

1. GİRİŞ

Plazma 25-hidroksi vitamin D ($25[\text{OH}]\text{D}_3$) düzeyi, vitamin D metabolizmasını değerlendirmede önemli bir göstergedir. Deride yapılan $7(\text{OH})\text{D}_3$ vitamin D, karaciğerde mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ye dönüştürülür. Başlıca proksimal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan $25(\text{OH})$ 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1- 25 -dihidroksikolekalsiferol'e ($1-25[\text{OH}]\text{D}_3$) dönüşür. Diğer dokularda da bu sentez işlemi olabilir. Fakat ekstarenal üretim konusunda yeterli bilgi yoktur (1).

$25(\text{OH})\text{D}_3$ eksojen veya endojen kaynaklardan total vitamin D alımından etkilenir ve insan vücudundaki vitamin D rezervinin göstergesi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha da vurgulanmaktadır (2). Farklı laboratuvarlarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. Plazma yarı ömrü 20 gündür (3).

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik bazı çalışmalarda özellikle yaşlı popülasyonda, böbrek fonksiyonları normal olsa bile, vitamin D eksikliği ile karakterize $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyinin düşüklüğü, plazma paratiroid hormonu (PTH), alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği saptanmış ve negatif iskelet dengesi ortaya çıkmıştır (3,4).

Kronik böbrek yetmezlik (KBY)'li diyalize giren hastalarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri normal popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, KBY'li hastalarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri 15 ng/mL (37 nmol/L) den daha düşük saptanmıştır ve bu düşük vitamin D değerlerine yüksek seviyede sekonder hiperparatiroidizm eşlik etmektedir (5).

Bunun sebepleri;

- 1) KBY'li hastalarda diyet nedeni ile vitamin D'nin besinler ile alımının azalması (süt, balık, kaymak, tereyağı vs.)
- 2) Vitamin D_3 'ün endojen sentezinin, 60 yaş üstü bireylerde derideki melaninin artması sonucu, güneş ışığı ile temasın azalmasına bağlı azalması
- 3) Üriner yoldan $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve vitamin D bağlayıcı protein kaybının yüksek olması
- 4) Glomeruler filtrasyon hızının (GFH) azalmasıdır.

Vücutta vitamin D eksikliği klinikte önemlidir. Kırık, osteoporoz vb. birçok komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle vitamin D eksikliğinin tespiti ve tedavisinin düzenlenmesi bu gelişebilecek komplikasyonları önleyecektir.

Vitamin D replasmanı kemik kaybını ve kırık riskini azaltır. Replasmanda, en az 400 IU/gün vitamin D replasmanı veya 3000-5000 IU/gün ergokalsiferolün 6-12 hafta verilmesi önerilmektedir (5).

Aktive T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar vitamin D reseptörlerine (VDR) sahiptir. Aktif D vitaminin VDR aracılığıyla aktif immunomodülatör rol oynadığı saptanmıştır (6).

İnflamasyon reaksiyonlarında ve ateroskleroz gelişiminde C-reaktif protein (CRP) artışı önemlidir. C-reaktif proteinin sentezi TNF- α ve IL-6 ile düzenlenir. Kalsitriol doza bağımlı olarak TNF- α ve IL-6'nın sekresyonunu baskılar (7).

Yapılan çalışmalarda miyokard infarktüsü ile 25(OH)D₃ düzeyleri arasında ters ilişki ve kış aylarında 25(OH)D₃ düzeylerindeki azalma ile kardiovasküler mortalitedeki artış arasında paralellik saptanmıştır (8,9).

Ayrıca 25(OH)D₃ vitaminin hemodiyaliz ile kayıp edildiğini biliyoruz (5). Ancak periton diyalizi yapan hastalarda, periton sıvısı ile de kayıp olup olmadığı konusunda net bilgi yoktur.

Biz KBY'li hastalardan, hemodiyalize giren ve periton diyalizi yapanlarda 25(OH)D₃ düzeyini kanda ve periton sıvısında çalışarak, diyaliz yöntemlerinin 25(OH)D₃ düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.VİTAMİN D METABOLİZMASI

Vitamin D terimi, ilk defa 1922'de Mc Callum tarafından, morina balığı karaciğeri yağından izole edilen antiraşitik faktör için kullanılmıştır (10). Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen D vitamini üretiminin ana kaynağıdır. İnsandaki D vitamini ihtiyacının %90'dan fazlası deriden sağlanır (11,12). Vitamin D₃ sentezlendikten sonra vitamin D bağlayıcı protein ile epidermisten dolaşıma taşınır. Ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolesterolle yarışır ve böylece vitamin D₃ sentezini sınırlandırılabilir. Güneşe uzun süreli maruziyette previtamin D₃ ve vitamin D₃'ün aşırı birikimini önleyen en önemli mekanizma, biyokimyasal olarak ikisinin aktif olmayan ürünlere fotokimyasal izomerizasyonudur (13).

Kolekalsiferol karaciğerde, hepatik mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle 25-hidroksi vitamin D'ye (25[OH]D₃) metabolize edilir. D vitamini karaciğerde, 25-hidroksilaz tarafından 25 hidroksilasyona uğrar. D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün "feedback" kontrolü yoluyla denetlenir. Fakat bu düzenleme sıkı değildir. Dolaşımdaki esas metabolitlerden birisi olan 25(OH)D₃'ün yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Farklı laboratuvarlarda normal serum 25(OH)D₃ düzeyi 20-200 nmol/L (8-80 mg/mL) arasında değişmektedir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksivitamin D₂ (25[OH]D₂), hem de 25-hidroksivitamin D₃ (25[OH]D₃) düzeylerinin ikisini birden yansıtmaktadır. Serum 25(OH)D₃ düzeyi güneş ışığına yoğun maruz kalan şahıslarda 250 nmol/L'e (100 ng/mL) kadar çıkabilmektedir. Diyetle alım ve endojen vitamin D₃ sentez artışı da, düzeyini arttırır. Vitamin D alımı çok fazla ise 1200 nmol/L (500 ng/mL)'nin üzeri düzeylere çıkabilir. Ağır kronik karaciğer hastalığında ise düzeyi azalır (3). 25-hidroksilazın, D vitamini alan hayvanlarda aktivitesi %50 azalır. Fenobarbital, fenitoin ve rifampisin sitokrome p-450 enzimlerinin ve 25 hidroksilazın işlevlerini değiştirerek 25(OH)D₃ düzeyinde bir azalmaya neden olurlar (14).

25(OH)D₃, karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak enterohepatik dolaşımı takiben, böbrekte bir kez daha metabolize

edilerek, D vitamininin bilinen en aktif metaboliti olan 1-25-dihidroksikolekalsiferol'e (1-25[OH]₂D₃) dönüştürülür. Proksimal tübüller başlıca kalsitriol yapım yeridir. Ayrıca desidual hücreler, keratinositler, kemik hücreleri, endotelial hücreler, periferik monositler ve aktive makrofajlar tarafından da kalsitriol yapılır. Spesifik olarak 1-25[OH]₂D₃ yapımını hipokalsemi uyarır, hiperkalsemi ise inhibe eder. Hipokalsemi varlığında 25(OH)D₃, 1-alfa hidroksilaz aktivitesi artar ve 1-25[OH]₂D₃'ye dönüşüm hızı artar. Ayrıca PTH sekresyonunu arttırarak renal proksimal tübülde sentezi arttırır. Renal 1-25[OH]₂D₃ üretimi PTH'ın dolaşımında fosfat konsantrasyonunu düşürücü etkisini arttırır. PTH'dan bağımsız olarak hipofosfotemi, 1-25[OH]₂D₃ yapımını uyarırken, hiperfosfotemi baskılar. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü 1 yoluyla büyüme hormonu, 25(OH)D-24-hidroksilaz aktivitesini uyarır (15). Plazma kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal olduğunda, böbrekteki 25(OH)D-1alfa-hidroksilaz aktivitesi azalır ve yerine 25(OH)D-24-hidroksilaz aktivitesi ön plana geçerek 25(OH)D₃'ü 24,25(OH)₂D₃'e metabolize edilir. O da 1,24,25(OH)₃ D'ye dönüştürülür ve inaktif bir madde olan kalsitriol asite metabolize olur. Kalsitriol feedback olarak bunu kontrol eder. Serum 1-25[OH]₂D₃ düzeyi 40-160 pmol/L (16-65) pg/mL) ve serum yarılanma ömrü 3-6 saat arasında değişir (13).

