.98) of the controls. Patients on dialysis had higher CIMT left of 0.79 (± 0.15) versus 0.60 (± 0.09) and right (0.78 ± 0.14 versus 0.59 (± 0.09) than the controls. Level of $p < 0.05$. The lowest 25(OH)D3 level was in dialysis patients. In 25(OH)D3 deficiency patients with CKD, after cholecalciferol administration, %FMD was significantly enhanced in dialysis patients at an average of 5.68 (± 4.99) versus 11.28 (± 5.91) of the controls. Response to CIMT left, CIMT right and %GTN was unaffected. These results show a significantly lower levels of 25(OH)D3 in the blood of dialysis patients compared to that of the controls. Also an increased level CIMT is shown with the dialysis patients. So cholecalciferol treatment could improve the ED and increases the level of FMD in patients on dialysis. The cholecalciferol supplement to dialysis patients may also prevent CVE, but this needs more long term clinical studies.

Key Words: vitamin D, chronic kidney disease, endothel dysfunction

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği	4
2.1.1.Tanım ve Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	4
2.1.2.Kronik Böbrek Hastalıklarında İnsidans ve Prevalans	5
2.1.3.Kronik Böbrek Hastalarında Etiyoloji	6
2.1.4.Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Nedenleri	6
2.1.5.Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Semptom ve Bulgular	8
2.1.6.Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Laboratuvar Değerleri	9
2.2.1.Endotel Disfonksiyonu	10
2.2.2.Endotelin Görevleri	11
2.2.3.Endotel Tarafından Salgılanan Vaso-aktif Maddeler	12
2.2.4.Endotel Fonksiyon Göstergeleri	12
2.3.1.Vitamin D Fonksiyonu	15
2.3.2.Vitamin D ve Böbrek Hastalıkları	17
2.3.3. Vitamin D ve Analoglarının Terapötik Faydaları	18
2.3.4.Vitamin D Analoglarının Böbrek Koruyucu Etkisi	19
2.3.5.Vitamin D'nin Böbrek Koruyucu Etkisinin Mekanizması	20
2.3.6.Vitamin D'nin Pleotropik Etkisi	21
2.3.7.Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Vitamin D Kullanımı	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24

	Sayfa
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Nedenleri	24
3.3. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Hastalardan Çalışılan Parametreler	26
3.4. Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için ultrasonografi protokolü	26
3.5. İstatistiksel Analiz	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiotensin Converting Enzyme
AD	Anlamlı Değil
ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin
BÇ	Basal Çap
BUN	Kan Üre Azotu
CIMT	Carotis Intima Media Thickness
CRP	C-reaktif protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
EIA	Enzim İmmünoassay
FMD	Flow Mediated Dilatation
GFH	Glomerular Filtrasyon Hızı
GGT	Gama-glutamil transferaz
HDL	High Dansity Lipoprotein
IL-6	Interlökin-6
IU	International Unit
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KIMK	Karotis Intima Media Kalınlığı
KRY	Kronik Renal yetmezlik

KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Low Dansity Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NID	Nitrogliserin Induced Dilatation
NO	Nitrik Oksit
OKB	Ortalama Kan Basıncı
PGI ₂	Prostosiklin
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
PTH	Parathormon
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	Son dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	Sistolik Kan Basıncı
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör alfa
T _x A ₂	Tromboksan A ₂
USG	Ultrasound
VA	Vücut Ağırlığı
VDR	Vitamin D receptor
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	29
2.Hasta ve kontrol grubu arasındaki laboratuvar değerleri	31
3.Hasta ve kontrol grubu arasında %FMD ve %NID değerleri	33
4.Hasta ve kontrol grubu arasında CRP ve KIMK sağ/sol değerleri	34
5.Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu arası CRP ve KIMK sağ/sol değerleri	37
6.Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubunda %FMD ve %NID değerleri	37
7.Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası CRP, KIMK sağ/sol değerleri	40
8.Vitamin D düzeyleri düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası %FMD ve %NID	40

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1.Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	29
4.2.Hasta ve Kontrol grubunun ilaç kullanımları	30
4.3.Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri	31
4.4.Hasta ve kontrol gruplarında inflamasyon ve endotel fonksiyonları	33
4.5.Vit D düzeylerine göre hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar , karotis intima media ve endotel fonksiyonları	36
4.6.25(OH) vit D seviyesi düşük SDBY'li hastaların vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası değerleri	39
4.7.25(OH) vit D düşük kontrol grubunda (n=8) vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası değerleri	41

1.GİRİŞ

Vitamin D mineral metabolizması ve kemik sağlığı için hayati öneme sahiptir. Diğer vitaminlerin aksine ağırlıklı olarak ciltte sentez edilir. Aktif olarak etki gösteren 1-25(OH)D₃ molekülü olmasına rağmen vitamin D metabolizmasının ve vücut depolarının değerlendirilmesinde plazma 25(OH)D₃ düzeyi önemli bir göstergedir. Deride yapılan 7(OH) vitamin D, karaciğerde mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle 25(OH) D' ye dönüştürülür. Başlıca proksimal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan 25(OH), 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25 (OH) D₃'ye dönüşür. Diğer dokularda da bu sentez işlemi olabilir. Fakat ekstrerenal üretim sınırlı miktarlarda olmaktadır.

25(OH)D₃ eksikliğinin risk faktörleri arasında prematüre doğum, cilt pigmentasyonu, güneş ışığına az temas, obezite, malabsorbsiyon, bakteriyel enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kanser, ileri yaş ve kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır.

25(OH) D₃ eksojen veya endojen kaynaklardan total vitamin D alımından etkilenir ve insan vücudundaki vitamin D rezervinin göstergesi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha da vurgulanmaktadır. Farklı laboratuvarlarda 25(OH) D₃ düzeyleri 20-200 nmol/L(8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. Plazma yarı ömrü 25-30 gündür.

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik bazı çalışmalarda özellikle yaşlı popülasyonda, böbrek fonksiyonları normal olsa bile, vitamin D eksikliği ile karakterize 25(OH) D₃ düzeyinin düşüklüğü, plazma PTH, alkalin fosfataz yüksekliği saptanmış ve negatif iskelet dengesi ortaya çıkmıştır.

Kronik böbrek yetmezlik (KRY)'li diyalize giren hastalarda 25(OH) D₃ düzeyleri normal popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Son zamanlarda "K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in CKD" kılavuzu vitamin D üzerine odaklanmıştır.

Bu kılavuza göre vitamin D eksikliği 25(OH)D₃ düzeylerine göre gruplandırılmıştır.

Vitamin D eksikliği: 25(OH)D3 düzeyleri <15ng/ml (37.5 nmol/L)

Orta dereceli Vit D eksikliği: 25(OH)D3 düzeyleri 5 ng/ml ile 15 ng/ml arası

Şiddetli düzeyde Vit D eksikliği: 25(OH)D3 düzeyleri <5 ng/ml

Vitamin D yetersizliği: 25(OH)D3 düzeyleri 16 ile 30 ng/ml arası.

Vitamin D yeterli: 25(OH)D3 düzeyleri >30 ng/ml.

Yapılan çalışmalarda, KRY'li hastalarda 25(OH) D3 düzeyleri 15 ng/mL (37 nmol/L) den daha düşük saptanmıştır ve bu düşük vitamin D değerlerine yüksek seviyede sekonder hiperparatiroidizm eşlik etmektedir. PTH sitümlasyonundan kaçınmak içinde 25(OH)D3 düzeyinin yüksek olması gerektiği bildirilmiştir.

Vücutta vitamin D (25 OH D3) eksikliği klinikte önemlidir. Vitamin D reseptörleri kardiyak dokuyu da içeren tüm dokularda yaygın bulunur. Dolayısı ile vitamin D kalsiyum ve fosfor dengesine etkisi(kırık, osteoporoz) dışında önemli role sahiptir.

Önemli rollerinden biriside kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkileridir. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak vitamin D'nin tanımlanmamış birçok yeni aktivitesi vardır. İmmun fonksiyon, sellüler proliferasyon, nöron koruyucu, kardiyak hipertrofiyi azaltıcı etkileri gibi.

SDBY'likli hastaların en sık ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler olaylar gelmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 100 kattan daha fazla artmıştır. Özellikle kötü fosfor kontrolü, kardiyak ve damar kalsifikasyonu kardiyovasküler olaylara yol açmaktadır . Ölümlere katkısı bulunan geleneksel faktörlerin yanı sıra daha önce üzerinde birçok çalışma yapılmış olan üremiye ilişkin faktörler ile birlikte endotelial disfonksiyon önemli yer tutmaktadır. Ayrıca inflamasyon reaksiyonlarında ve ateroskleroz gelişiminde C-reaktif protein artışı önemlidir.C-reaktif proteinin sentezi TNF- α ve IL-6 ile düzenlenir. Kalsitriol doza bağımlı olarak TNF- α ve IL-6 in sekresyonunu baskılar.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kemik hastalığı, kanser, immün bozukluk ve kardiyovasküler mortalite riski normalden daha yüksektir. 1,25(OH)D3 üretimindeki yetmezlik, sıklıkla 25(OH)D3 eksikliği ile birlikte. Bir çok çalışmada

vitamin D analoglarının kardiovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Oysa son zamanlarda 25(OH)D3-1,25(OH)D3 kombine yetmezliğin mortalite ve morbidite üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu durumu gösteren çalışmalar çok azdır.

Bu nedenle Vit D eksikliğin tespiti ve tedavisinin düzenlenmesi, bu gelişebilecek komplikasyonları önleyecektir. Biz çalışmamızda KBH olan ve 25(OH)D3 düzeylerinde eksikliği tespit edilen hastalarda 25(OH)D3 replasmanı sonrasında, 25(OH)D3' ün endotel disfonksiyonu, inflamasyon üzerine etkisini değerlendirmek ve klinik pratikte rutin kullanıma girmesine katkıda bulunmaya çalışacağız.

Replasmanda, K/DOQI ve KDIGO kılavuzlarına uygun olarak , 50.000 IU vitamin D her hafta bir oral toplamda sekiz (8) hafta verilmesi planlandı.

Vitamin replasmanı şiddetli yetmezliği olan $<30\text{nmol/L}$ olan hastalara yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım ve Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), toplumda önemli bir sağlık problemidir. Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda böbrek fonksiyonunun yaşamı idame ettirmede yetersizliğe yol açması ve normal böbrek fonksiyonunu sağlamak için hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakline ihtiyaç duyulması açısından önemlidir(11).

KBH, glomerül filtrasyon hızında azalma sonucu böbreğin sıvı solüt dengesini düzenleme ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında süregelen ve ilerleyici bozulma durumu olarak tanımlanabilir. KBH tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması durumunda konulur(1).

Glomerül Filtrasyon Hızı'nda (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan daha uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan anormallikleri yada görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması yada

Böbrek hasarı olsun veya olmasın GFH'nın 3 aydan uzun bir süre 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması şeklinde tanımlanabilir.

SDBH, endojen renal fonksiyonun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal nakil gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik tablodur.

Böbrek fonksiyonları akut hasar sonrası tekrar önceki işlevselliğine dönebilir ancak kronik renal hastalıklar sonrası hastanın %90'ından fazlasında SDBH gelişir(2).

NHANNES III verilerine dayanılarak, *NKF-K/DOQI* kronik böbrek hastalığı kılavuzu çalışma grubu, GFH'nı hesaplarken, MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) çalışmasından elde edilen;

Yaş, cinsiyet, ırk ve serum kreatin seviyesini içeren formülü kullanılmıştır(3).

KBH evrelerinin böbrek fonksiyonlarına göre tanımlanması hastaların değerlendirilmesinde büyük kolaylıklar sağlamaktadır.

Tablo 2.1.Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması(4).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m2)	Prevelans(%) (geneltoplum)	Prevalans(%) (KBH'de)
I	Böbrek hasarı var (Normal veya artmış GFH ile birlikte)	≥90	3.3	64.3
II	Hafif GFH Azalması	60-89	3.0	31.2
III	Orta GFH azalması	30-59	4.3	4.3
IV	Ağır GFH Azalması	15-29	0.2	0.2
V	SDBH	<15	0.1	0.2

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalıklarında İnsidans ve Prevalans

Ülkemizde renal replasman tedavisi gören hasta sayısı hızla artmaktadır. 2011 yılı sonu itibariyle 60.443 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Son dönem böbrek hastalığı prevalansı milyon nüfus başına 819, insidans ise 197 olarak kabul edilmiştir.

Bulgularda diyabet en önemli son dönem böbrek yetmezliği nedeni olarak görülmektedir. Bunu hipertansiyon, glomerulonefritler, polikistik böbrek hastalıkları izler. Hemodiyaliz (%82,3) en sık kullanılan tedavi yöntemi olup,bunu transplantasyon (%9,9) ve periton diyalizi (%7,7) takip etmektedir(5).

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalarında Etiyoloji

Özellikle son yirmi yılda SDBH' nin insidansında dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında kronik böbrek yetmezliğinin etiyolojisinde bazı değişiklikler

olmuştur. Geçmişte SDBH' na götüren en sık sebep glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etiyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Bu etiyolojilerdeki değişikliğin nedeni glomerulonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması veya özellikle diyabetik ve hipertansif bireylerin azalmış mortalitelerine bağlı uzamış ömürleridir.

Azalmış erken kardiyovasküler mortalite KBY 'li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Yaşlılarda KBY 'nin en sık nedeni hipertansiyondur. İlerlemiş KBY hastalığı olan çoğu hastada etiyolojik sebep bulunamaz(2).

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Nedenleri (6)

Primer glomerüler hastalıklar

Fokal ve segmental glomeruloskleroz
 Membranoproliferatif glomerülonefritler
 Ig A nefropatisi
 Membranöz nefropati
 Minimal değişiklik hastalığı

Sekonder glomerüler hastalıklar

Diyabetik nefropati
 Amiloidozis
 Post-infektif glomerulonefrit
 HIV' e bağlı nefropati
 Kollajen-vasküler hastalıklar
 Orak hücre nefropatisi

Tübülointerstisyel nefritler

İlaç hipersensitivitesi
 Ağır metaller
 Analjezik nefropatisi
 Reflü ve/veya kronik pyelonefrit
 İdiopatik

Hereditör hastalıklar

Polikistik böbrek hastalığı
Medüller kistik hastalık
Alport sendromu

Obstrüktif nefropatiler

Prostatik hastalık
Nefrolithiazis
Retroperitoneal fibrozis / tümör
Konjenital bozukluklar

Vasküler hastalıklar

Hipertansif nefroskleroz
Renal arter stenozu

Türk Nefroloji Derneği (TND), diyaliz ve transplantasyon 2011 kayıtlarına göre hemodiyalize 2011 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısını 12.117 olarak tespit etmiş. Bunların 10.100' ü 90 günden uzun takip edilmiş ve bu hastalarda en önde gelen etiyolojik faktörün diyabetes mellitus (DM) (%37,3)(Tip I %29,2 Tip II %8,1) olduğu görülmüş. Sonrasında sırasıyla Hipertansiyon (HT) (%28), glomerülonefrit (%6), polikistik böbrek hastalığı (PKBH) (3,5), pyelonefrit (%2,3) amiloidozis (%1,6) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %12,8' inde primer hastalık tespit edilememiştir. Son yıllarda diyabet ve hipertansiyon sıklıklarının artması da başka bir dikkat çekici husustur(5).