2.2. VİTAMİN D FİZYOLOJİSİ

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D₃ vitamin D'nin bilinen en önemli metabolitidir. Diğer metabolitlerin rolü tam belirlenememiştir. 1,25(OH)₂D₃ bir taraftan D vitamini reseptörü ve D vitamini cevaplı elementler üzerinden pleotropik etkilere sahipken diğer taraftan membran reseptörleri ve ikincil haberciler yoluyla hızlı non-genomik etkilere sahiptir (16). 1,25(OH)₂D₃, vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak hedef dokulara taşınır. Burada spesifik bir nükleer tranport proteine taşınır. Vitamin D reseptörü (VDR) aktive olduktan sonra, barsaklarda kalsiyum bağlayıcı protein sentezini, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz üretimini uyarır. 1,25(OH)₂D₃ kalsiyumun ekstrasellüler alandan intrasellüler alana taşınmasını arttırır (13). Aktif D vitamininin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın

kalsiyum/fosfor dengesinin korumaktır. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (17).

PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (receptor activator of NF-kappa B) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörlerine bağlanarak immatür osteoklast prokürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimini kontrol eden temel fizyolojik mekanizma PTH sekresyonunda resiprok değişikliklere neden olan ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklerdir (13).

VDR, incebarsak ve osteoblastın yanı sıra vücuttaki beyin, kalp, kas, cilt, pankreas, meme, kolon ve immün hücreler gibi neredeyse her doku ve hücrede tanımlanmıştır; (18-20). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hücre büyümesi ve maturasyonunu düzenler. İnsülin salınımını uyarır. Renin üretimini inhibe eder ve aktive T ve B lenfositlerin ya da makrofajların fonksiyonlarını artırır (18,19,21,22).

2.3. VİTAMİN D YETMEZLİĞİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Vitamin D eksikliği için risk faktörleri, prematüre ve dismatüre doğum, pigmentli deri, güneş ışığının düşük emilimi, obesite, malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yaştır. İleri yaşta D vitamini sentezi genç insanlara göre daha azdır ve D vitamini yetmezliği prevalansı daha yüksektir. Risk grupları göçmenler ve yaşlılardır. Avrupa'da güneyde, kuzeye göre $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (23). Bu da muhtemelen düşük güneş ışığı emilimi, açık deri rengi ve kuzey ülkelerinde güneşin olmadığı dönemde multivitamin kullanımı alışkanlığı ve Akdeniz ülkelerinde koyu derinin çok yaygın olmasından kaynaklanmaktadır. P-aminobenzoic asid gibi güneşten koruyucular da vitamin D_3 üretimini bozar. 8 koruyucu faktör içeren bir güneş koruyucu ile cildin D vitamini üretim kapasitesi %95 azalır (24). Malabsorbsiyonla ilgili sendromlarda ve gastrointestinal sistemle ilgili operasyonlarda emilim bozulduğu için D vitamini eksikliği meydana gelir (25).

2.4. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Endojen vitamin D durumu, serum 25-hidroksi vitamin D ($25[\text{OH}]\text{D}_3$) düzeyine göre belirlenmektedir. $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi, vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarını tanımlamak için en iyi göstergedir (1,26-29). Vitamin D eksikliği, yetersizliği ve optimal $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ değerlerinin 12 ng/ml'nin altında olması vitamin D eksikliği yada düşük serum vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir (26,29-32). Vitamin D yetersizliği ise sekonder hiperparatiroidiyi, artmış kemik yapım-yıkımını ve kemik mineral kaybını önleyen en düşük serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ değeri (20 ng/ml) olarak tanımlanmaktadır (1,27-29). Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması kas kuvvetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (33). Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği olarak 10 ng/ml'nin altındaki değerler kabul edilmiştir (1,27,29,34). Maksimum kalsiyum emilimi ve optimal sağlık için serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir (26,35).

2.5. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN SONUÇLARI

Ciddi D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi ile sonuçlanır (25). Bu ikisi iskeletin organik matriksinde mineralizasyonun bozuk olduğu durumlardır. Osteomalazide trabeküler ve kortikal kemik yüzeyinin çoğu kalın osteoid görüntü ile kaplanır. D vitamini yetersizliğinde, düşük serum kalsiyum ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi nedeniyle PTH sekresyonu artar. Bu da yüksek kemik döngüsü ve artmış kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır. Kortikal kemik kaybı nedeniyle osteoporozis patogenezi katkıda bulunur. Şiddetli D vitamini eksikliği, osteomalazi ve kemik mineralizasyon problemlerine neden olurken diğer taraftan yüksek PTH düzeyleri, yüksek kemik dönüşümü, kemik rezorpsiyonu, osteoporoz ile sonuçlanır. Her iki mekanizmada da kırıklar, özellikle de kalça kırığına yol açar (16,23).

2.6. VİTAMİN D VE KANSER

Kolon, prostat, meme, over, özofagus, non-Hodgkin lenfoma ve çeşitli lethal kanserlerin gelişmesi ve bunlara bağlı ölüm riskinin, yüksek enlemlerde yaşamak ve vitamin D eksikliği riskinin daha fazla olması ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (36-40).

İlk başlarda güneşle temasın artmasının kanserden ölüm riskini niçin azalttığı, böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezinin artması ile sonuçlanan, deride vitamin D sentezinin artmasına bağlıyordu (36). Vücuttaki çoğu dokuda VDR'nin bulunduğu ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin hem normal hem de kanserli hücre büyümesinin potent bir inhibitörü olduğu bilindiğinden böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezi artışının bir şekilde kanserli hücre büyümesini yavaşlatacağı ve böylece kanser aktivitesini hafifleteceği ve mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir (11,18,41,42). Ancak böbreklerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezinin sıkı kontrol edildiği ve vitamin D alımında artışının veya güneş ışığının, böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini artırmadığı da bilinmektedir. Vitamin D alımının artması veya deride kolekalsiferol sentezinin artması; dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}_3$ konsantrasyonunda artışa neden olur. Ancak bu da güneş ışığı-vitamin D bağlantısının anti-kanser etkisini açıklamamaktadır (18,19).

Deri sadece kolekalsiferol yapmaz, ayrıca aktive makrofajlara benzer şekilde $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ü $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ye dönüştürecek enzimatik sisteme de sahiptir (43,44). 1998'de Schwartz ve arkadaşları; normal ve malign prostat kanser hücrelerinin de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapacak enzimatik sisteme sahip olduğunu bildirmiştir (45). Bu gözlem; vitamin D'nin kanserden korunmadaki önemli rolünü netleştirmektedir. Güneş ışığına maruziyetin veya vitamin D alımının artması; $25(\text{OH})\text{D}_3$ sentezini artırır. Yüksek konsantrasyondaki $25(\text{OH})\text{D}_3$; prostat hücreleri tarafından prostat hücre proliferasyonunu kontrol altında tutan ve böylece prostat hücrelerinin malign hale gelme riskini azaltan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ye dönüştürür (18,41,42).

Daha sonraki çalışmalarda, meme, kolon, akciğer, beyin ve vücuttaki birçok hücrenin de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapacak enzimatik sisteme sahip olduğu görülmüştür (12,18,46-50). Dolayısıyla kan $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyini artırmanın vücuttaki birçok dokuya $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapmaya yetecek substrat sağladığı ve böylece hücre büyümesi ve maturasyonunu kontrol ettiği ve malignensi riskini azalttığı öne sürülmüştür (18).

Bu hipotez hem prospektif hem de retrospektif çalışmalarda 25(OH)D₃ düzeyleri en azından 20 ng/mL ise kolon, prostat ve meme kanseri gelişme ve bunlardan ölüm riskinin, ~%30-50 azaldığının görülmesi ile desteklenmiştir (18,36,37,40,42).

2.7. VİTAMİN D VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Aktive T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar VDR'ye sahiptir (6,50-52). 1,25(OH)₂D₃; immün hücrelerdeki VDR'si aracılığıyla lenfosit fonksiyonu, sitokin üretimi, makrofaj aktivitesi ve monosit maturasyonu üzerine çeşitli etkilere sahiptir. Dolayısıyla 1,25(OH)₂D₃; potent bir immunomodülatördür (6,22,50-53).

Çeşitli hayvan çalışmalarında vitamin D'nin otoimmün hastalıklardan korunmada önemli rolü olduğu gözlenmiştir. 200 günlükken tip 1 diyabet gelişecek nonobez diyabetik farelerde, günlük fizyolojik 1,25(OH)₂D₃ dozu alındığında bu hastalığın gelişme riski %80'e kadar düşmüştür (56). Multipl skleroz benzeri bir hastalık indüklemek için myelin enjekte edilmeden önce 1,25(OH)₂D₃ verilen fareler buna karşı bağışık olmuştur (55). Crohn hastalığı geliştirilen bir fare modelinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (56).

Bu hayvan çalışmaları; 1,25(OH)₂D₃' nin otoimmün hastalık gelişimi riskinin azaltılmasında önemli olabileceğini göstermektedir. 37° üzerinde bir enlemde yaşayanlarda hayat boyu multipl skleroz gelişme riskinin >%100 arttığı bilinmektedir (57). Ayrıca 400 IU vitamin D içeren bir multivitamin alınması multipl skleroz gelişme riskini ~%40 düşürür (58). Bir multivitaminin içinde 400 IU vitamin D alan kadınlarda romatoid artrit riski %40'a kadar düşer (59). Finlandiya'da 1 yaşından itibaren günde 2000 IU vitamin D alan ve 25 yıl boyunca takip edilen çocuklarda tip 1 diyabet gelişme riskinde %80'lik bir azalma olurken vitamin D eksikliği olan çocuklarda hayatlarının sonraki dönemlerinde tip 1 diyabet gelişme riski 4 kat fazla bulunmuştur (60).

2.8. VİTAMİN D VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda vitamin D eksikliği varsa kalp yetmezliği gelişme riski daha da fazla bulunmuştur (61). Alt ekstremitte periferik damar hastalığı

olanlarda da genelde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Kas güçsüzlüğü ve ağrı; periferik damar hastalığına değil de vitamin D eksikliğine bağlı bulunmuştur (62).

Vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyuculuk mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte 1,25(OH)₂D₃'nin böbreklerdeki kan basıncı hormonu renini, azaltan en etkili hormonlardan biri olduğu bilinmektedir (63). Ayrıca ateroskleroza karşı inflamatuvar bir komponent vardır ve damar düz kasında bir VDR bulunmaktadır ve 1,25(OH)₂D₃ varlığında gevşektir (64,65). Dolayısıyla vitamin D'nin kardiyoprotektif etkisi çok yönlü bir mekanizma ile olabilir. Teng ve arkadaşları; 1 α , 25(OH)D-3 analogu olan parakalsitol alan böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölüm olayının daha az olduğunu gözlemiştir (66,67).

2.9. RENAL OSTEODİSTROFİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek işlevlerinin geriye dönüşümsüz ve ilerleyerek azalması ile karakterize fonksiyonel bir tanımdır. Bu ilerleyici azalma glomeruler filtrasyon hızında azalma, serum kreatinin seviyesinde artışla birlikte dir. KBY'de değişen derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir. Kemikteki patolojik değişiklikler renal parankimdeki kayba bağlı kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormonuyla ilişkilidir ve renal osteodistrofi olarak tanımlanır (68).

Tipleri;

- 1)Yüksek döngülü kemik hastalığı
- 2)Düşük döngülü kemik hastalığı
- 3)Osteomalazi
- 4)Osteosklerozis
- 5)Osteoporozis

2.9.1. Yüksek döngülü kemik hastalığı

KBY sürecinde kreatin klirensinin düşmesi ile ortaya çıkan fosfat retansiyonu, Ca (kalsiyum) x P (fosfor) çarpımının sabitliği nedeniyle serum kalsiyumunu düşürür. Azalmış böbrek kitlesine paralel olarak aktif D vitamini yapımı yetersizleşir, yükselmiş olan fosfat, PTH'ın salgılanmasını stimule ederken, 1-alfa hidroksilaz aktivitesini düşürerek D vitaminin oluşumunu daha da bloke eder.

İyoniz kalsiyumun kandaki düşüşü başta olmak üzere tüm bu etkiler PTH düzeylerinin çok yükseklerle çıkmasına neden olur. Artmış olan PTH sinyalini ilk alan osteoklastlar, kemik yıkımını hızlandırır, ikinci olarak devreye giren osteoblastlar ise kemik yapımını hızlandırır. Kemikte yüksek döngülü bir hiperaktivite durumu ortaya çıkar. Hipokalseminin mevcudiyeti, fosforun yüksekliği gibi faktörler tam düzeltilemediğinden az ya da çok ölçüde kemik yapım hızı, yıkım hızının gerisinde kalır. Kemikteki kalsiyum, magnezyum ve fosfor serbest kalır, fosforun yüksekliği devam ederse ve özellikle dışarıdan tedavi maksadı ile verilen aktif D vitaminin etkisi ile kalsiyum düzeyleri de beraberce yükselirse Ca x P sabitesi nedeni ile yumuşak dokulara kalsiyum çökmesi gibi ciddi bir komplikasyon ortaya çıkar. Arteriyel, oküler, periartiküler, cilt ve cilt altında, kalp, akciğerler, böbrekler ve midede metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkar. Kalsiflaksi, özellikle Ca x P çarpımı >50-55 olan hastalarda görülen, cilt altına hidroksiapatit kristallerinin çöktüğü ve küçük arterlerin tıkanmaları, doku nekrozları ile seyreden nekrozlardır (68). Koroner arterlerde yeni yöntemlerle kalsifikasyonlar gözlenmiştir. Bu hastaların çoğu sepsis ve iskemik olaylarla kaybedilirler. KBY'de renal klirens 50 ml/dk'nın altına düştükten sonra hastaların en az %50'sinde kemik morfolojisi ile ilgili ilk değişiklikler başlamış olur. Mineral kapsamı zayıflayan kemiklerde spontan kırıklar ortaya çıkar (69,70).

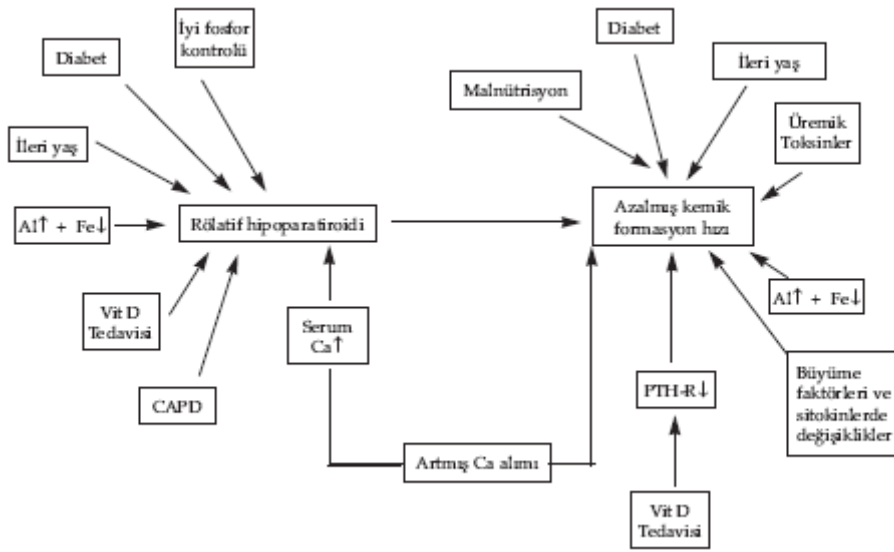
2.9.2. Düşük Döngülü Kemik Hastalığı (İdiopatik Adinamik Kemik Hastalığı) (ADKH):