2.1.5.Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Semptom ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığının semptomları yavaş gelişir ve hastalığa özgül değildir (non-spesifik). Böbrek hastalıklarının başlangıcında ve seyri esnasında hasta böğür ağrısı, poliüri, noktüri, dizüri, sık idrara çıkma, hematüri, ödem, hipertansiyon, idrarda renk değişikliği, oligüri,anüri,üremik semptomlar ve batında kitle hissetmesi gibi şikayetlerle hekime başvurabilir(12).

Böbrek yetmezliği ilerleyip GFH <10-15 ml/dk oluncaya kadar asemptomatik seyreder.

Hastalarda KBH' ye bağlı halsizlik, güçsüzlük ve yorgunluk vardır. Anoreksia , bulantı-kusma, ağızda metalik tat ve hıçkırık gibi gastrointestinal belirtiler görülür. İrritabilite konsantrasyonda bozulma, uykusuzluk, hafızada bozulma, huzursuz bacak sendromu ve ani kramplar gibi nörolojik olarak değerlendirilen sorunlarla karşılaşılabilir. Kaşıntı şikayeti sıktır ve tedavisi zordur. Üremi ilerlerse; libidoda azalma, menstrüel düzen bozuklukları, perikardite bağlı göğüs ağrısı, parestezi gelişebilir. Renal atılım azaldıkça, böbrekten atılan ilaçların birikimine bağlı ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir.

Fizik muayenede kronik hasta görünümü vardır, hipertansiyon sıktır, ciltte sararma dikkati çeker, üremiye bağlı nefeste balık kokusu vardır. Kardiyopulmoner bulgular olarak raller, kardiyomegali ödem ve perikardiyal sürtünme ortaya çıkar. Mental durum değişkenlik gösterir. Konsantrasyonda azalma, konfüzyon, stupor ve koma görülebilir. Üreminin santral sinir sistemini etkilemesi sonucu myoklonus ve asteriks görülür(6).

2.1.6. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Laboratuvar Değerleri

Böbrek fonksiyonunun derecesini belirlemek için en iyi yöntem GFH ölçümüdür. GFH, serum kreatin değerinin kullanıldığı ve aynı zamanda yaş, cinsiyet, ırk, ve vücut ölçüsünü de içeren denklem ile tahmin edilebilir.

İki hesaplama yöntemi vardır.

- Cockcroft Gault denklemi ;

$$\text{Kreatin klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık}}{72 \times \text{serum kreatin}} \times (\text{kadın ise } 0.85)$$

-MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) çalışması denklemi;

$$\text{GFH (ml/dk/1.73m}^2) = 186 \times (\text{serum kreatin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (\text{kadınsa } 0.742)$$

Serum kreatin değerlerine bakılarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Serum kreatin konsantrasyonu, kreatinin sekresyonu, üretiminden ve kreatinin böbrek dışı atılımından etkilenir(7-8). Bu nedenle normal bireylerde serum kreatin değerleri geniş bir aralıkta bulunur. Kreatinin konsantrasyonu normal limitin üzerine çıkmadan GFH normal değerlerin yarısının altına düşebilir(6).

Yaşlılarda serum kreatinin konsantrasyonu, yaş bağımlı azalmış GFH' yi yansıtmaz çünkü kas kitlesindeki azalma kreatinin üretimini azaltır. Bu nedenle serum kreatinin konsantrasyonunu yalnız başına böbrek fonksiyonunun derecesini tahmin etmek için kullanmak yanıltıcı olabilir. Sadece serum kreatinin düzeyine bakılarak erken evre böbrek hastalığını saptamak mümkün değildir(6).

GFH sağlıklı ve hasta kişilerde böbrek fonksiyonunu gösteren en iyi yöntemdir(9).

GFH' nin normal değeri yaş, cinsiyet ve vücut ölçülerine göre değişkenlik gösterir. Genç erişkinlerde normal GFH yaklaşık 120-130 ml/dk/1.73 m² ' dir. İleri yaşlarda GFH doğal olarak azalır. GFH değerinin 60 ml/dk/1.73 m² nin altında olması, erişkinlerde normal böbrek fonksiyon değerinin yarısının ya da daha fazlasının kaybına işaret eder. Bu değer altıda KBH' nin komplikasyon sıklığı artar(10).

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Kronik böbrek hastalığı, Kardiovasküler Hastalık (KVH) ve erken ölümler için majör risk faktörüdür(13).

Üremik vasküler hastalık, makro-mikrovasküler ve arteriyel komplansta azalma ile birlikte gitmektedir(13). Özellikle kötü fosfor kontrolü, kardiyak ve damar kalsifikasyonu dolayısıyla kardiyovasküler olaylara neden olabilmektedir(14).

ABD, Avrupa ve Japonya’da renal replasman tedavisi alan kronik böbrek hastalarının %50’ den daha fazlasının ölümünden kardiyovasküler hastalıklar neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaş, cinsiyet ve ırka göre sınıflandırıldığında normal popülasyondan yaklaşık 10-30 kat daha fazla risk anlamı taşımaktadır(15,16,17).

Genel popülasyon ile kıyaslandığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 100 kattan fazla artmıştır. 45 yaş altında ise bu oran 10 kata yakındır(16,17,18,19).

Glomerül filtrasyon değerindeki minimal düşüklük veya albuminüri Koroner Arter Hastalığı (KAH) riskini artırır. KRY’ li hasta KAH için yüksek risk faktörü kabul edilir ve sekonder korunma stratejisine alınacak adaylardan olmalıdır. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir(20-21).

Endotel, kan ile damar yapısı arasında uzanan pasif bir oluşum olmayıp aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler hemostazda çok önemli görevleri olan vücudun her tarafına yayılmış bir organdır(22).

2.2.2 Endotelin Görevleri

- Permeabilite
- Lipid transportu
- Vasküler tonus
- Vasküler yapının sağlanması
- İmmün yanıt
- Tromboz
- Hemostaz
- İnflamasyon

- Anjiogenesis
- Trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu
- Düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu
- Damar duvarında okside LDL birikiminin engellenmesi olarak kabaca fonksiyonları sıralanabilir.

Normal endotelde anti-trombotik, vazodilatatör, anti-inflamatuar faktörler ile protrombotik, vasokonstrüktif, pro-inflamatuar faktörler denge halindedir(23).

Endotel hasarı gerçekleştiğinde, bu durum vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vasokonstrüktif, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuar-proinflamatuar olaylar arasındaki fizyolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu ve vasospasm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve arteroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonun en sık karşımıza çıkan sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır(24).

Endotel disfonksiyonun tanımı; bariyer fonksiyonundaki bozulmanın yanında anti-trombojenik özellikte azalma, vasküler düz kas tonusunda yetersizlik, sentez fonksiyonlarının bozulması, nötrofil ve monositlerin migrasyon ve proliferasyonunda azalma olarak tanımlanabilir(25).

2.2.3 Endotel Tarafından Salgılanan Vaso-aktif Maddeler

Endotel kasıcı ve gevşetici olan birçok madde salgılar. Bu maddelerin uyum içinde salınması damar sağlığının korunmasında önemli rol oynar.(26)

a. Gevşetici Faktörler:

- NO (nitrik oksit)
- PGI₂ (prostosiklin)
- Hiperpolarize edici faktör
- Bradikinin

bunlardan başlıcalarıdır.

b. Kasıcı Faktörler

- Endotelin
- TxA₂ (tromboksan A₂)
- PGH₂ (prostoglandin H₂)
- Anjiotensin II
- Serbest radikaller

kasıcı faktörlerin başlıcalarıdır.

2.2.4. Endotel Fonksiyon Göstergeleri

- ⇒ Plasma ve idrarda nitrik oksit ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti
- ⇒ Nitrik oksite bağlı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi;
 - İnvaziv koroner test
 - İnvaziv ön kol testi (pletismografi metodu)
 - Non-invaziv koroner testi (pozitron emisyon tomografi)
 - Non –invaziv ultrason metodu (FMD Flow Mediated Dilatation)
- ⇒ Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri;
 - Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) (nitrik oksit sentetazın endojen inhibitörü)
 - Endotelin-I (ET-I)
 - von Willebrand faktörü (vWF)
 - Doku tipi plasminojen aktivatörü (t-PA)
 - Plasmonojen aktivatör inhibitörü-I (PAI-1)
- ⇒ Adezyon molekülleri ;
 - Hücreler arası adezyon molekülü-I (ICAM-1)
 - Vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-1)
 - Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
 - E-selektin
 - P-selektin

Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalığı saptamada etkin bir belirteçtir, prognozu tespit eder ve ateroskleroz gelişimi ile yakın ilişki içindedir(27,28). Ateroskleroz arter duvarının kalınlaştığı ve elastikiyetini kaybettiği, durağan bir durumdan çok, yıllar içinde gelişen ve makroskopik olarak normal arterlerden, hasarlı ve rüptüre sklerotik plaklara kadar değişik evrelere sahip bir hastalıktır. Ateroskleroz sırasındaki önemli basamaklar, endotel permeabilitede bozukluk, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, monosit adezyon ve göçü, köpük hücreleri oluşumu, düz kas hücresi göçü, plak oluşumu ve plak rüptürü ile trombüs formasyonu oluşumudur(29).

Endotel disfonksiyonu terimi, endotelin pek çok işlevindeki fonksiyon kaybını belirtmekle birlikte genellikle azalmış gevşeme kapasitesi ve azalmış NO aktivitesini tanımlar. Azalmış NO aktivitesine neden olan en önemli mekanizma artmış superoksit radikali oluşumudur. Superoksit, Nitrik Oksiti yakalar ve peroksinitrit (ONOO) oluşturur. Peroksinitrit stabil bir anyondur ancak nitrat ve yüksek derece reaktif OH⁻ oluşturmak üzere yeniden şekillenebilir(30). Pek çok çalışmada endotel disfonksiyonunun, ateroskleroz ile yakın ilişki içinde olduğu ve superoksit oluşumunun hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ile arttığı saptanmıştır.

Endotel disfonksiyonu hiperkolesterolemisi olan hastalarda aterosklerozun erken gelişim aşamalarında, azalmış ön kol kan akımı değerlendirilerek saptanabilir. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik lezyonların plak formasyonu gibi görünür belirteçleri olmadan da gelişebilir(25).

Mevcut çalışmalar göstermiştir ki SDBY bozulmuş endotel disfonksiyonu ile birlikte gider.

SDBY' li hastalarda endotel disfonksiyonu değerlendirilmesinde ultrasonografi, vasküler hücre belirteçleri ölçümü, damar duvarı hareket dedektörü ve oklüzyon pletismografi kullanılmıştır. Bütün bu çalışmalarda SDBY' de endotel disfonksiyonu gösterilmiştir(25).

SDBY' li hastalarda endotel disfonksiyonu oluşuma mekanizması halen yeterince net değildir, fakat oldukça fazla veri mevcuttur. Örneğin SDBY' de endotelial Nitrik Oksit üretiminin kompetitif bir inhibitörü olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) düzeyi artmıştır. ADMA, arjininin metilasyonu ile oluşan doğal bir üründür. L-arjininin nitrik asit sentetaz tarafından metabolize edilmesinin

yarışmalı inhibitördür. ADMA' nın bir kısmı idrar ile atılırken, çoğunluğu kan damarlarının endotel hücrelerinde ve böbrek tübül hücrelerinde nitrik oksit sentetaz ile ortak eksprese edilen dimetilarjinin, dimetilaminohidrolaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir(31).

Sağlıklı gönüllülerde ADMA'nın brakiyal artere infüzyonu ön kol kan akımını azaltmıştır. Bunun en olası nedeni lokal NO üretimindeki azalmadır(32).

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde L-arjinindeki azalma ile birlikte olan ADMA artışı NO üretimini inhibe edebilmektedir. Plazma ADMA seviyelerinin yükselmesi güçlü bir şekilde aterosklerotik hastalığın şiddeti koreledir. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda plazma ADMA seviyesi sadece aterosklerozun şiddetini göstermez, aynı zamanda kardiovasküler mortalitenin de göstergesidir. Bilim insanları hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda plazma ADMA düzeyinin periton diyalizi tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bunun nedeni olarak da iki farklı tedavi metodundaki diyalitik klirens farkı yada ADMA metabolizması gösterilmiştir(33).

Kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres ve okside LDL artışının da endotelial hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir(18).

2.3.1. Vitamin D Fonksiyonu

Vitamin D mineral metabolizması ve kemik sağlığı için hayati öneme sahiptir. Diğer vitaminlerin aksine ağırlıklı olarak ciltte sentez edilir. Yağda eriyen vitamindir. Aktif olarak etki gösteren 1-25(OH)D3 molekülü olmasına rağmen vitamin D metabolizmasının ve vücut depolarının değerlendirilmesinde plazma 25(OH)D3 düzeyi önemli bir göstergedir(27). Deride yapılan 7(OH) vitamin D, karaciğerde mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle 25(OH) D'ye dönüştürülür. Başlıca proksimal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan 25(OH), 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25 (OH) D3'ye dönüşür. Diğer dokularda da bu sentez işlemi olabilir. Fakat ekstarenal üretim konusunda yeterli bilgi yoktur(27-34-35). Ortaya çıkan 1,25 (OH) D3 (vit D3), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik kemik resorpsiyonunu uyararak kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Vit D2 de benzer bir mekanizmayla sterol ön maddesinden bitkilerden elde

edilir(49). Vit D terimi, kolekalsiferol ve ergokalsiferolün metabolitlerinin her ikisi için ortak kullanılır.

D vitamini barsaklarda kalsiyum bağlayan bir protein olan kalbindin sentezini sağlayarak, geçirgenliğini artırır ve bu iyonun hücre içi organellerde toplanmasını sağlar. Ayrıca D vitamininin barsaklardan fosfor transportunu da arttırdığı bilinmektedir(50). Kemiklerde ise kesin olmamakla birlikte kalsiyum resorpsiyonuna yol açtığı ve kollajen yapımını inhibe ettiği düşünülmektedir(51).