Kemik yenilenme döngüsünün yavaşlamış olduğu, kemik yenilenme hızını gösteren laboratuvar ve diğer parametrelerin düşük kemik yenilenme hızı ile uyumlu olarak değişime uğradığı klinik bir tablodur (68). Son zamanlarda sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) tedavisinin daha sık uygulanması, diyaliz hastalarında yaşam sürelerinin uzaması, fosfor bağlayıcı olarak alüminyum kullanımına bağlı olarak görülmektedir (71). Temelde PTH düzeylerinin aşırı suprese edilmesine bağlı gelişen bir tablodur. Son dönem böbrek yetmezliğinde kemik yenilenme hızının normal sınırlarda devam edebilmesi için PTH düzeylerinin normalin 1,5-3 katı daha yüksek olması gerekir. Alüminyum (Al) toksisitesi olmayan ve PTH düzeyleri normal ya da daha düşük (<150 pg/ml) hastalarda kemik yenilenme hızının

düşüklüğü, kemik mineralizasyonunun, osteoblast ve osteoklastların hem sayılarının hem aktivitelerinin azaldığı bir tablodur. Böbrek yetersizliğinde gıda ile alınan alüminyum atılamamaktadır. Adinamik kemik hastalığı veya osteomalazi şeklinde olabilir.

Adinamik üremik kemik hastalığında, mineralizasyondaki azalma kemik oluşumundaki paralel ve eşzamanlı bir azalma ile birlikte dir. Az sayıda osteoid bağlantı noktası ve az sayıda kemik hücresiyle karakterizedir (72). PTH yüksek olmakla birlikte diğer osteodistrofi tiplerine göre belirgin olarak düşüktür. ADKH' na yol açan faktörler arasında kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı ajanların kullanımı, D₃ vitaminin kullanımı, ileri yaş, DM (diyabet) sayılabilir (73).

Düşük döngülü osteomalazi, mineralizasyondaki azalmanın kollagen birikiminden önce geldiği ya da daha belirgin olduğu, mineralize olmayan bir matriks birikimiyle karakterizedir. Mineralize olmayan kemik trabeküler kemik hacminin önemli bir bölümünü kapsar (72).



Şekil 2.1. Adinamik kemik hastalığı patogenezinde rol oynayan faktörler

Diyaliz Transplantasyon ve Yanık/Dialysis, Transplantation and Burns (Eylül/September 2004 15 (3)) 126-137

2.10. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda 25-hidroksi vitamin D ve 1,25-dihidroksi vitamin D eksikliğine sık rastlanmaktadır. Bu prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında yapılmış çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (74). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda , idrarla vitamin D bağlayıcı proteinde içeren protein atılımı, vitamin D eksikliğine neden olabilir (75). Nefrotik düzeyde proteinürisi olmayanlarda ise D vitamini eksikliğini bu teori açıklamaz. Malnutrisyon ve azalmış D vitamini alımı diğer nedenlerdir. Üremide, D vitamini sentezini cilt aktivitesini azaltarak azaltabilir (76). Renal fonksiyonları bozuk olmayanlarda PTH tarafından 1-alfa hidroksilazın uyarılması nedeniyle 25-hidroksi vitamin D eksikliği olsa bile 1,25-dihidroksi vitamin D vitamin sentezi sürer. KBY’de fonksiyonel renal kitle azalması nedeniyle 1,25-dihidroksi vitamin D seviyesi azalır. KBY’de artan hiperfosfatemi, hiperürisemi, metabolik asidozis ve diğer üremik toksinlerin birikmesi 1-alfa hidroksilaz enziminin fonksiyonlarını suprese eder (77-80). 1,25-dihidroksi vitamin D eksikliği, fosfor retansiyonu ve hipokalsemi, KBY’li hastalarda sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinin majör nedenleridir.

KBY’li hastalarda PTH’ın kronik artması kemik hastalığı riski, koroner ve sol ventrikül hipertrofinide içeren birçok kardiovasküler hastalıkla ilişkilidir (81,82). Vitamin D ile VDR aktivasyonu kardiovasküler komplikasyonlardan korunmada önemli rol oynar. Bu komplikasyonlar KBY’li hastalarda mortalitenin en önemli nedenidir. KBY’li hastalarda gelişen diğer bir vasküler olay olan medial kalsifikasyonu, kalsitriol kalsifikasyon sürecinde önemli bir rol oynayan tip 1 kollagen sentezini azaltarak, vasküler kalsifikasyonu inhibe eden osteopontin ve matrix gla protein gibi proteinleri artırarak inhibe eder (83,84). Ayrıca VDR üzerinden renin anjiotensin aksını düzenler ve sol ventrikül hipertrofisi, kan basıncı kontrolü üzerine etkilidir (63). Diyaliz hastalarında D vitamini eksikliğini tedavi etmenin yaşam süresi ve kalitesi üzerine önemli katkıları olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (85).

2.11. RENAL OSTEODİSTROFİDE VİTAMİN D TEDAVİSİ

Renal osteodistrofiyi önlemek ve tedavi etmek için KBY'nin düzenli kontrol altında tutulması gerekmektedir. KBY'nin tedavi yaklaşımında, protein kısıtlanması, aneminin düzeltilmesi, KBY'ne yol açan hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkların kontrolü, elektrolit ve mineral dengesizliğinin düzeltilmesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, protein kısıtlanmasının, glomerüler kapiller basıncı azalttığı, proteinüriyi ve ilerleyen sklerozu önlediği belirtilmektedir (68). Renal osteodistrofinin tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda belirtilmiştir;

- Serum kalsiyum ve fosfor değerleri normal düzeyde tutulmalıdır.
- Paratiroid hiperplazisi engellenmeli, eğer sekonder hiperplazi geliştirse PTH salgılanması baskılanmalıdır.
- Kalsiyumun iskelet dışı birikimini engellemek.
- Kemik hastalığına yol açabilen alüminyum ve demir gibi maddelerin vücutta birikimini engellemek veya geri çevirmek (73).
- Uygun egzersiz programları önerilmeli, hasta ve yardımcı personel transfer konusunda eğitilmelidir

KBY'de D vitamini eksikliği sıklığı hiperparatiroidi olanlarda %19 iken, 25(OH)D₃ eksikliği olanlarda %60'tır (68). Kalsitriol üretiminin bozulması sekonder hiperparatiroidizmin oluşumunda ve devamında önemli rol oynar. KBY'li hastalarda erken dönemde hiperparatiroidizm gelişmeye başladığı için D vitamini eksikliği yönünden araştırılmalıdır. 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml'in altında ise tedavi başlanmalıdır (73).

Kalsitriol (1,25 dihidroksi vitamin D) en etkin vitamin D preparatı olup, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde etkin kullanılır. Oral ve intravenöz formlarının PTH'ı baskılayıcı etkileri benzer bulunmuştur (86). Hedef PTH düzeyleri böbrek fonksiyonunun derecesine göre değişmektedir.

- Evre 3 KBY (GFR 30-59 ml/dk); hedef PTH 35-70 pg/ml
- Evre 4 KBY (GFR 15-29 ml/dk); hedef PTH 70-110 pg/ml
- Evre 5 KBY (GFR>15 ml/dk); hedef PTH 150-300 pg/ml

Kalsitriol tedavisine başlamadan önce düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi 9,5 mg/dl'den, serum fosfor düzeyi 4,6 mg/dl'den az Ca x P değeri <70 olmalıdır (73).