25(OH)D3 eksikliğinin risk faktörleri arasında prematüre doğum, cilt pigmentasyonu, güneş ışığına az temas, obezite, malabsorpsiyon, bakteriyel enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kanser, ileri yaş ve kronik böbrek hastalığı bulunmaktadır(36,37).

25(OH) D3 eksojen veya endojen kaynaklardan total vitamin D alımından etkilenir ve insan vücudundaki vitamin D rezervinin göstergesi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha da vurgulanmaktadır(38). Farklı laboratuvarlarda 25(OH) D3 düzeyleri 20-200 nmol/L(8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. Plazma yarı ömrü 25-30 gündür.

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik bazı çalışmalarda özellikle yaşlı popülasyonda, böbrek fonksiyonları normal olsa bile, vitamin D eksikliği ile karakterize 25(OH) D3 düzeyinin düşüklüğü, plazma PTH, alkalen fosfataz yüksekliği saptanmış ve negatif iskelet dengesi ortaya çıkmıştır(39,40). Vit D eksikliği sekonder hiperparatiroidizme ve eğer tedavi edilmezse kırık riskini arttıran osteoporoza neden olur. Aynı zamanda 1,25 dihidroksivitamin D değeri, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile uyumlu olarak azalır. Çünkü fosfat retansiyonu doğrudan renal 1,25 dihidroksivitamin D sentezini baskılar(52).

Kronik böbrek yetmezliği olup diyalize giren hastalarda 25(OH) D3 düzeyleri normal popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır(41-44).

Son zamanlarda “K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in CKD” kılavuzu vitamin D üzerine odaklanmıştır.

Bu kılavuza göre vitamin D eksikliği 25(OH)D3 düzeylerine göre gruplandırılmıştır.

Vitamin D eksikliği: 25(OH)D3 düzeyleri <15ng/ml (37.5 nmol/L)

Orta dereceli Vit D eksikliği: 25(OH)D3 düzeyleri 5 ng/ml ile 15 ng/ml arası

Şiddetli düzeyde Vit D eksikliği: 25(OH)D3 düzeyleri <5 ng/ml

Vitamin D yetersizliği: 25(OH)D3 düzeyleri 16 ile 30 ng/ml arası.

Vitamin D yeterli: 25(OH)D3 düzeyleri >30 ng/ml(45).

Yapılan çalışmalarda, KRY'li hastalarda 25(OH) D3 düzeyleri 15 ng/mL (37 nmol/L) den daha düşük saptanmıştır ve bu düşük vitamin D değerlerine yüksek seviyede sekonder hiperparatiroidizm eşlik etmektedir(46). PTH (paratiroid hormon) 'nın olumsuz uyarımından kaçınmak içinde 25(OH)D3 düzeyinin yüksek olması gerektiği bildirilmiştir(47).

Vücutta vitamin D (25 OH D3) eksikliği klinikte önemlidir. Vitamin D reseptörleri kardiyak dokuyu da içeren tüm dokularda yaygın bulunur. Dolayısı ile vitamin D kalsiyum ve fosfor dengesine etkisi(kırık, osteoporoz) dışında önemli role sahiptir. Önemli rollerinden biriside kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkileridir. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak vitamin D'nin tanımlanmamış birçok yeni aktivitesi vardır. İmmun fonksiyon, sellüler proliferasyon, nöron koruyucu, kardiyak hipertrofiyi azaltıcı etkileri bunlardan başlıcalarıdır. Ayrıca inflamasyon reaksiyonlarında ve ateroskleroz gelişiminde C-reaktif protein artışı önemlidir. C-reaktif proteinin sentezi TNF- α ve IL-6 ile düzenlenir. Kalsitriol doza bağımlı olarak TNF- α ve IL-6 ın sekresyonunu baskılar (47,48).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kemik hastalığı, kanser, immün bozukluk ve kardiyovasküler mortalite riski normalden daha yüksektir. 1,25(OH)D3 üretimindeki yetmezlik, sıklıkla 25(OH)D3 eksikliği ile birlikte. Bir çok çalışmada vitamin D analoglarının kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Oysa son zamanlarda 25(OH)D3-1,25(OH)D3 kombine yetmezliğinin mortalite ve morbidite

üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu durumu gösteren çalışmalar çok azdır.

2.3.2. Vitamin D ve Böbrek Hastalıkları

Aktif vitamin D metaboliti olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, vitamin D reseptör (VDR) ile etki gösterir. VDR, nükleusta aktivite gösteren reseptör familyasına aittir(54).

Vitamin D' nin çok iyi bilinen endokrin sistemdeki özelliği kalsiyum-fosfor hemeostazını sağlamasıdır ancak geçen son on yılda yapılan çalışmalar vitamin D' nin kalsiyum-fosfor hemeostazının çok ilerisinde farklı sistemler üzerine aktivitelerinin olduğunu göstermiştir. Bu etkileri ise non-kalsemik aktiviteler olarak tanımlanmıştır. Vitamin D' nin non-kalsemik aktiviteleri; renal, kardiyovasküler fonksiyonları ve immün cevap modülasyonu olarak sayılabilir(55-56).

Vitamin D' nin bu geniş etki spektrumunu açıklayacak mekanizma; vitamin D reseptörünün tüm dokularda ekspres olmasına bağlanır.

Vitamin D' nin non-kalsemik aktivitesine örnek olarak Renin-Angiotensin Sistem ve Nükleer Faktör- κB (NF- κB) yolağının regülasyonunu sağlaması sayılabilir. Bu iki yolak da patolojik proseslerin tetik mekanizmaları olarak bilinir(57-58).

Renin-Angiotensin Sistemindeki etkin ürün olan anjiotensin II, kardiyovasküler sistem ve böbrekte fizyolojik ve patolojik fonksiyonların temelini oluşturur.(59-60). Nükleer Faktör- κB ise transkripsiyonda etkin faktördür ve immün sistem cevabının regülasyonunda görev alır.(61) Nükleer Faktör- κB bir çok geni regüle eder. Bunlar inflamasyon, proliferasyon ve fibrozis de etkilidir ki böbrek hastalarında bu fonksiyonlar anahtar role sahiptir(62).

Böbrekler vitamin D metabolizmasında en önemli aktördür. Yalnız $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezinde değil böbrekten filtre edilen $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve vitamin D bağlayıcı protein kompleksini megalin-bağımlı endositoz yaparak vitamin D' nin geri emilmesini sağlar(63).

Renal $1-\alpha$ hidroksilaz aktivitesi erken dönem böbrek hastalığından itibaren azalmaya başlar. Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle serumda fosfor birikimi artar. Bu da $1-\alpha$ hidroksilaz aktivitesini baskılar. Ek olarak renal yetmezliklilerde proteinüriyle birlikte vitamin D bağlayıcı protein- $25(\text{OH})\text{D}_3$ kompleksinin idrarda

kaybı ve megalin bağımlı vitamin D endositozunun azalması nedeniyle renal yetmezlikli hastalarda vitamin D eksikliği bizi şaşırtmamaktadır(64).

Yapılan çalışmalar; vitamin D eksikliğinin kronik renal yetmezliğin ilerlemesiyle korele olduğunu ve vitamin D eksikliğinin, kronik renal yetmezlikte bağımsız bir negatif prediktif faktör olduğunu göstermiştir(65). Böylelikle vitamin D eksikliğinin böbrek hastalığının ilerlemesini arttırıcı etkisinden bahsedilmeye başlanmıştır.

2.3.3. Vitamin D ve Analoglarının Terapötik Faydaları

Böbrek yetmezliklerinde; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düşüklüğü ile birlikte paratiroid hormon(PTH) yükseklikleri sık karşımıza çıkan klinik durumdur. İleri evre böbrek yetmezliklerinde sekonder hiperparatiroidizm önemli bir problem oluşturur. Kronik olarak yüksek PTH değerleri kemik kaybı ve kırıklarına neden olur. Sekonder hiperparatiroidide, PTH'yı baskılamak için $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalsitriol) ve vitamin D analogları kullanılır. Vitamin D analoglarının PTH'yi baskılayıcı aktivitesinin kalsitriol ile benzer olduğu ancak daha az kalsemik etkisinin olduğu tespit edilmiş.

Son zamanlarda yapılan çalışmalardaki kanıtlar göstermiştir ki, böbrek yetmezlikli hastalarda vitamin D' nin etkisi sadece hiperparatiroidiyi kontrol etmek veya kalsiyum-fosfor metabolizmasını düzenlemekten çok daha fazlasıdır. Hem diyaliz tedavisi alan hem de pre-diyaliz KRY hastalarında vitamin D ve analoglarının çok sayıda faydalı etkisi vardır(66-67). Bu etkileri PTH'yı baskılayıcı etkilerinden bağımsızdır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan geniş katımlı bir çalışmada hemodiyaliz hastalarının mortaliteleri araştırılmış, vitamin D veya analogları alan hasta grubunun, almayan gruba kıyasla %20 daha fazla hayatta kalma avantajı tespit edilmiş(68-69).

Bu klinik çalışmalar göstermiştir ki vitamin D tedavisi ölüm riskini ve kardiyovasküler hastalık oranını azaltmıştır. Ölüm riskinin serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerlerinden bağımsız olarak azaltması vitamin D etkisinin PTH ve mineral metabolizmasının da ilerisinde etkisinin olduğunu göstermektedir.

Vitamin D tedavisinin survi uzattığının gösterilmesi, altta yatan mekanizmayı aydınlatmak için ciddi araştırmalara konu olmuştur ve çalışmalar halen devam etmektedir. Bulgular vitamin D'nin pleotropik etkisinin varlığını göstermekte ve çok sayıda organ ve sistem üzerine etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Böbrek, kalp, vasküler sistem ve immün sistem bunların başındadır.

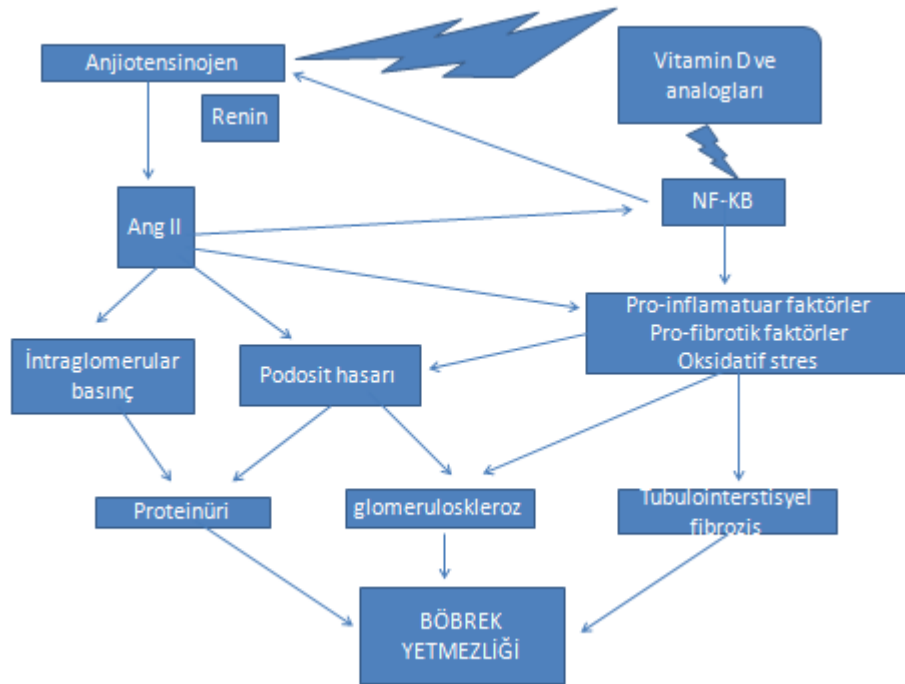
2.3.4. Vitamin D Analoglarının Böbrek Koruyucu Etkisi

VDR (Vitamin D Reseptör) en çok böbrekte eksprese olduğundan vitamin D tedavisinde hedef organın böbrek olduğu düşünülebilir. Son zamanlarda yapılan bir çok deneysel çalışmada vitamin D analoglarının renal hasarlanmada böbrek koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş. Bunu da böbrek hastalığının progresyonunda rol alan mekanizmaları inhibe etmesiyle açıklanmıştır. Bu mekanizmalar içinde renal fibrozisin, inflamasyonun ve proteinürinin gelişimini inhibe etmesi sayılabilir.

Renal fonksiyon bozukluğuyla güçlü korelasyonu olan ve kronik böbrek yetmezliğinin en temel özelliğinden olan interstisyel fibrozisin yapılan hayvan deneylerinde vitamin D kullanılarak azaltıldığı gösterilmiştir(70).

2.3.5. Vitamin D'nin Böbrek Koruyucu Etkisinin Mekanizması

Yakın zamanda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, renal hasarın ve yetmezliğin ilerlemesinde kilit role sahip yolların lokal Renin-Anjiotensin Sistemi ve Nükleer Faktör- κ B olduğu görülmüştür. Böbrek yetmezliğinin en temel özelliklerinden olan proteinüri, glomeruloskleroz ve tubulointerstisyel nefritin oluşmasında ve ilerlemesinde bu iki yolağın büyük etkisi vardır.



Renin-Anjiotensin Sistemi ve Nükleer Faktör- κ B aktivasyonu renal hasarlanmaya neden olan en önemli iki yoldur. Bu yollar pro-fibrotik ve proinflamatuvar faktörlerin üretimine, oksidatif strese artma ve podositlerde hasara neden olur. Anjiotensin II glomerüllere etki ederek proteinüriye neden olur ayrıca anjiotensin II, Nükleer Faktör- κ B' yi aktive eder. Aktive olmuş Nükleer Faktör- κ B' de anjiotensinojen üretimini uyarak bir kısır döngü meydana getirir.

Vitamin D ve analogları renin ekspresyonunu inhibe eder ve Nükleer Faktör- κ B' yi suprese ederek etkisini gösterir. Nükleer Faktör- κ B'nin baskılanması anjiotensinojen üretiminde azalmaya neden olarak bu kısır döngünün kırılmasına neden olur(71).

2.3.6. Vitamin D'nin Pleotropik Etkisi

1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) ve vitamin D reseptörü nükleusta birleşerek hedef genlerde bulunan promotor bölgelerin uyarılması veya baskılanmasına neden olur. Şu ana kadar tespit edilebilen bu hedef genlerin heterojen bir grup olduğu ve 1,25(OH)₂D₃'ün değişik biyolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar vitamin D reseptörlerinin sadece kemik, böbrek, bağırsakla sınırlı olmayıp, immün sistemde (T ve B hücreler, makrofaj, monosit), üreme sisteminde (uterus, testis, over, prostat, plasenta, meme dokusu), endokrin sistemde (pankreas, hipofiz, tiroid, adrenal korteks,) lokomotor sistemde, (düz-iskelet ve kalp kasında) beyin, deri ve karaciğerde de bulunduğu gösterilmiştir.

Neredeyse tüm hücrelerde vitamin D reseptörü bulunmasının yanında farklı hücre tiplerinin (örneğin keratonosit, monosit, kemik, plasenta gibi) 25(OH)vit D₃'ü CYP27B1 ile kodlanan 25(OH)D₃-1 α hidroksilaz ile 1,25(OH)₂D₃'e metabolize edebildikleri görülmüş.

Hem CYP27B1'in hem de vitamin D reseptörünün birlikte bir çok dokuda bulunması 1,25(OH)₂D₃'ün parakrin ve otokrin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

1,25(OH)₂D₃'ün hücrelerdeki farklılaşmayı indüklediği, normal ve malign hücrelerde proliferasyonu inhibe ettiğinin gösterilmesi parakrin-otokrin pleotropik etkileri arasında sayılabilir ayrıca vitamin D eksikliğinin neredeyse tüm hastalıklarda artmış riskle birlikte olduğunun gösterilmesi (örneğin kanser, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar) vitamin D'nin pleotropik hormon olarak tanımlanabileceğini düşündürür. Bu yeni keşfedilen özellikler nedeniyle 1,25(OH)₂D₃ tedavisi sadece kemik metabolizması bozukluklarında değil de daha geniş bir pencerede immün modulator (örneğin otoimmün hastalıklarda ve nakil organ rejeksiyonlarının önlenmesinde), hücre proliferasyonunun baskılanmasında ve hücre farklılaşmasında (kanser tedavisinde) kullanılabileceği fikrini doğurmuştur(72).

2.3.7 Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Vitamin D Kullanımı

Vitamin D eksikliği böbrek yetmezliğinin ilk evrelerinden itibaren görülen bir bozukluktur. Günümüzde vitamin D ve VDR_a(Vitamin D Reseptör Agonisti) tedavisinin PTH değerlerine göre belirlenmesi önerilir. K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ve KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzları, günümüz bilgileri ışığında vitamin D eksikliği olan tüm hastaların vitamin D (ergokalsiferol veya kolekalsiferol) ile tedavi edilmesini öneriyor. PTH yüksekliği olan vakalarda ise VDR agonistleri ile tedavinin daha iyi bir seçenek olduğu düşünülüyor(73).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 01.07.2011 tarih ve 10 sayılı kararı ile uygun bulunmuş ve her katılımcıya sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya en az 6 aydır hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi altındaki son dönem böbrek yetmezliği olan , 16'sı kadın, 13'ü erkek 29 hasta (yaş ortalaması $45,8 \pm 11,7$ yıl, yaş aralığı 18-64) ve 9'u kadın, 11'i erkek olmak üzere toplam 20 sağlıklı kişi kontrol gurubu (yaş ortalaması $39,9 \pm 7,1$ yıl, yaş aralığı 28-56) olarak alındı.

SDBY'nin sebepleri ; 16 hastada hipertansif nefroskleroz (%52,2) , 2 hastada kronik glomerulonefrit (%6,9) , 4 polikistik böbrek hastalığı (%13,8) , 3 hasta obstrüktif üropatiye bağlı (%10,3) ve 4 hastanın ise nedeni bilinmiyordu (%13,8). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların 16'sı hemodiyaliz, 13'ü periton diyalizi tedavisi alıyordu. Bazal Kt/V değerleri son 6 ayın ortalamasında hemodiyaliz için 1.2, periton diyalizi için 2.1'den daha küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Diğer yandan kontrol grubuna yaş ve cinsiyeti hasta grubuna uyumlu 20 sağlıklı birey alındı. Bu gruptakilerde böbrek hastalığı, böbrek hastalığı yapabilecek risk, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık veya diğer sistemik hastalık öyküsü yoktu ve herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı medikal öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez otomatik kalibre edilen baskül ile VA (Vücut Ağırlığı) ölçüldü. Bireylerin VKİ (Vücut Kitle İndeksi)' leri (VA/Boy^2) hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik renal yetmezlik etiyojileri, kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Bireylerden yaklaşık 10 ml venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden biyokimya laboratuvarında BUN kinetik UV, kreatinin Jaffe (kinetik kolorimetrik), albumin immünoturbidimetrik, kalsiyum, fosfor kolorimetrik endpoint (BUN,kreatinin, kalsiyum,fosfor,albumin Roche Modular P Hitachi cihazında), PTH (Paratiroid hormon) solid faz two site (sekansiyel kemolimunesans enzim immunassay) yöntemiyle Siemens İmmulite

2000 cihazında çalışıldı. 25 Hidroksi vitamin D Farmakoloji Laboratuvarında IDS (immunodiagnostic systems) 25-hidroksi vitamin D EIA (enzim immunoassay) kiti ile Biotec marka cihazda çalışıldı.

3.1.Çalışmadan Dışlanım Kriterleri

- 1) Diyabetes mellitusu olan hastalar
- 2) Amiloidozu olan hastalar
- 3) Bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi yapısal kalp hastalığı olanlar
- 4) Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyon değerinin %50'nin altında olanlar
- 5) ACE inhibitörü antihipertansif ilaç kullanan hastalar
- 6) Statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalar
- 7) Diğer antioksidan ajan kullananlar

3.2.Çalışmadan Çıkarılma Nedenleri

- 1) Çalışma sırasında kolekalsiferol ile ilişkilendirilebilecek yan etki gözlenmesi
- 2) Hastanın çalışmadan çıkarılma isteği

Hemodiyalize giren hastalar haftada 3 gün, 4-5 saat diyalize alınıyordu. Diyalizde tek kullanımlık düşük akım sentetik membranlar kullanıldı ve volümetrik diyaliz makinası 35 mEq/lit konsantrasyonlu bikarbonat, 138-142 mEq/lit sodyum, 1.25 mmol/lit kalsiyum, 2.0 mEq/lit potasyum 1,5 mEq/lit magnezyumlu idi. Banyo sıcaklığı 35-36 °C idi. Makineler, diyaliz sırasında sürekli ultrafiltrasyon ile total interdiyalitik kiloya ulaşmaya programlandı. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapan hastalarda değişim sıvılarındaki konsantrasyonlarında hiçbir değişiklik yapılmadı. Peritonit olan hastalar, peritonite bağlı inflamasyon belirteçlerini etkilenebileceğinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların kardiyak durumları klinik semptomlar, EKG, problemi olanlar için iki boyutlu doppler EKO ile değerlendirildi. Aktif koroner kalp hastalığı, sistolik disfonksiyon (EF %50'in altı) ve sol ventrikül hipertrofisi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbiri endotel fonksiyonunu etkileyecek gruptan antihipertansif ve/veya antioksidan kullanmıyordu.

Çalışma öncesinde fizik muayene, PA akciğer grafisi ve diğer laboratuvar bulgularına bakılarak hastaların optimum kuru ağırlığı sağlandı. Hastalara agresif ultrafiltrasyon yapılmadı. Hastaların hepsine yapılacak testler 1 saatlik istirahat sonrası supin pozisyonda 3-5 dakika bekletildikten sonra yapıldı.

Tablo 1’de demografik ve klinik karakteristikleri özetlenmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği ve sağlıklı kontrol grubunun basal 25(OH) vitamin D düzeyleri çalışıldı. Basal değeri 30 nm/L (12.5 ng/ml)’ den düşük olan hem sağlıklı kontrol grubuna hem de renal yetmezliği olan gruba 50.000 Ü/hafta kolekalsiferol 8 hafta boyunca verildi. Bu dönemde hiperkalsemi riskine karşı hastalardan aylık kalsiyum değerleri kontrol edildi. Kolekalsiferol replasmanı öncesindeki diyaliz seansları, peritoneal değişim sıvı konsantrasyonlarında ve kolekalsiferol replasmanı sonrasındaki diyaliz seanslarında, diyaliz modalitesi veya diğer medikasyonlarda hiçbir vakada değişikliğe gidilmedi.

3.3.Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Hastalardan Çalışılan Parametreler

-25(OH) Vit D

-Tam kan sayımı

-Tam biyokimya incelemesi(Total protein, albumin, lipid profili, Na, K, BUN, Kr, ALT, AST, ALP, GGT, Glu, Kalsiyum, Fosfor)

-CRP

- Sedim

-Elektrokardiyografi

-Ortalama arter basıncının ölçülesi

-Akım aralıcılıklı ve Nitrogliserin aracılıklı brakial arterden iç lümen çapının ölçülmesi ve akım ölçülmesi

3.4.Endotel Fonksiyonunu Değerlendirmek İçin Ultrasonografi Protokolü

Olgular supin pozisyonda, kol dışı doğru uzatılmış olarak, brakial arter longitudinal planda antekubital fossadan görüntülendi. Teknisyen 2D gray skalada bazal görüntüyü kayıt etti, genellikle VHS videoteyp ve digital software kullanıldı.

Doppler kan akımı hızı orta arter volümünden hesaplandı. Sonra en az sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine olacak şekilde tansiyon aletinin manşonu şişirilerek arterial akım 5 dakika durduruldu, sonra manşonun indirilmesi ile brakial arterdeki shear stres ve dilatasyon

sonucunda reaktif hiperemi oluşturuldu. Hiperemik cevabı değerlendirmek için manşon dilatasyonundan 15 saniye içinde orta arter doppler akımı tekrar ölçüldü. Damarlarda maksimum dilatasyon genellikle manşon gevşemesinden 1-2 dakika sonra oluşur. USG görüntüleme manşon dilatasyonundan yaklaşık 5 dakika sonra kaydedildi. Nitrogliserin sıklıkla hiperemik fazdan sonra endotel bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için verilir. Nitrogliserin sublingual(0,4mgr) veya sprey olarak reaktif hipereminin en az 10 dakika sonrasında uygulanır. Nitrogliserine bağlı maksimum vazodilatasyon uygulamadan 3-4 dakika sonra oluşur ve bu sırada genellikle kaydedilir. Bu teknik relatif olarak zor bir tekniktir ve Amerikan Kardiyoloji Kolejinin rapor ettiği potansiyel düşmeler olabilmektedir.

-Protokol

1. Antekübital bölgede bazal doppler kan akım hızı orta arter volümünden hesaplandı.
2. Sistolik kan basıncı üzerine 50 mmHg çıkıldı, 5 dakika beklendi, manşon indirildi, 15 saniye içinde ölçüm yapıldı. USG kaydı manşon dilatasyonundan 5 dakika sonra kaydedildi.
3. Manşonun indirimesinden en az 10 dakika sonra, son ölçümden 5 dakika sonra Nitrogliserin uygulandı. Maksimum etki 5 dakika sonra görülür ve bu sırada görüntü kaydedildi(53).

Brakial arterden ölçümler yukarıda anlatıldığı gibi yapıldıktan sonra kayıtlar tutuldu. İstirahat halindeki ölçümlerde arter çapı, bazal çap(BÇ) ve arterial akım, bazal akım(BA) olarak, ilaç kullanılmadan verilen shear stres (kan basıncının ölçülen

sistolik kan basıncının 50mmHg üzerine çıkılarak tansiyon aletinin manşonunun 5 dakika şiş olarak tutulması ve gevşetilmesinden)’den hemen sonra (ilk 15 saniye içinde) ölçülen arteriel akım (Hiperemik dönem-Endotel bağımlı dilatasyon) (*FMD-Flow Mediated Dilatasyon*), nitrogliserin (Endotelden bağımsız dilatasyon) uygulanmasından 5 dakika sonraki , arteriyel çap (*NID-Nitrogliserin Induced Dilatation*, Nitrogliserin Sonrası Dilatasyon) olarak kaydedildi. Ölçümlerdeki delta değeri, bazal olarak ölçülen değerler ile stres sonrası ve nitrogliserin sonrasında ölçülen değerlere göre % değişim olarak hesaplandı (%Δ).

$$\% \Delta FMD = \frac{\text{FMD sonrasındaki çap} - \text{Bazal pozisyondaki çap (BÇ)}}{\text{Bazal pozisyondaki çap}} \times 100$$

$$\% \Delta NID = \frac{\text{NG sonrasındaki çap} - \text{bazal pozisyondaki çap(BÇ)}}{\text{Bazal pozisyondaki çap}} \times 100$$

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS for Windows 15.0 ve Sigmatat 3.5 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk’s testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik testlerden yararlanıldı. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi (independent samples t test) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde non-parametrik testlerden yararlanıldı. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır. Verileri ortalama \pm SD olarak özetlenmiştir, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında tedavi gören 29 SDBY hastası, hasta grubu olarak alındı. Her hangi bir nedenle hastanemiz nefroloji ve genel dahiliye polikliniğine başvuran bilinen veya tespit edilmiş kronik hastalığı olmayan 20 kişi de kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması $45,8 \pm 11,7$, kontrol grubunun $39,9 \pm 7,1$ idi.