Diyaliz hastasının protein alımı, günde en fazla 1 gr fosfor sağlayacak şekilde, en azından 1,2 gr/kg/gün (hemodiyaliz) ve 1,3 gr/kg/gün (periton diyalizi) olmalıdır (72).

Kalsitriol periton diyalizi hastalarında intraperitoneal olarak kullanılabilir. Kalsitriolün intravenöz uygulanmasının endojen direnci kırdığına inanılmaktadır (87). Orta derecede hiperparatiroidide, günlük 0.25-0.50 mg/gün oral kalsitriol uygulaması, PTH düzeyini düşürür, kemik döngüsünü baskılar ve mineralizasyonu iyileştirir. Düşük dozlarla başlanması, serum kalsiyum düzeyi 2 haftalık tedaviden sonra artmazsa, günlük dozun 0,25 mg'lık dozlarla artırılması önerilir. Alternatif yaklaşım haftada 2-3 kez 5 mg'a kadar yüksek dozlarla oral veya iv kalsitriol uygulanmasını kapsar (72). Kalsitriol tedavisin en önemli yan etkisi hiperkalsemi ve hiperfosfatemidir. Hiperkalsemi ve yumuşak doku kalsifikasyonu riski yüksek olan hastalarda bifosfonatların kullanılması önerilmektedir. Osteoblastları stimüle, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek antirezorbtif aktivite gösterirler (88). Verilen tedavi yöntemlerine rağmen PTH baskılanmayan hastalarda paratiroidektomi önerilmektedir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında takip ve tedavi görmekte olan KBY 'li hemodiyaliz ve periton diyalizi yapan hastalarda ve karaciğer, böbrek fonksiyonları normal olan kontrol grubunda yapılmıştır .

Çalışmaya 39 PD (yaş: 48.89 ± 13.75 yıl), 49 HD (yaş: 60.22 ± 13.69 yıl) hastası ve 33 sağlıklı kontrol (yaş: 52.36 ± 6.32 yıl) alındı. HD süresi ortalama $30,38 \pm 21,81$ ay, PD süresi ortalama $26,35 \pm 24,04$ aydı. .

Çalışmaya D vitamini sentezini etkilediği için, karaciğer ile ilgili patolojisi olanlar ve vitamin D₃, antiepileptik, kortikosteroid, alüminyum bağımlı tedavi alanlar alınmadı.

Çalışma öncesi bilgilendirilmiş hasta onay formları dolduruldu, çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 08.02.07 tarih ve 36 sayılı karar, 15.03.07 tarih ve 143 sayılı karar ile onaylandı.

3.1. Çalışma planı

Hemodiyaliz uygulanan ve periton diyalizi yapan hastalarda ve kontrol grubunda, 1 Ocak- 28 Şubat 2007 tarihleri arasında aşağıdaki tetkikler çalışıldı. HD, PD ve kontrol grubunda kanda 25(OH)D₃ düzeyi, PD grubunda ayrıca periton sıvısından 25(OH)D₃ çalışıldı. Çalışılan parametreler hemodiyaliz ve periton diyaliz grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 25(OH)D₃ düzeyleri, PD grubunda periton sıvısı ve serumda karşılaştırıldı. Hemodiyaliz ve kontrol grubunda da serum düzeyleri ile karşılaştırıldı. Hastalardan ayrıca;

-CBC (Hemogram)

-CRP (C Reaktif Protein)

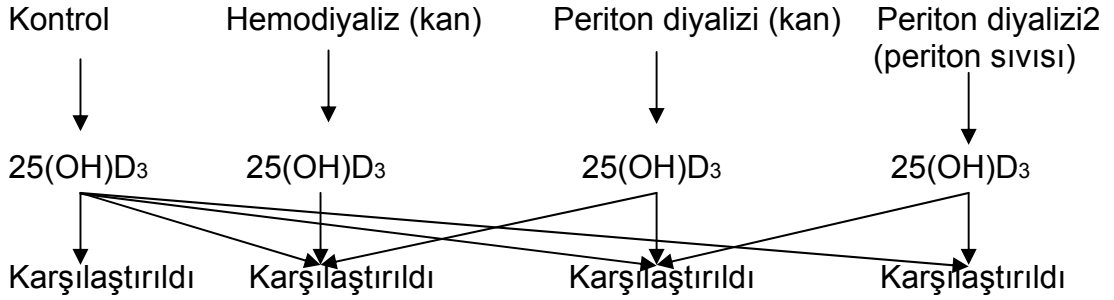
-Tam Biyokimya (kalsiyum (Ca), fosfor (P), albumin, total protein, alkalen fosfataz (ALP), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), glukoz, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kan üre azotu (Bun), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl)

-İntakt parathormon (iPTH)

-Kreatinin Klirensi (periton)

-Normalize edilmiş katabolizma hızı (nPKH)

-kTV (Ortalama düzeltilmiş üre klirensi) çalışıldı.



Kan örnekleri hemodiyaliz hastalarında sabah aç olarak, hemodiyalize girmeden önce, periton diyalizi hastalarında sabah değişiminden önce aç olarak alınmıştır.

Tam kan sayımı, Beckman coulter LH 750 serisi cihaz ile VCS (Volume conductivi skatr) yöntemi ile çalışılmıştır.

CRP, Beckman Immage cihazı ile Immunochemistry systems yöntemi ile çalışılmıştır.

Kalsiyum, fosfor, albumin, total protein, ürik asit, glukoz, AST, ALT, alkalen fosfataz, total kolesterol, trigliserit, HDL kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür.

Sodyum, potasyum, klor, cobas c analizi ile ölçülmüştür.

İPTH, ECLIA (electrochemiluminessence immunoassay) yöntemi ile ölçülmüştür.

LDL, Friedewald yöntemi ile, $LDL-C = Total\ kolesterol - (Ölçülen\ HDL-C + TG / 5)$ formülü ile hesaplanmıştır.

25(OH)D₃ için alınan kan ve periton sıvısı örnekleri, 300 G' da 7 dakika santrifüj edildikten sonra supernatant alındı ve numuneler 25-OH vitamin D EIA kiti ile eliza yöntemi ile çalışıldı.

Hastaların beden kitle indeksi (BMI), $kilo(kg) / boy^2(metre)$ formülü ile hesaplandı. Hesaplama hemodiyaliz hastalarının diyaliz sonrası kuru kilosu, periton diyalizi hastalarının intraperitoneal periton değişim sıvısı miktarı çıkarıldıktan sonraki kilosu esas alındı.

3.2. Çalışmadan çıkarılma nedenleri:

-Hastanın çalışmadan çıkma talebi

-Çalışma sırasında çalışma sonuçlarını etkileyebilecek hasta ile ilgili ek problem çıkma durumu.

3.3. İSTATİSTİK YÖNTEM:

Bu çalışmada SPSS 13.0 ve Sigma Stat 3.1 programları kullanılarak, korelasyon analizi, tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), parametrik olmayan tek yönlü varyans analizi (Kruskal-Wallis H testi), bağımsız iki gruptaki değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise Ki-kare testleri uygulanmıştır.

Tek yönlü varyans analizinin çoklu karşılaştırmalarında Fisher LSD methodu kullanılmıştır.

Kruskal-Wallis H testi tek yönlü varyans analizinin çoklu karşılaştırmasında, Dunn's methodu uygulanmıştır.