Hasta grubundan çalışmaya dahil edilen 29 hasta, en az 6 ay hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alıyorlardır. Bu hastaların 16' sı hemodiyaliz (%55,2), 13' ü periton diyalizi tedavisi alıyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. ($p > 0,05$)

Hasta grubuyla kontrol grubu yaş açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu $39,9 \pm 7,1$, hasta grubu ise $45,8 \pm 11,7$ olarak tespit edildi. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubuyla kontrol grubu boy açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubuyla kontrol grubu kilo açısından değerlendirildiğinde hasta grubunun kilosu $66,3 \pm 12$ kg, kontrol grubunun ise $74,7 \pm 8,2$ kg olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,01$). Kontrol grubunun kilosu daha fazlaydı ancak vücut kitle indeksi (VKİ) olarak her iki grup değerlendirildiğinde her iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

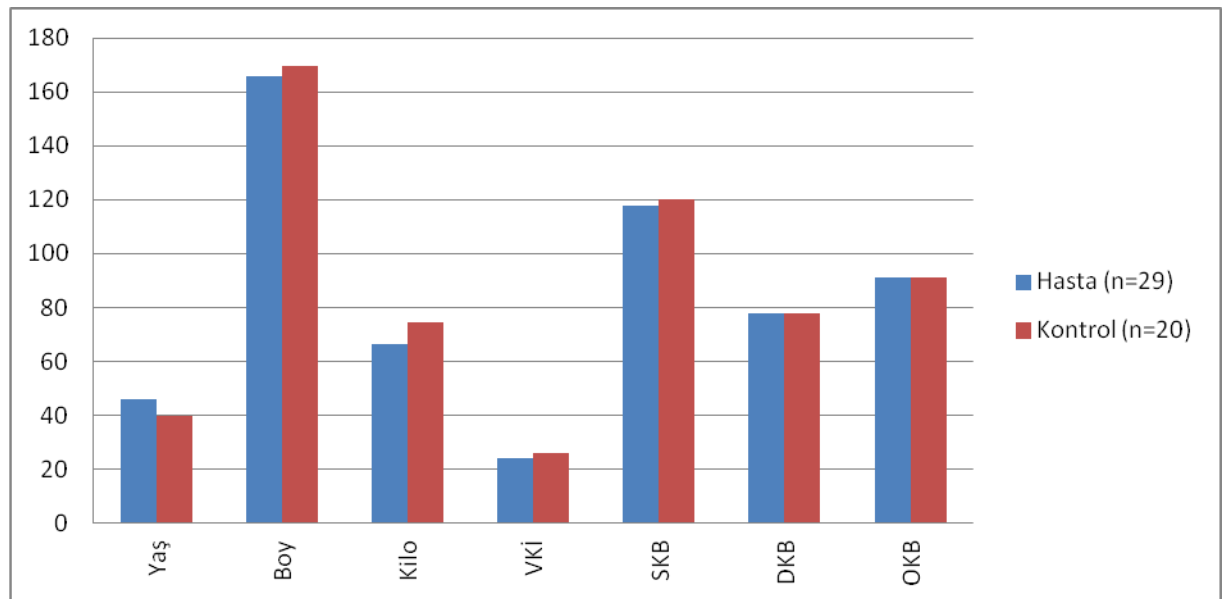
Hasta ve kontrol grubu Sistolik Kan Basıncı (SKB), Diastolik Kan Basıncı (DKB) ve Ortalama Kan Basıncı (OKB) değerleri için kendi aralarında değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p > 0,05$)

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri tablo 4.1 de gösterildi.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=29)	Kontrol (n=20)	
Yaş	45,8±11,7	39,9±7,1	AD
Boy	165,7 ±7,8	169,7±6,9	AD
Kilo	66,3±12,1	74,7±8,2	p<0,05
VKİ	24±3,9	26±3,3	AD
SKB	118±17	120±11	AD
DKB	78±12	78±9	AD
OKB	91±13	91±9	AD

AD:Anlamli Değil



Şekil 1:Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Hastalar ile kontrol grubu arasında ilaç kullanımları kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine etkili ve diğer ilaç kullanımı olarak ayrıldığın da; kontrol grubunda herhangi bir ilaç kullanımı yokken hasta grubundan sadece 2 hasta kalsiyum fosfor metabolizması üzerine etkili ilaç kullanmıyor. 5 hasta aktif D vitamini, 22 hasta ise kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcısı kullanıyordu. Hasta ve kontrol grubunun ilaç kullanımları Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2 Hasta ve Kontrol grubunun ilaç kullanımları

İlaç kullanımları	Hasta (n=29)	Kontrol (n=20)
İlaç kullanımı olmayan	2 (%6,9)	20 (%100)
Aktif D vitamini	5 (%17,2)	0 (%0)
Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı	22 (%75,9)	0 (%0)
Toplam	29 (%100)	20 (%100)

Hasta ve kontrol grubuna tam kan sayımı yapıldığında, hasta ve kontrol grubu arasında hemoglobin, hematokrit ve beyaz küre değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmişken ($p<0,05$), trombosit sayımı açısından fark yoktu. ($p>0,05$) Kontrol grubunun hemoglobin ve hematokrit değerleri yüksek iken beyaz küre değerleri ise hasta grubunda daha yüksekti.

Hasta ve kontrol grubunun kan biyokimyası değerlendirildiğinde sodyum, Glukoz değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$) potasyum, kan üre azotu, kreatinin, total protein, albumin değerleri arasında anlamlı fark vardı. ($p<0,05$) Potasyum, kan üre azotu ve kreatinin değerleri hasta grubunda yüksek iken total protein ve albumin değerleri kontrol grubunda yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubunun lipid profilleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında trigliserid değerleri dışında anlamlı bir fark bulunmadı. Trigliserid değerleri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

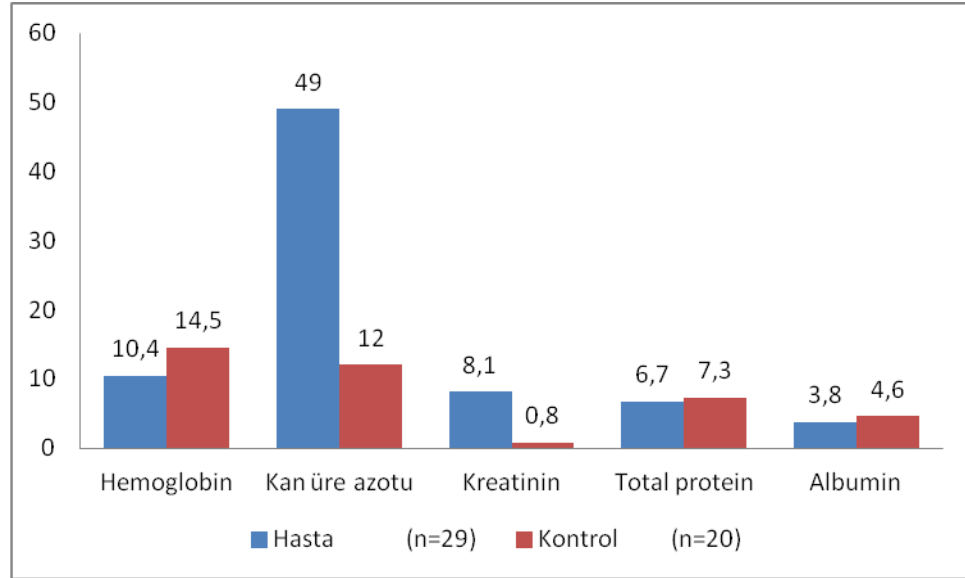
Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı, kan biyokimyası ve lipid profili Tablo 4.3 de gösterildi.

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

	Hasta (n=29)	Kontrol (n=20)	P değeri
Hemoglobin	10,4 ± 1,8 gr/dl	14,5±1,5 gr/dl	p<0,05
Beyaz küre	8,1 ± 3,0 10 ³ /µl	6,7±1,5 10 ³ /µl	p<0,05
Trombosit	240 ± 114 10 ³ /µl	261±68 10 ³ /µl	AD
Hematokrit	30,4 ± 5,6 %	40,6±4,1 %	p<0,05
Sodyum	140 ± 4 mEq/L	141±2 mEq/L	AD
Potasyum	5,1±0,6 mEq/L	4,5±0,3 mEq/L	p<0,05
Glukoz	94±20 mg/dl	88±10 mg/dl	AD
Kan üre azotu	49±13 mg/dl	12±2 mg/dl	p<0,05
Kreatinin	8,1±2,7 mg/dl	0,8±0,1 mg/dl	p<0,05
Total protein	6,7±0,7gr/dl	7,3±0,3 gr/dl	p<0,05
Albumin	3,8±,4,0 gr/dl	4,6±0,2 gr/dl	p<0,05
Trigliserid	158±82 mg/dl	112±44 mg/dl	p<0,05
LDL	134±47 mg/dl	117±35 mg/dl	AD
HDL	46±13 mg/dl	50±10 mg/dl	AD
Total kolesterol	191±63 mg/dl	181±35 mg/dl	AD

LDL: Low Dansity Lipoprotein, HDL:High Dansity Lipoprotein

- Klinik anlamlı değil (normal aralıklarda)



Şekil 2:Hasta ve kontrol grubu arasındaki laboratuvar değerleri

Hasta ve kontrol grubu aralarında değerlendirildiğinde her iki grup arasında 25 (OH) vit D düzeyleri arasında fark bulunmadı ancak kontrol grubunun 25 (OH) vit D düzeyleri daha yüksekti.

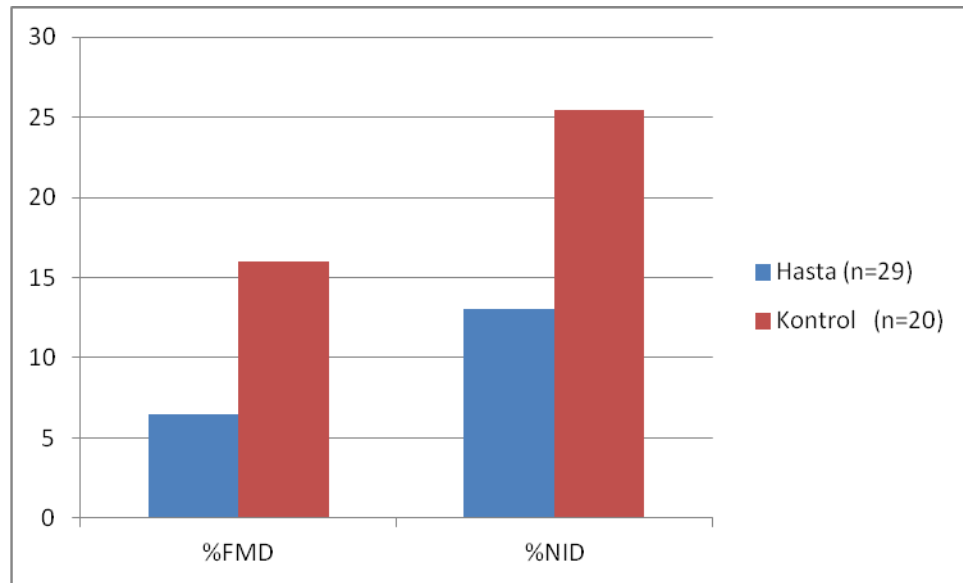
Hasta ve kontrol grubu arasında parathormon seviyelerine bakıldığında, hasta grubunda parathormon değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. ($p < 0,05$)

Hasta ve kontrol grubunun CRP ve sedimantasyon değerleri kıyaslandığında hem sedimantasyon ve hem CRP değerlerinin hasta grubunda yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p < 0,05$)

Hasta ve kontrol grubunun FMD (*Flow Mediated Dilatation*) yapılmadan önce bakılan Basal Çaplar (BÇ) değerlendirildiğinde her iki grubun basal brakial arter çapları arasında anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$) Hastalara ve kontrol grubuna FMD protokolüne uygun endotel stres verildiğinde ölçülen FMD değerleri incelendiğinde her iki grupta da dilatasyon olduğu görüldü ancak bu dilatasyonun ölçülen milimetrik değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$)

Hasta ve kontrol grubunun endotel fonksiyonundan bağımsız olarak oluşan nitrogliserin sonrası dilatasyonlara baktığımızda NID (*Nitrogliserin Induced Dilatation*) her iki grubunda nitrogliserine cevap verdiği görüldü. Tespit edilen dilatasyon değeri (milimetre olarak) kontrol grubunda daha fazlaydı ve hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p < 0,05$)

Hasta ve kontrol grubunun yapılan FMD sonrası dilatasyonları % olarak karşılaştırıldığında her iki grupta da dilatasyonların olduğu ancak kontrol grubundaki % dilatasyonun hasta grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Aynı şekilde NID sonrası dilatasyon % olarak kıyaslandığında hasta ve kontrol grubunda dilatasyon olduğu görüldü ancak kontrol grubundaki % dilatasyon hasta grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).



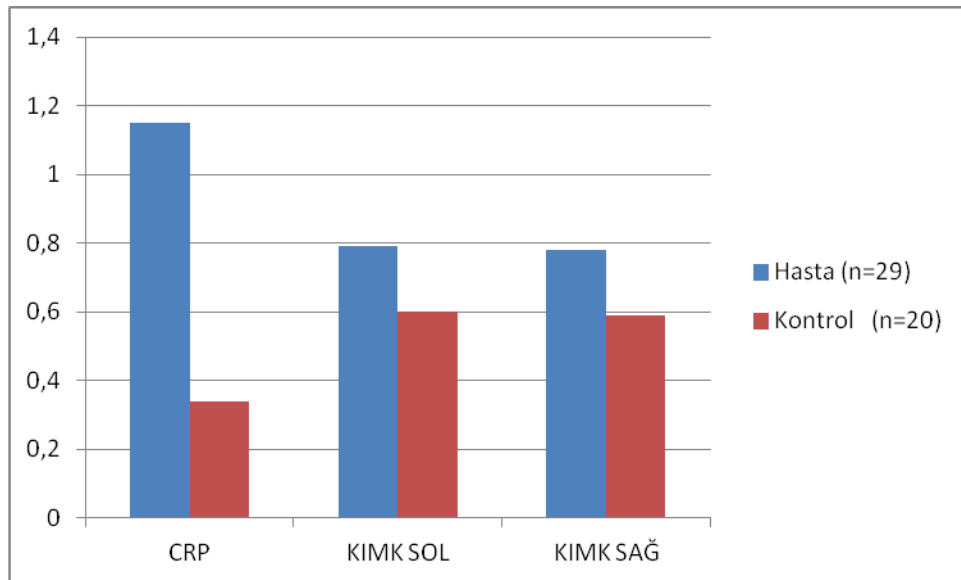
Şekil 3: Hasta ve kontrol grubu arasında %FMD ve %NID değerleri

Hasta ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlığı (KIMK) sağ ve soldan ölçüldü. Her iki ölçümde de hasta grubunun karotis intima media kalınlıkları kontrol grubundan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,05$).

Tablo 4.4 Hasta ve kontrol gruplarında inflamasyon ve endotel fonksiyonları

	Hasta (n=29)	Kontrol (n=20)	
25 (OH) vit D	30±13,4 nmol/L	34,26±8,7 nmol/L	AD
Parathormon	173(13,10-1198)* pg/ml	63,6 (29-112)* pg/ml	p<0,05
CRP	1,15±1,04 mg/dl	0,34±0,12 mg/dl	p<0,05
Sedimantasyon	46,8±27,8 mm/saat	5,8±5,15 mm/saat	p<0,05
BÇ	3,62±0,49 mm	3,43±0,49 mm	AD
FMD	3,84±0,50 mm	3,96±0,54 mm	AD
NID	3,93±0,46mm	4,27±0,61	p<0,05
KIMK sol	0,79±0,15 mm	0,60±0,09	p<0,05
KIMK sağ	0,78±0,14 mm	0,59±0,09	p<0,05
ΔFMD%	6,46±5,49	15,99±8,19	p<0,05
Δ NID%	13,02±6,15	25,48±12,98	p<0,05

* Medyan (min-max)



Şekil 4: Hasta ve kontrol grubu arasında CRP ve KIMK sağ/sol değerleri

Vitamin D düzeyi 30nmol/L'den düşük ve yüksek olmak üzere hasta ve kontrol grubu ayrıldığında vitamin D düzeyi düşük 17 hasta ve 8 kontrol, vitamin D düzeyi normal olan ise 12 hasta ve 12 kontrol olduğu görüldü.