Ki-kare testlerinin değerlendirilmesinde, Pearson Ki-kare ve Yates Ki-kare testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Kontrol, HD ve PD grubu yaş ortalaması, boy, kilo, BMI değerlerinin dağılımı

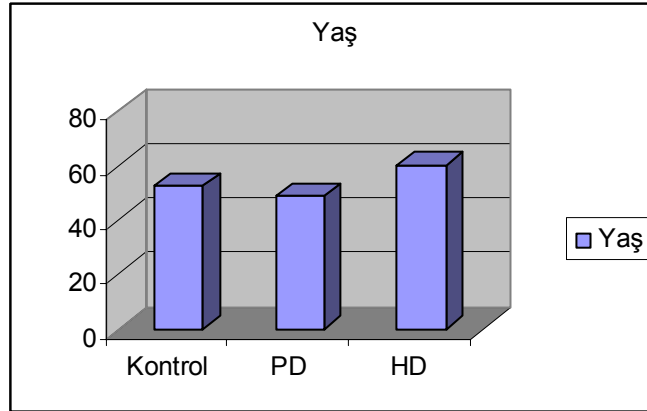
	KONTROL(I)	PD (II)	HD (III)	P_ANOVA	Çoklu karşılaştırma
Yaş	52.36 ± 6.32	48.89 ± 13.75	60.22 ± 13.69	p<0.001*	I vs III p<0.05 I vs II p>0.05 IIvsIII p<0.05 Dunn's Method
Boy	1,62 ± 0.09	1.64 ± 0.07	1.62 ± 0.06	p>0.05**	NS
Kilo	74.12 ±11.80	69.97 ± 10.05	65.28 ± 11.87	p<0.001**	I vs II p<0.001 I vs III p<0.001 IIvsIII p>0.05 Fisher LSD
BMI	28.16 ±4.82	24.24 ± 3.83	24.62 ± 4.29	p<0.001**	I vs II p<0.001 I vs III p<0.001 IIvsIII p>0.05 Fisher LSD

*: Kruskal-Wallis Tek yönlü varyans analizi

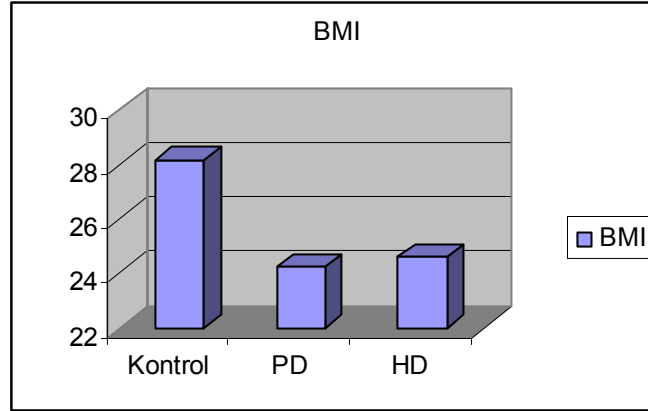
** : Tek yönlü varyans analizi

PD: Periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz, NS: Anlamli değil. BMI: Beden kitle indeksi

Her üç grup yaş açısından karşılaştırıldığında HD hastalarında, PD hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık mevcuttu ($p \leq 0.001$). HD ve PD hastalarının kilo ve BMI'leri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ($p \leq 0.001$), (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol, PD ve HD grubunda yaş değerlerinin dağılımı



Şekil 4.2. Kontrol, HD ve PD grubunda BMI değerlerinin dağılımı

Tablo 4.2. Kontrol, HD ve PD grubu, cinsiyete göre dağılımı.

	Kontrol	Periton diyalizi	Hemodiyaliz	p
Erkek	15	18	25	p>0.05*
Cins(%)	(%25.9)	(%31)	(%43.1)	
Grup(%)	(%45.5)	(%46.2)	(%51.0)	
Bayan	18	21	24	
Cins(%)	(%28.6)	(%33.3)	(%38.1)	
Grup(%)	(%54.5)	(%53.8)	(%49.0)	

*: Pearson Ki-kare

Cins(%): Çalışmaya alınan kişilerin tüm grup içerisinde cinsiyete göre dağılım yüzdesi

Grup(%): Her grubun kendi içerisinde cinsiyete göre dağılım yüzdesi

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. PD grubu, cinsiyet, DM, rezidü idrar ve CRP'ye göre 25(OH)D₃ dağılımı.

		25(OH)D ₃	p
Cins	Erkek	14.22 ± 9.38	p>0.05*
	Kadın	12.81 ± 9.62	
DM	Var	9.12 ± 9.90	p>0.05*
	Yok	14.58 ± 9.11	
Rezidü İdrar	Var	15 ± 10.23	p>0.05*
	Yok	11.0 ± 7.60	
CRP	Normal	13.32 ± 9.71	p>0.05*
	Yüksek	14.0 ± 8.71	

*: t testi

PD grubu, kendi içerisinde cinsiyet, DM, rezidü idrar ve CRP düzeylerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05), (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. HD grubu, cinsiyet, DM, rezidü idrar ve CRP ye göre 25(OH)D₃ dağılımı

		25(OH)D ₃	p
Cins	Erkek	24.6 ± 14.54	p>0.05*
	Kadın	24 ± 18.58	
DM	Var	18.25 ± 9.0	p>0.05*
	Yok	22.75 ± 13.2	
Rezidü İdrar	Var	21.14 ± 8.51	p>0.05*
	Yok	21.85 ± 13.73	
CRP	Normal	23.45 ± 11.66	p>0.05*
	Yüksek	17.14 ± 13.39	

*: t testi

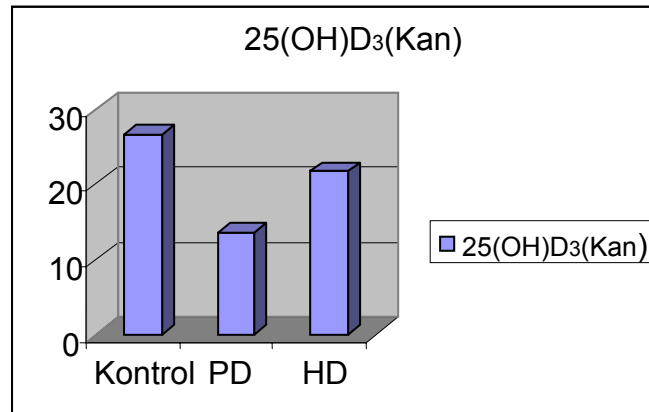
PD grubu, kendi içerisinde cinsiyet, DM, rezidü idrar ve CRP düzeylerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Kontrol, PD ve HD grubunda 25(OH)D₃ düzeyinin dağılımı.

	KONTROL(I)	PD (II)	HD (III)	P_ANOVA	Çoklu karşılaştırma	
25(OH)D ₃	26.63 ± 10.89	13.46±9.41	21.65 ± 12.38	$p<0.001^*$	I vs II $p<0.001$ I vs III $p<0.05$ II vs III $p<0.001$	Fisher LSD

*: Tek yönlü varyans analizi

Kontrol, PD ve HD grubu, 25(OH)D₃ düzeyleri açısından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). PD grubu 25(OH)D₃ değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). HD grubu 25(OH)D₃ değerleri, kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ($p<0.05$). 25(OH)D₃ değerlerinin, HD grubu ile kıyaslandığında PD grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu ($p<0.001$), (Tablo 4.5).



Şekil 4.3. Kontrol, PD ve HD grubunda 25(OH)D₃ düzeyinin dağılımı

Tablo 4.6. PD grubunda kan ve periton sıvısı 25(OH)D₃ düzeyleri.

	PERİTON DİYALİZİ		p
	KAN	PERİTON SIVISI	
25(OH)D ₃	13.46 ± 9.41	28.53 ± 7.66	p<0.001*

*: Eşleştirilmiş t testi

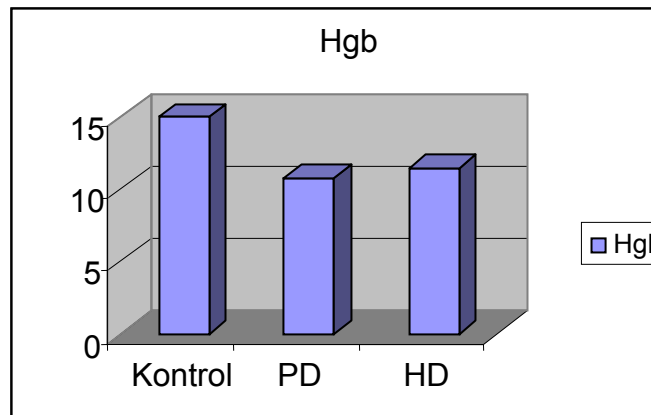
PD hastalarında kan ve periton sıvısı 25(OH)D₃ düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kan 25(OH)D₃ düzeyleri, periton sıvısına göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (p<0.001), (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Kontrol, HD ve PD grubunda hemoglobin, trombosit değerlerinin dağılımı.