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta (SDBY) grubunda tespit edilen D vitamini düşüklüğünün daha derin olduğu görüldü ve iki grup arasındaki D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$)

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu birbirleriyle kıyaslandığında vitamin D düzeyi düşük kontrol grubunun hasta grubundan hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$)

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL' içeren lipid profiliyle kıyaslandığında her iki grupta da anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$)

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu aralarında sedimantasyon ve CRP düzeyleri üzerinden değerlendirildiğinde her iki parametre açısından da kontrol grubunun daha yüksek düzeylere sahip olduğu görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu aralarında kalsiyum ve fosfor değerleri açısından değerlendirildiğinde kalsiyum açısından her iki grup açısından anlamlı fark yokken fosfor düzeyleri anlamlı olarak hasta grubunda daha yüksekti ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubunun parathormon değerleri incelendiğinde hasta grubunun parathormon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi düşük, hasta ve kontrol grubunun bilateral karotis intima media kalınlıkları (KIMK) değerlendirildiğinde hasta grubunun karotis intima media kalınlığının bilateral kontrol grubundan fazla olduğu ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi düşük, hasta ve kontrol grubu FMD protokülü sonrası ölçülen dilatasyonların yüzde (%) olarak değerlendirildiğinde hem kontrol hemde hasta grubunda yüzde dilatasyon olduğu ancak kontrol grubunun yüzde dilatasyonunun hasta grubundan anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ($p<0,001$).

Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu nitrogliserin sonrası yüzde (%) dilatasyonları (NID %) açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubunda dilatasyonun olduğu ancak kontrol değerlerinin hasta grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi 30 nmol/L den yüksek olan hastalar çalışmanın daha anlaşılır olması için vitamin D düzeyi normal olanlar olarak nitelendirildi.

Vitamin D düzeyi normal olan kontrol ve hasta grubunun vit D düzeyleri kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Vitamin D düzeyi normal olan hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunun hemoglobin değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi normal olan hasta ve kontrol grubunda trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Vitamin D düzeyi normal hasta ve kontrol grubunun CRP, sedimantasyon değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken sedimantasyon değerleri hasta grubunda daha yüksekti ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı.

Vitamin D düzeyi normal olan hasta ve kontrol grubunun kalsiyum ,fosfor ve parathormon düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklılık gösterdiği görüldü. Hasta grubunun fosfor ve parathormon düzeyleri anlamlı olarak yüksekken ($p<0,05$), kontrol grubunda kalsiyum değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi normal olan hasta ve kontrol grubunun bilateral karotis intima media kalınlıklarına (KIMK) bakıldığında hasta grubunun bilateral intima media kalınlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).

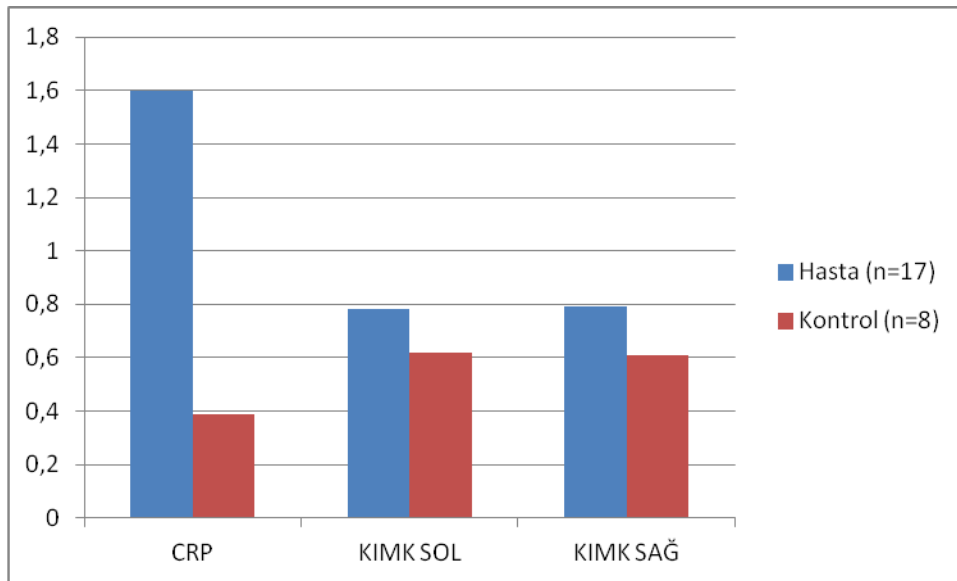
Vitamin D düzeyi normal olan hasta ve kontrol grubu FMD% dilatasyonları açısından değerlendirildiğinde her iki grupta dilatasyonun olduğu ancak kontrol grubunun yüzde (%) dilatasyonunun hasta grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Vitamin D düzeyi normal olan hasta ve kontrol grubu NID % dilatasyonları açısından değerlendirildiğinde her iki grupta dilatasyonun olduğu ancak kontrol grubunun yüzde (%) dilatasyonunun hasta grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

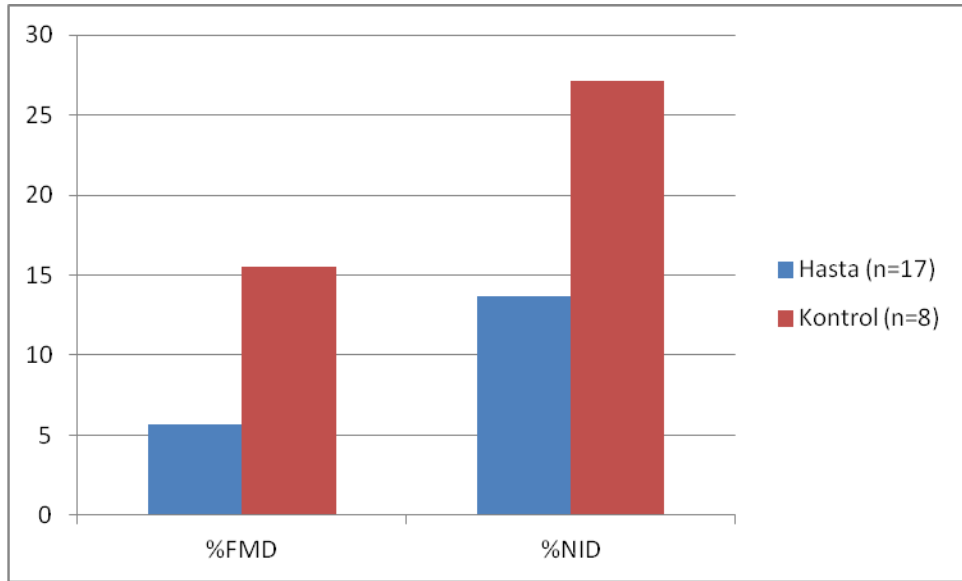
Tablo 4.5. Vit D düzeylerine göre hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar ,karotis intima media ve endotel fonksiyonları

	25 (OH) vitamin D düzeyi DÜŞÜK			25 (OH) vitamin D düzeyi NORMAL		
	Hasta (n=17)	Kontrol (n=8)	P	Hasta (n=12)	Kontrol (n=12)	P
25(OH) vit D	20,3±4,9	26,5±3,1	<0,05	43,7±8,26	39,4±7,2	AD
Hemoglobin	10,2±1,9	14,3±1,6	<0,01	10,7± 1,8	14,64±1,5	<0,05
Trigliserid	159,9±94,0	118,2±35,7	AD	156,1±64,8	108,6±49,4	AD
Total kolesterol	193,7±59,1	199,6±33,9	AD	187,6±71,6	169,2±31,2	AD
HDL	44,5±12,3	50,37±6,2	AD	47,2±13,3	50,4±11,6	AD
LDL	136,9±44,5	134,9±32,5	AD	128,8±52,2	105,1±32,4	AD
CRP	1,6±1,5	0,39±0,2	<0,05	0,58±0,59	0,32±0,1	AD
Sedimentasyon	54±28	8±6	<0,001	36,7±24,7	4,17±4,17	<0,05
Fosfor	5,3±1,2	3,4±0,2	<0,05	5,01±1,18	3,48±0,42	<0,05
Kalsiyum	9,0±0,8	9,3±0,4	AD	8,53±0,85	9,26±0,17	<0,05
Parathormon	357,07 (29,4-1198)*	64,48 (38,6-90,6)*		249,5±243,4	64,3±25,01	<0,05
KIMK sol	0,78±0,15	0,62±0,07	<0,05	0,79±0,16	0,58±0,10	<0,05
KIMK sağ	0,79±0,15	0,61±0,08	<0,010	0,77±0,14	0,58±0,10	<0,05
ΔFMD%	5,68±4,99	15,5±4,87	<0,001	7,55±6,20	16,29±10,02	<0,05
ΔNID%	13,69±5,40	27,13±10,85	<0,05	12,09±7,23	24,38±14,59	<0,05

*Medyan: (min-max)



Şekil 5. Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubu arası CRP ve KIMK sağ/sol değerleri



Şekil 6. Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubunda %FMD ve %NID değerleri

Vitamin D düzeyi düşük olan hasta grubuna vitamin D replasmanı sonrası değerlendirilen hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Vitamin D düzeyi düşük hasta grubuna replasman sonrası sedimantasyon ,CRP değerleri kıyaslandığında tedavi sonrası sedimantasyon ,CRP değerlerinin azaldığı ve bu azalmanın anlamlı olduğu görüldü.

Vitamin D düzeyi düşük hasta grubunun replasman sonrası ALP, fosfor, kalsiyum ve parathormon değerleri incelendiğinde ALP, fosfor ve parathormon değerlerinin anlamlı olarak azaldığı ancak kalsiyum seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığı görüldü.

Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replaman sonrası karotis intima media kalınlıkları incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası bilateral olarak intima media kalınlıklarında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman sonrası ölçülen FMD% değerleri, tedavi öncesi değerleriyle kıyaslandığında FMD% dilatasyonun anlamlı olarak arttığı görüldü ancak NID% değerlerinin ise replasman öncesi ve sonrasında anlamlı olarak değişmediği görüldü.

Tablo 4.6. 25(OH) vit D seviyesi düşük SDBY'li hastaların vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Hemoglobin	10,2±1,9	10,2±1,5	AD
CRP	1,55±1,46	1,15±1,04	<0,01
Sedimantasyon	54±28	45±23	<0,01
ALP	302±176	254±156	<0,001
Fosfor	5,28±1,24	5,04±1,07	<0,05
Kalsiyum	8,96±0,82	8,90±0,66	AD
Parathormon	357,07 (29,4-1198)*	303,47 (22-970)*	<0,05
KIMK sol	0,78±0,15	0,78±0,15	AD
KIMK sağ	0,78±,14	0,77±0,14	AD
ΔFMD %	5,68±4,99	11,28±5,91	<0,001
ΔNID %	13,69±5,40	14,99±5,93	AD
Total kolesterol	193,7±14,35	178,05±42,69	<0,05
LDL	136,9±44,46	133,4±32,9	AD
HDL	44,5±12,33	44,59±11,5	AD
Trigliserid	159,9±94	150,3±59,1	AD

Medyan (min-max)

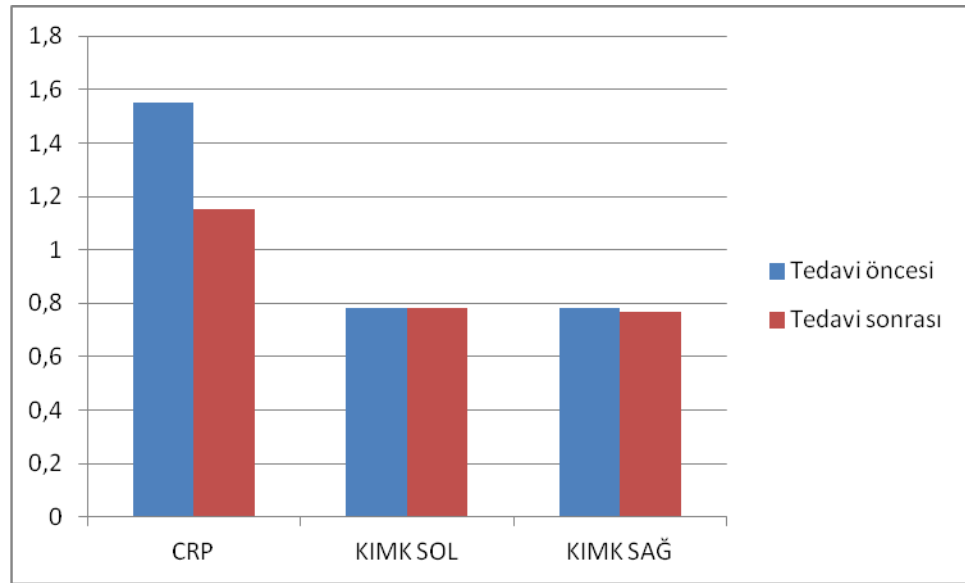
Vitamin D düzeyi düşük olan kontrol grubuna vitamin D replasmanı sonrası değerlendirilen hemoglobin, sedimantasyon, CRP, ALP, fosfor, kalsiyum, değerleri arasında tedavi öncesiyle sonrası arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Vitamin D düzeyi düşük olan kontrol grubuna replasman sonrası parathormon düzeylerinde sayısal olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmesine rağmen parathormon değerleri normal aralıkta olduğundan klinik olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

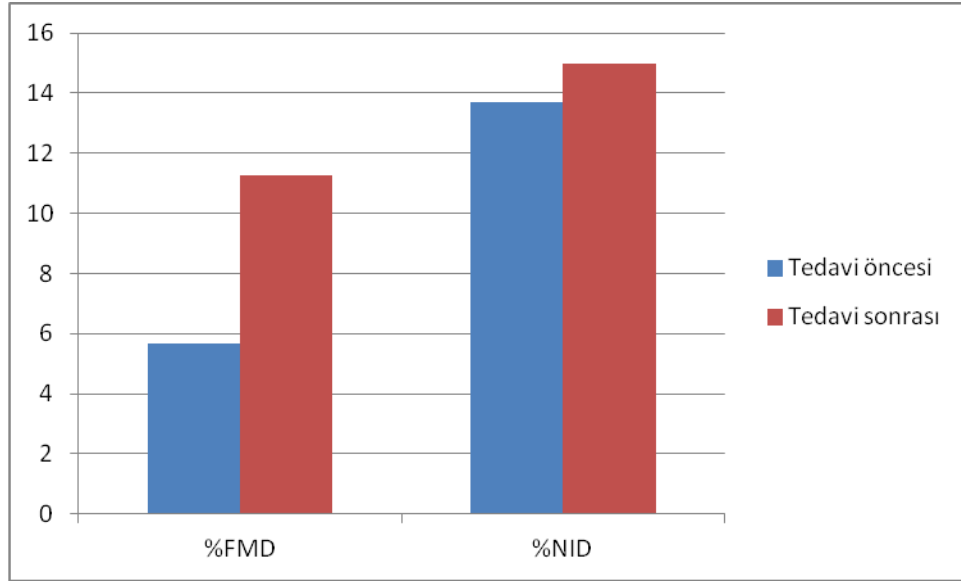
Vitamin D düzeyi düşük kontrol grubunun replasman sonrası bilateral karotis intima media kalınlıklarının da anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü.