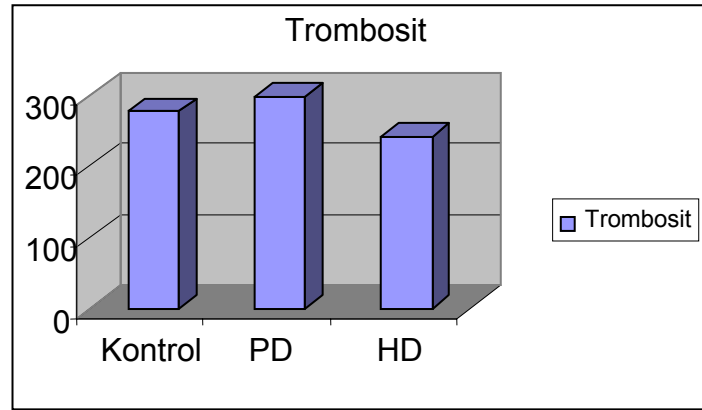
	GRUPLAR			P ANOVA	Çoklu karşılaştırma	
	KONTROL (I)	PD (II)	HD (III)			
Hgb	14.91 ± 0.62	10.76 ± 1.52	11.4 ± 1.29	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05	Dunn's Method
Plt	276.12 ± 42.78	297.43 ± 81.14	240.79 ± 75..95	p<0.001*	I vs II p>0.05 I vs III p<0.05 II vs III p<0.05	Dunn's Method

*: Kruskal-Wallis Tek yönlü varyans analizi Hgb: Hemoglobin Plt: Platelet (trombosit)

HD ve PD hastalarında, kontrol grubuna göre hemoglobin değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p<0.001). HD hastalarında trombosit değerlerinin, PD hastaları ve kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı (p<0.05), (Tablo 4.7).



Şekil 4.4. Kontrol, PD ve HD grubunda Hgb düzeyinin dağılımı



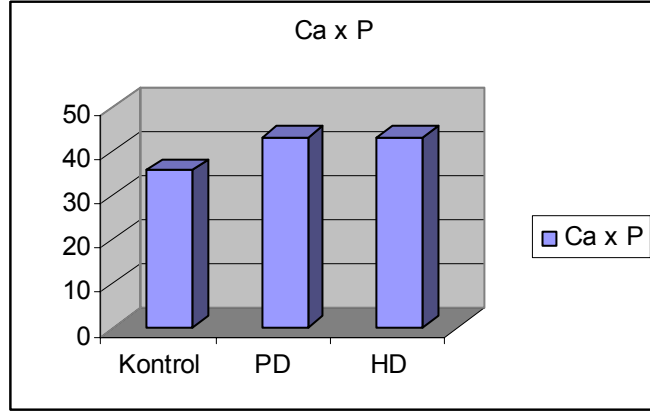
Şekil 4.5. Kontrol, PD ve HD grubunda trombosit düzeyinin dağılımı

Tablo 4.8. Kontrol, HD ve PD grubunda Ca, P, Ca x P ve PTH düzeylerinin dağılımı

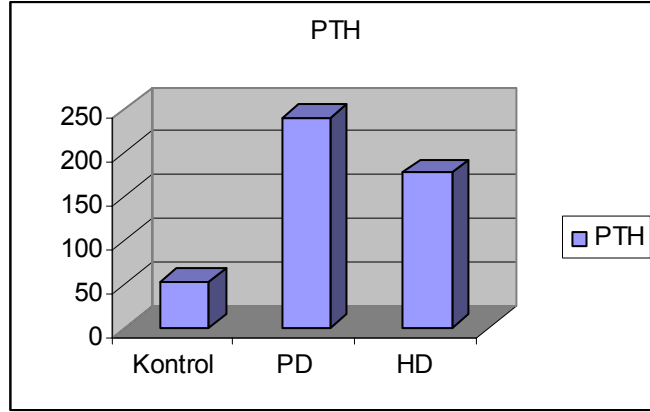
	KONTROL (I)	PD (II)	HD (III)	P ANOVA	Çoklu karşılaştırma
Ca	9.83±0,48	9.3±0.93	9.29±0.55	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method
P	3.64±0.55	4.62±1.06	4.64±1.16	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method
Ca x P	35.66±5.68	43.23±11.35	43.11±11.66	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method
PTH	53.08±18.02	240.48±293.79	177.18±133.22	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method

*: Kruskal-Wallis Tek yönlü varyans analizi

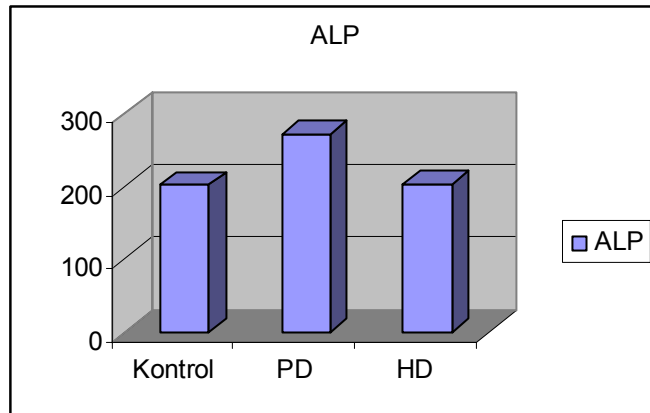
HD ve PD hastalarında, kontrol grubuna göre Ca, P, Ca x P, PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. HD ve PD grubunda, kontrol grubuna göre Ca değeri düşük (p<0.05), P, Ca x P, PTH değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0.05). HD ve PD grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.8).



Şekil 4.6. Kontrol, PD ve HD grubunda Ca x P düzeyinin dağılımı



Şekil 4.7. Kontrol, PD ve HD grubunda PTH düzeyinin dağılımı



Şekil 4.8. Kontrol, PD ve HD grubunda alkelen fosfataz düzeyinin dağılımı

Tablo 4.9. Kontrol, HD ve PD grubunda biyokimyasal değerlerin dağılımı.

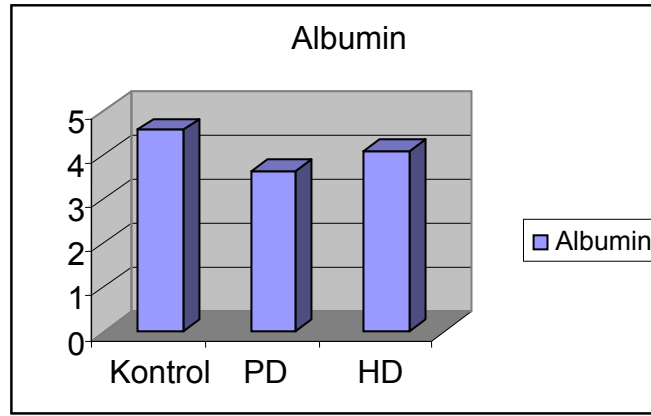
	KONTROL(I)	PD (II)	HD (III)	P ANOVA	Çoklu karşılaştırma
Albumin	4.56±0.24	3.6±0.51	4.1±0.37	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p<0.05 Dunn's Method
Total protein	7.67±0.39	6.7±0.75	7.07±0.43	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method
Alkalen fosfataz	202.81±56.78	271.93±156.44	203.2±89.72	p<0.05*	I vs II p>0.05 I vs III p>0.05 II vs III p<0.05 Dunn's Method
Ürik asit	4.83±1.23	5.8±1.49	6.11±1.23	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method
Kolesterol	206.08±51.25	186.76±55.75	182.81±42.8	p>0.05**	NS
Trigliserit	164.69±103.16	166.07±95.96	198.22±108.94	p>0.05*	NS
HDL	59±16.57	49.02±14.15	42.1±12.08	p<0.001*	I vs II p>0.05 I vs III p<0.05 II vs III p<0.05 Dunn's Method
LDL	131.64±43.5	116.92±45.87	98.51±33.81	p<0.01**	I vs II p>0.05 I vs III p<0.001 II vs III p<0.05 Fisher LSD
Sodyum	141.42±2.42	138.28±4.57	138.04±2.77	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method
Potasyum	4.47±0.25	4.43±0.75	5.06±0.64	p<0.001*	I vs II p>0.05 I vs III p<0.05 II vs III p<0.05 Dunn's Method
Glukoz	96.78±15.85	102.46±50.47	113.34±49	p>0.05*	NS
Kreatinin	0.8±0.14	9.7±3.33	9.12±1.89	p<0.001*	I vs II p<0.05 I vs III p<0.05 II vs III p>0.05 Dunn's Method