Vitamin D düzeyi düşük kontrol grubunun replasman sonrası FMD% ve NID% değerleri tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmediği görüldü.

Vitamin D düzeyi düşük kontrol grubunun replasman sonrası ölçülen trigliserid, LDL, HDL, total kolesterol değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark tespit edilmedi.



Şekil 7. Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası CRP, KIMK sağ/sol değerleri



Şekil 8. Vitamin D düzeyleri düşük olan hastaların replasman öncesi ve sonrası %FMD ve %NID

Tablo 4.7. 25(OH) vit D düşük kontrol grubunda (n=8) vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Hemoglobin	14,3±1,6	14,46±1,3	AD
CRP	0,38±0,19	0,41±0,14	AD
Sedimentasyon	82±6	8±4	AD
ALP	139±52	145±41	AD
Fosfor	3,42±0,17	3,4±0,01	AD
Kalsiyum	9,3±0,4	9,2±0,2	AD
Parathormon	64,5±21,3	46±20,4	<0,01*
KIMK sol	0,62±0,07	0,61±0,06	AD
KIMK sağ	0,61±0,08	0,61±0,06	AD
ΔFMD %	15,55±4,87	15,66±2,59	AD
ΔNID %	13,69±5,40	14,99±5,93	AD
Total kolesterol	199,62±33,86	213,6±35,97	AD
LDL	134,87±32,51	142,1±36,6	AD
HDL	50,37±6,16	50,0±9,18	AD
Trigliserid	118,25±35,74	120,4±57,17	AD

*klinik olarak anlamlı değil

5.TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği (Evre I-V, diyalize giren veya girmeyen), kardiyovasküler hastalıklar ve erken ölümler için majör risk faktörüdür (13). Üremik vasküler hastalık makro-mikrovasküler ve arteriyel kompliansta azalmayla birlikte (74). 1970’li yıllardan beri kronik böbrek yetmezliği gelişip diyalize girenlerin kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm yaşlarının normal popülasyona göre daha genç olduğu bilinmektedir(75-77). ABD, Avrupa ve Japonya’da renal replasman tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastaların ölümlerinin nedeni %50’yi aşan oranda kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Bu yaş, cinsiyet ve ırka göre sınıflandırıldığında normal popülasyondan yaklaşık 10-30 kat daha fazladır (15-17,78,79). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 100 kattan fazla artmıştır. 45 yaş altında ise bu oran 10 kata yakındır (16,17,19,80).

Üremik hastalarda kardiyovasküler mortalitedeki bu artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir. Aterosklerozun üremik sendromlu hastalarda hızlı gelişmesinin nedeni oksidatif stres, kronik inflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum-fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler gibi farklı risk faktörlerinin sinerjik etkisi sonucunda endotel disfonksiyonunun gelişmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (80-82). Son yıllarda vitamin D’nin KRY’li hastalarda düşük olduğu bulunmuştur yine son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler komplikasyonlarda ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca ABD’ de yapılan 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme çalışmasında ele alınan 7186 erkek ve 7902 bayan erişkin incelendiğinde bayanlarda, yaşlılarda (>60 yaş), hipertansiyonu ve diyabetes mellitusu olanlarda vitamin D seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüş (85).

Bir çok çalışmada, kardiyovasküler hastalığın ve vitamin D düşüklüğünün kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sık rastlanılan bir sorun olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada diyaliz tedavisi gören hastaların %80’inde kardiyak ventriküllerin boyut ve fonksiyonunda anormallik olduğu tespit edilmiş. Bu sol ventrikül hipertrofisi ise hipertansiyon, anemi, arteriyovenöz fistül, volüm yüklenmesi ve elektrolit anormalliklerine bağlı olduğu düşünülmüş. Son gözlemsel çalışmalarda ise vitamin D tedavisinin renal yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler

ölüm oranlarında ve sol ventrikül hipertrofinde gerilemeye neden olduğu görülmüştü(86).

Vitamin D eksikliği öncelikle güneş ışını az almış veya vitamin D' den fakir diyetle beslenmiş rikets hastalarında karşımıza çıktı ve halen dünyanın bazı bölgelerinde endemisini sürdürmektedir (84). Vitamin D' nin sterol grubu olması ve sentezinde fotokimyasal değişimlerin oluşması nedeniyle bu enzimatik mekanizmayı ortaya koyan alman bilim insanı Windaus'a 1923 yılında Nobel Kimya ödülünü verilmişti. Depo vitamin D serumda 25(OH)D ile düzeyi ile değerlendirilir ve prediyaliz ve diyaliz hastalarında vitamin D eksikliği sık rastlanan bir durumdur. Özellikle ciddi proteinürisi olan(muhtemelen proteine bağlı 25(OH)D'nin kaybı ile) ve periton diyalizi tedavisi alan (peritoneal değişim sırasında 25(OH)D kaybı ile) kronik renal yetmezlikli hastalarda vitamin D düzeylerinde ciddi düşüklük tespit edilmiştir(97).Vitamin D düşüklüğünün nedenleri arasında böbreklerde fibrozis, vitamin D reseptörlerinde veya vitamin D ile ilgili genlerde mutasyon sayılabilir ancak en çok yetersiz güneş ışığı ve yaşam şekli değişiklikleri vitamin D düşüklüğüne sebep olur . Gözlemsel bir çalışmada da vitamin D düşüklüğünün normal populasyonda %50'lere kadar çıktığı görülmüş (87).Yapılan bir çok meta-analiz göstermiştir ki özellikle yaşlı hastalarda vitamin D ve kalsiyum replasmanı osteoporotik kırıklarda azalmaya neden olmaktadır.

Vitamin D' nin vücuttaki etkisi kalsiyum ve kemik homeostasisinin yanında bir çok doku ve organ sisteminin düzenlenmesinde de görevli olduğu bilinmektedir. Vitamin D reseptörü (VDR) neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilmektedir. Ortalama insan/fare genomunun %3'ü aktif D vitamini olan 1,25(OH)vit D'nin kontrolü altındadır. En azından böbrek haricinde 10 dokuda 1 α -hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. Bu nedenle D vitaminin otokrin ve parakrin etkilerinden bahsedilir böylelikle vitamin D kas fonksiyonları, kanser, immün sistem, kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerine etkileri vardır. (88). Ayrıca kuzey yarım kürede güneyden kuzeye gidildikte hipertansiyon sıklığının artması güneş ışığına maruziyet veya vitamin D düzeyiyle açıklanmaya çalışılmıştır(101). Hayvan çalışmalarında 1,25(OH) vit D'nin renin-anjiyotensin sistemini regüle ettiği gösterilmiş ve vitamin D reseptörü haraplanmış sıçanlarda yüksek renin seviyeli hipertansiyon ve kardiak hipertrofi görülmüş(55-102).

Bir çok epidemiyolojik ve klinik çalışma D hipovitaminozis ile kardiyovasküler hastalığın bir biriyle kuvvetli içinde olduğunu göstermiştir. Örneğin *Framingham offspring* çalışmasında 1739 hastadan oluşan grupta vitamin D düşüklüğünün bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur. Epidemiyolojik bir çalışmalarda kronik böbrek yetmezlikli hastalardan D vitamini düşük olanların tedavi edilmesinden sonra D vitamini tedavisi verilmeyen hastalara göre sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüş. Ayrıca vitamin D tedavisiyle sol ventrikül disfonksiyonunda gerileme olduğu hayvan modellerinde ve insanda görülmüş (83). Endotel, kan ile damar yapısı arasında uzanan pasif bir oluşum olmayıp aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler hemostazda çok önemli görevleri olan vücudun her tarafına yayılmış bir organdır(22). Normal endotelde anti-trombotik, vazodilatatör, anti-inflamatuar faktörler ile protrombotik, vasokonstrüktif, pro-inflamatuar faktörler denge halindedir(23).

Endotel hasarı gerçekleştiğinde, bu durum vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vasokonstrüktif, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyolojik denge bozular. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu ve vasospasm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve arteroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonun en sık karşımıza çıkan sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır(24).

Biz çalışmamızda bir çok doku ve sistemde değişik rolleri olan vitamin D' nin sadece renal yetmezlikli hastalıklarda değil, bilinen her hangi kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerde de düşük olabileceğini bildiğimizden(87) çalışmaya dahil ettiğimiz 29 son dönem böbrek yetmezlikli ve 20 sağlıklı bireyin D vitamini göstergesi olarak-25 (OH) vit D , endotel fonksiyonun göstergesi olarak- FMD, arteroskleroz göstergesi olarak KIMK(Karotis İnitima Media Kalınlığı), inflamasyon göstergesi olarak- sedimantasyon –CRP ile PTH, yaş, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ve kan basınçlarına bakıldı.

Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı fark olmamasına dikkat edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında boy, VKİ, sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Kronik renal yetmezlikli hastalarda hipertansiyon sık görülebilmesine rağmen hastalarımızda bu durum

saptanmadı. Bu durum hastaların diyet, yaşam tarzı değişikliğine yapılan vurgu, diyaliz yeterliliğine verilen önem ve hastaları övolemik tutulmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin ve hematokrit değerleri incelendiğinde hasta grubunun anemik olduğu ve kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü. Kronik böbrek hastalığında anemi, vitamin B12 ya da folik asit eksikliği ve kronik kan kaybı herhangi bir nedenle görülebilir. Kronik böbrek hastalığında görülen en yaygın anemi formu yetersiz eritrosit üretiminin olduğu normositik normokromik anemidir. Etiyolojisinde çok farklı nedenler olup eritropoietin eksikliği, demir eksikliği, kan kaybı, hemoliz ve diğer faktörler katkıda bulunur. Ayrıca dolaşımdaki eritropoez inhibitörleriyle de ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ama kronik böbrek hastalığında aneminin en büyük nedeni olarak, kanıtlar eritropoietin eksikliğini göstermektedir (89). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda eritropoez stimüle eden ajanlara karşı direnç de sık rastlanan bir durumdur. Kiss Z ve arkadaşlarının bir çalışmasında da vitamin D düzeyinin eritropoietin cevabında bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir(98).

Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda potasyum, BUN, kreatinin değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Renal yetmezlikli hastalarda özellikle diyaliz tedavisi alan hastalarda (GFR<15 ml/dk) elektrolit, volüm ve diğer renal fonksiyonlarda çok ciddi yetersizlikler görülmesi beklenen bir bulgudur.

Hasta ve kontrol grubunun total protein, albumin değerlerine bakıldığında bu iki değer hastada anlamlı olarak düşük olduğunu görmekteyiz. Malnutrisyon evre I-V diyalize giren veya girmeyen tüm renal yetmezlikli hastalarda karşımıza sıkça çıkan bir sorundur. Yapılan çalışmalar renal yetmezliği olan hastalarda malnutrisyon ile yüksek morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğunu göstermektedir(90). Plazma albumin düzeyi 4 gr/dl'nin altında olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır. Bu oran albumin düzeyine bağımlı olarak değişmektedir. Albumin düzeyi 3-4 gr/dl arasında olan hastalarda mortalite hızı daha yavaş seyrederken, 3 gr/dl'nin altında mortalite daha hızlı seyretmektedir(90,91). KBH hastalarında yalnızca yüksek malnutrisyon prevalansı bulunmamakta, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin oluşma sıklığında da artış görülmektedir (99,100). Malnutrisyona ve aşırı kilo kaybına yol açan durumlarda inflamasyona neden

olabilmektedirler. Oksidatif stres her iki durumdada altda yatan başlıca neden olarak düşünölmektedir. KBH hastalarında inflamatuvar cevabın artışının başlıca nedenleri;proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma, artmış volüm yükü ve beraberinde endotoksinemi, oksidatif ve karbonil stres, antioksidan düzeyinin azalmasıdır(18).Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda malnütrisyon, inflamasyon ve akselere ateroskleroz gelişimine sık rastlanmaktadır. Her üç parametre de son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalara ayrı ayrı morbitide ve mortalite nedenidir.SDBY hastaların yüksek proinflamatuvar sitokin düzeylerine ve yüksek CRP(C-reaktif protein)düzeyine sahip olduğu bilinmektedir.2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından ortaya atılan MIA sendromunun veya hipotezinin temelini; SDBY hastalarında artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile bu hastalarda sıklıkla görölen malnütrisyonun ve başlıca morbidite ve mortalite nedeni olan akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki oluşturmaktadır. MIA sendromunun komponentlerinin artmasıyla SDBY hastalarında morbidite ve mortalite artmakta ve yaşam süresi azalmaktadır. Bu nedenle SDBY hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve akselere ateroskleroz gelişimi ile etkin mücadele edilmesinin morbiditeyi ve mortaliteyi azaltacağı ve yaşam süresinini uzatacağı düşünölmektedir(103).

Bizim çalışmamızda takip takip ettiğimiz hastalar arasında albomin düzeyi 3 gr/dl'den düşük olan hasta yoktu.

Hasta ve kontrol grubu lipid profili açısından bakıldığında sadece trigliserid değerleri arasında anlamlı fark vardı. Hasta grubunda trigliserid değerlerinin fazla olduğu göröldü. Literatüre baktığımızda da hipertrigliserideminin kronik böbrek yetmezliğinde sık görölen bir bozukluk olduğu bulgularımızla uyumlu olarak bulundu(92).

Hasta ve kontrol grubu 25(OH)vit D değerleri açısından değerlendirildiğinde her iki grubunda vit D ortalamasının düşük olduğu ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı göröldü. Vit D düzeylerinin düşüklüğü kronik renal yetmezlikli hastalarda sık karşılaşılan bir durum, ABD' de yapılan 825 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada hemodiyaliz hastalarının %78'inde D vitamini eksikliği olduğu görölmüş bunlardan %18'nin de ise ciddi vitamin D düşüklüğünün olduğu belirlenmiş (93).

Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, hastalarda parathormon, sedimantasyon, CRP ve KIMKsağ/sol değerlerinin yüksek iken buna karşılık

endotele bağlı dilatasyonun göstergesi olan FMD% ve endotel bağımsız dilatasyondan sorumlu olan NID% değişimlerinin düşük olduğu görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum kronik böbrek yetmezliğinde grlen sistemik inflamasyona bağlı olduğu düşünüldü. Bu değerler vitamin D düzeyi 30 nmol/L den düşük (ciddi düşüklük) hasta ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde sedimantasyon, parathormon, CRP, KIMKsağ/sol, FMD% ve NMD% düzeylerindeki farkın daha da fazla olduğu görüldü. Recio Mayoral ve ark. 78 kronik böbrek yetmezlikli hastanın CRP değerlerinin yüksek olduğu ve CRP değerleriyle karotis intima media kalınlıkları (KIMK) arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuş ayrıca sistemik endotelyal fonksiyonun göstergesi olarak FMD değerleri kıyaslandığında CRP değerleriyle FMD'deki değişim arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişti (94). Bir başka çalışmada da kliniği stabil olan periton diyalizi hastaları KIMK ve FMD değerleri arasında değerlendirilmiş ve FMD ile KIMK arasında negatif korelasyon olduğu grlmş(95). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla örtüşmektedir. Endotelden bağımsız dilatasyon belirleyicisi olarak nitrogliserinin indüklediği dilatasyonlar arasında (NID%) hasta ve kontrol grubu arasında fark olması ve hasta grubunda endotelden bağımsız dilatasyonunda tıpkı endotele bağlı dilatasyon gibi düşük olması hasta grubundaki sistemik inflamasyon, elektrolit veya hormonol bozuklukların sebep olabileceğini dşndrmştir.

Derin vitamin D düşüklüğü olan (<30 nmol/L) olan hasta grubu ele alındığında bu hastalara 8 hafta boyunca 50.000 IU/hafta replasman sonrası değerleri kıyaslandı. Hastalarda hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark olmazken parathormon, sedimantasyon, CRP, fosfor değerleri tedavi verildikten sonra azaldığı görüldü bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular vitamin D tedavisinin inflamasyon üzerine olumlu etkisinin olabileceğini gösterdi. Tedavi ncesi ve sonrasında ise kalsiyum değerleri arasında fark olmadığı görüldü. Kandula ve ark yapmış olduğu meta-analizde değerlendirdiği 17 gözlemsel ve 5 randomize kontrollü çalışmada 25(OH)vit D tedavisiyle parathormon değerlerinin azaldığı bu azalma en çok hemodiyaliz hastalarında olduğu, vit D tedavisi sırasında ise sanılandan daha az hiperkalsemi ve hiperfosfotemi tespit edildiğini bildirdi(96).

Çalışmanın belki de en önemli bulgusu vitamin D replasmanı yapılan kronik renal yetmezlikli hastalarda tedavi sonrası endotel bağımlı dilatasyon değerinin (%FMD) anlamlı olarak arttığıydı. Endotelden bağımsız dilatasyon olan NID değeri ise tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişme olmadı. Bu durum vitamin D tedavisinin endotel üzerinde olumlu etkileri olabileceğinin ve renal yetmezlikli hastaların morbidite ve mortalitesinde en önemli aktör olan kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceğini bize düşündürmüştür. Hastalarda yüksek olan karotis intima media kalınlıklarında (KIMK/sağ-sol)ise tedavi sonrasında anlamlı bir değişme olmadı. Yalnız karotis intima media kalınlığının oluşum sürecine bakıldığında bu yapının oluşumu aylar hatta yılları alan bir proses olduğundan vitamin D tedavisiyle bu kalınlığın azalması veya progresyonun durması açısından bizim verdiğimiz 2 aylık tedavinin yeterli zamanı oluşturmadığı ve bu etkiyi değerlendirmek için bu sürenin çok kısa olduğu düşünüldü o nedenle replasman tedavisinin idame dozunda devam edilerek uzun vadede hastaların değerlendirilmesi bu parametre için daha anlamlı olacağı düşünüldü ancak vitamin D tedavisinin inflamasyonu gösteren belirteçlerde düşmeye sebep olması intima media kalınlığı üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini akla getirmektedir.

Vitamin D düzeyi düşük kontrol grubunun replasman öncesi ve sonrası değerleri incelendiğinde kontrol grubunda hemoglobin, sedimantasyon, CRP, kalsiyum, fosfor, parathormon, CIMT sağ/sol, lipid profilinde her hangi bir değişme olmadığı görüldü. Endotel bağımlı dilatasyonunda (%FMD) herhangi bir değişimin olmaması ilginç bir bulguydu. Bu durum endotel fonksiyonunda sadece vitamin D'nin aktör olmadığını şu an ki bilinen veya henüz bilinmeyen bir çok etkenin endotel fonksiyonunda etkili olabileceği gerçeğini düşündürdü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

25(OH) vit D düşüklüğü sadece kronik renal yetmezlikli hastalarda değil normal, sağlıklı kişilerde dahi sık rastlanabilen bir durumdur. Son çalışmalar bize vitamin D'nin sadece kemik, kalsiyum, fosfor metabolizmasında değil kas fonksiyonları, kanser, immün sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkisini göstermektedir. Biz çalışmamızda özellikle renal yetmezlikli hastalarda vitamin D eksikliğini tedavi ettiğimizde endotel fonksiyonunu da bir dereceye kadar iyileştirebileceğimizi gösterdik. Böylelikle renal yetmezlikli hastalarda en sık ölüm sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların sıklığının vitamin D tedavisiyle azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle takip ettiğimiz renal yetmezlikli hastaların rutin kontrollerde vit D düzeylerini belirlemek ve vit D düzeyleri düşük olan hastaların vit D replasmanlarını yapmak uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Tabi ki bu tezimizin daha geniş hasta grubunda, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cockcroft DW,Gault NH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-42
2. Harrison İç Hastalıkları prensipleri. Çeviri editörü:Prof.Dr.Yahya Sağlıker 2004 ; 1551-1552
3. Levey A, Bosch L, Lewis J, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine:A nex prediction equation. Ann intern Med. 1999;130:461
4. National Kidney Foundation (NKF).K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Am J. Kidney Disease 2002,39:S1-266
5. Türkiye' de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon kayıtları 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği yayınları
6. Stephen J.Nephee, Maxina A.Paradakis: Current Medical Diagnosis and Treatment 2007;929-933
7. Shemash O,Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int. 1985;28:830-838
8. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin.Chem. 1992 ; 38 :1933-1953
9. Smith HW. Comparative physiology of the kidney. The Kidney:Structure and Function in Health and Disease. New York Oxford Clinic Pr;1951;520-574
10. Davies Df,Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. J. Clin. Invest. 1950; 29:496-507
11. U.S Renal Data System:USRDS 2002 Annual Date Report, in Bethesta, MD. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and digestive Disease, 2002.
12. T.Canpolat,Cengiz Utaş,G. Süleymanlar. Nefroloji El Kitabı 2007, 16s
13. Port FK: Morbidity and Mortality in dialysis patients. Kidney Int. 1994; 46:1728-1737
14. Goodman W.G. Lancet 358 (9288):1115-1116, 2001

15. US. Renal Data System :USRDS 1998 Annual Data Report:Atlas of end stage renal disease in the United states. Bethesda, MD:National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1998
16. Foley RN, Patrick PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephron* 1998; 11:239-245
17. Foley RN,Parfrey P.S, Sarnak MJ:Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.*J Am.Soc. Nephrol.*1998;9:16-23
18. Himmelfarb J, Stenwinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia:Oxidant stres as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.*2002 Nov;62(5):1524-38
19. Londray MJ, Thambyrojah J, McGlynn FJ et al: Epidemiological study of cardiovascular risk factor in a cohort of patient with chronic renal impairment. *AM J. Kidney Dis.* 2001; 38:537-546
20. Fort J. Chronic Renal Failure:A cardiovascular risk factor. *Kidney Int.* 2005;68 (suppl 99). S:25-29
21. Ritz e: Minor renal dysfunction:An emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003; 89: 963-964
22. Petty RG, Pearson JD. Endothelium. The axis of vascular health and disease *J R Coll. Physicians* 1989;23:92-101
23. Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kidney Int* 2003; 63 (suppl 84) S41
24. Gale J, Quaschnig T, Secbold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kidney Int.* 2003;63 (supply 84): 45-49
25. O’Riordan E, Chen J, Brodsky SV, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: The syndrome in making. *Kidney Int* 2005; 67:1654-1658
26. G. Sahin. Diyaliz hastalarında N-asetilsisteinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi. Yan dal uzmanlık tezi, 2006
27. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89:552-72

28. Suwandi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-954
29. Ross R. Mechanisms of disease. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J. Med.* 1999;340:115-126
30. Hallwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies. *Free Radic. Res.* 1999;31:651-669
31. Tajo A, Kimoto M, Wilcox RS, Renal expression of constitutive NOS and DDAH: Separate effects of salt intake and angiotensin. *Kidney Int.* 2000 ; 58 :2075-2083
32. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-575
33. Zoccali C, Bode Boger S, Mallamaci F et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end stage renal disease :a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-2117
34. Holick MF.(2003) Vitamin D:A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 88(2): 296-307.
35. MacLaughlin J, Holick MF.(1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 76(4): 1536-1538.
36. Zittermann A.(2003) Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 89(5): 552-572.
37. Lips P.(2006) Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 92(1): 4-8.
38. Taskapan H. Et. Al. .*Clinical Nephrology*, Vol.66-No.4/2006(247-255). Severe vitamin deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis
39. 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

40. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 1517-24.
41. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al.(2005) Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 45(6): 1026-1033.
42. Gonzales E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K.(2004) Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 24(5): 503-510.
43. Shah N, Bernardini J, Piraino B.(2005) Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 25(4): 362-366.
44. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, et al.(2006) Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 66(4): 247-255.
45. K-DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease Vol 42(4):2003;s1-s17
46. Ghazali A,Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calsirol? *Kidney Int* 1999; 55:2169
47. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002;8:174-9
48. Van Lente(2000) Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease.*clinica Chimica Acta* 293,31-52
49. Norris KC, Friedman TC. The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease 2001;85:29-43
50. Onat T,Emek K, Sözmen E.Y. *Hormonlar ve İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık, Ankara 2002;467-477
51. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000; 85:29-43
52. Crans GG, Genant HK, Krege JH, Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone* 2005;37:175-179 Corretti MC, Anderson TJ,

- Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65
53. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J. Bone Miner Res* 1998; 13: 325–349.
54. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–776.
56. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662–687
57. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 387–392.
58. Sun J, Kong J, Duan Y et al. Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E315–E322.
59. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004; 116: 263–272.
60. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985–2991.
61. Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25: 280–288.
62. Guijarro C, Egido J. Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 415–424.
63. Nykjaer A, Dragun D, Walther D et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 1999; 96: 507–515.

64. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–38.
65. Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88–95.
66. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1355–1363.
67. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH et al. Association of Oral Calcitriol with improved Survival in Nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1613–1619.
68. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–456.
69. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–1865.
70. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733–1741.
71. Yan Chun LI Renoprotective effects of vitamin D analogs *Kidney Int*. Vol.78 July 2010 134-39
72. Annemieke V, Gerrt C, Roger B, Chantal M. Vitamin D: a pleotropic hormone *Kidney Int*. Vol.78 July 2010 140-45
73. Anca GM, Stuart MS Use of vitamin D in chronic kidney disease patients *Kidney Int*. Vol 78 July 2010 146-51
74. Meus F, Kourisky O, Guerin AP, et al: Pathophysiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;32:s 112-119

75. Lindner a, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290:697-701
76. Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1053-1058
77. Raine AEG, Schwarz U, Ritz E: The patient with uremia: Hypertension and cardiac problems, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Oxford, Oxford University Press, 1998; pp 1885-1919
78. Renal Data System: *USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Diseases in the United States.* Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003
79. Patient mortality and survival. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl):S69-80
80. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5):1524-38.
81. Cases A, Vera M, Lopez Gomez JM. Cardiovascular risk in patients with chronic renal failure. Patients in renal replacement therapy. *Nefrologia.* 2002;22 Suppl 1:68-74.
82. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr.* 2003 Apr;13(2):144-8.
83. Jorge N. Artaza, Rajnish Mehrota, Keint C. Norris. Vitamin D and the Cardiovascular system *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1515-1522, 2009
84. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66:S153
85. David M, Myles W, Deyu P, Ashraf Z prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States

86. Covic A, Voroneanu L, Goldsmith D. The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function –are these the underlying explanations for improved CKD patient survival?
87. P.R. Mertens, R.Müller Vitamin D and cardiovascular risk *Int. Urol Nephrol* 2010 42:165-171
88. Holick MF, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266
89. Feridun K, Mesut A, Tamer A, Kronik böbrek hastalığında anemi fizyopatolojisi *Türkiye klinikleri cilt:5 sayı:2* 2012
90. Kalantar Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-881
91. Lowrie, EG, Lew, NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458.
92. Lee H.Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrom.*Histopathol.* 2011 Dec;26(12):1599-610.
93. M Wolf, A. Shah, O. Gutierrez. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patient
94. Recio MA, Banerjee D, Streather C,Kaski JC Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease. A cross-sectional study of predialysis,dialysis and kidney transplantation patients. *Atherosclerosis* 2011 Feb 18
95. Khiara A, Mahajan S, Kumar A, Prakash S, Saraya A, Singh B, Bora M, Tiwari S.C, Oxidative stress, endothelial function, carotid artery intimal thickness and their correlates among chronic peritoneal dialysis patients. *Indian Journal of Nephrology.* Oct. 2011 Vol 21
96. Kandula P,Dobre M,Schold JD,Schreiber MJ Jr,Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease:a systemic review

- and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jan;6(1):50-62.
97. Sahin G, Kirli I, Sirmagul B, Çolak E, Yalcin AU Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 41(4):989-996
 98. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, Kiss I, Lakatos P, Marton A, Molnar MZ, Nemeth Z, Szabo A, Serum 25(OH)-Cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patient on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2010 Nov 12;117(4):373-378
 99. Koenig W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003;63(suppl 84):58-61
 100. Girndt M, Ulrich C, Kaul H, Sester U, Sester M, Köhler H. Uremia-associated immune defect: The IL-10-CRP axis
 101. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150.
 102. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229.
 103. Demir M, Tonbul Z, Malnutrition- Inflammation-Atherosclerosis (MIA syndrome) in ESRD patient. *Turkish neph. Dia. and Trans. Journal*. 2005 14:160-165