*: Kruskal-Wallis Tek yönlü varyans analizi

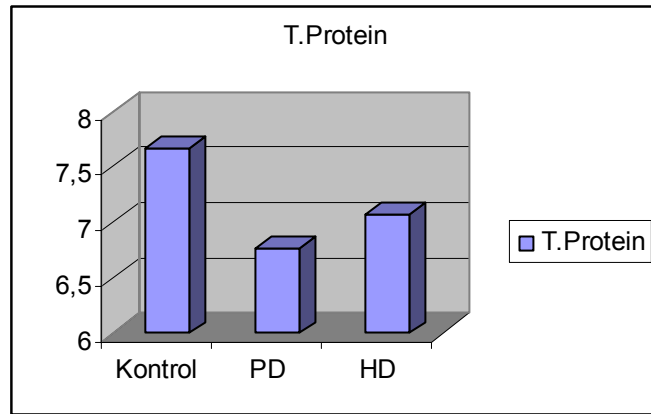
**: Tek yönlü varyans analizi

Biyokimyasal parametrelerden albumin düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. PD grubunda albumin düzeylerinin kontrol ve HD grubuna göre düşük ($p<0.05$), HD grubunda da kontrol grubuna göre düşük düzeyde olduğu saptandı ($p<0.05$). T.protein, sodyum değerleri HD ve PD hastalarında benzer, kontrol grubuna göre ise düşüktü ($p<0.05$). Ürik asit düzeyleri, HD ve PD grubunda benzer, kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). HDL düzeyleri, HD grubunda, PD ve kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0.05$). LDL düzeyleri ise HD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p<0.001$).

Potasyum değeri, HD grubunda PD ve kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.05$). ALP düzeylerinin, PD grubunda HD grubuna göre yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Kreatinin değerleri HD ve PD grubunda benzer, kontrol grubuna göre ise yüksek bulundu ($p<0.05$). Kolesterol, Trigliserit, glukoz değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 4.9).



Şekil 4.9. Kontrol, PD ve HD grubunda albumin düzeyinin dağılımı



Şekil 4.10: Kontrol, PD ve HD grubunda total protein düzeyinin dağılımı

KORELASYON

Tablo 4.10. Tüm diyaliz grubunda 25(OH)D₃ (kan)'ün yaş, albumin, PTH ve diyaliz süresi ile korelasyonu

Tüm diyaliz grubu	25(OH)D ₃ (kan)
Yaş	r=-0.32 p>0.05
Albumin	r=0.279 p<0.01
PTH	r=-0.025 p>0.05
Diyaliz süresi	r=0.112 p>0.05

Tüm diyaliz grubunda, 25(OH)D₃ ile albumin arasında pozitif yönde korelasyon bulundu (p<0.01), (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Tüm diyaliz grubunda PTH ile Ca, P, Ca x P ve diyaliz süresi korelasyonu

Tüm diyaliz grubu	PTH
Ca	r=-0.331 p<0.01
P	r=0,069 p>0.05
Ca x P	r=-0.009 p>0.05
Diyaliz süresi	r=0.317 p<0.01

Tüm diyaliz grubunda PTH ile Ca arasında negatif (p<0.01), diyaliz süresi ile pozitif yönde korelasyon bulundu (p<0.01), (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. PD grubunda 25(OH)D₃ (kan)'ün yaş, albumin, PTH ve diyaliz süresi ile korelasyonu

Periton diyalizi grubu	25(OH)D ₃ (kan)
Yaş	r=-0.225 p>0.05
Albumin	r=,096 p>0.05
PTH	r=-0.046 p>0.05
Diyaliz süresi	r=,130 p>0.05

PD grubunda 25(OH)D₃ ile yaş, albumin, PTH, diyaliz süresi arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05), (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. PD grubunda 25(OH)D₃ (kan) ile 25(OH)D₃ (periton) korelasyonu

Periton diyaliz grubu	25(OH)D ₃ (kan)
25(OH)D ₃ (Periton)	r=0.083 p>0.05

PD hastalarında kan ve periton sıvısı 25(OH)D₃ düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05), (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. HD grubunda 25(OH)D₃ (kan)'ün yaş, albumin, PTH ve diyaliz süresi ile korelasyonu

Hemodiyaliz Grubu	25(OH D3 (kan)
Yaş	r=-0.171 p>0.05
Albumin	r=0.180 p>0.05
PTH	r=0.132 p>0.05
Diyaliz süresi	r=0,062 p>0.05

HD grubunda 25(OH)D₃ ile yaş, albumin, PTH ve diyaliz süresi arasında korelasyon saptanmadı. (p>0.05), (Tablo 4.14).

5. TARTIŞMA

Vitamin D eksikliği genel popülasyonda sık görülmekte olup, KBY'li hastalarda ise daha sık görülür. Prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada vitamin D eksikliği gösterilmiştir (85). KBY'si olan, 201 hastanın katıldığı bir çalışmada, orta dereceli KBY'si olan hastaların %29'unda, şiddetli KBY'si olan hastaların %86'sında 25(OH) vitamin D eksikliği saptanmıştır (<30 ng/ml) (89). Gonzales ve arkadaşları prediyaliz hastalarının %86'sında, hemodiyaliz hastalarının %97'sinde (<30 ng/ml), Taskapan ve arkadaşları ise kronik PD hastalarının %92'sinde 25(OH) vitamin D ihtiyacı saptamıştır (2,90). Periton diyalizi ile ilgili küçük bir grupta yapılan çalışmada da 25(OH) vitamin D ihtiyacı yüksek prevalansta saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda PD hastalarının %87,2'sinde, HD hastalarının %65,3'nde 25(OH) vitamin D eksikliği saptandı.

KBY'li popülasyonda, vitamin D eksikliğinin sebebi kesin değildir. İnsanların çoğu ihtiyaç duydukları vitamin D'in %90'dan fazlasını güneş enerjisi aracılığıyla sağlarlar. Güneş koruyucu ajan kullanımı, güneş ışığına maruziyetin azalması, ciltte artmış melanin birikimi toplumda vitamin D eksikliğini artırır. Bu diyaliz hastalarında önemlidir (92,93). Çünkü bu hastalar çoğunlukla yaşlı, inaktif yaşam tarzına sahip, güneş ışığına az maruz kalan hastalardır. Bu hastalarda vitamin D üretimi sınırlıdır. Vitamin D sadece kemik dokusu üzerinde değil, pek çok organ sistemi üzerinde etkili role sahiptir (94).

Nefrologların çoğu vitamin D düzeylerini monitorize edip, replase etmek yerine, dikkatlerini 1,25(OH)₂D₃ ve vitamin D metabolitlerinin en önemli aktif formu olan 1-alfa hidroksile metabolitlerin düzeylerinin ölçümü ve replasmanına vermişlerdir. KBY'de giderek azalan böbrek dokusu nedeniyle 1-alfa hidroksilaz enziminin 1,25(OH)₂D₃ sentezi kapasitesi azalır. Plazma fosfatının artması ve üremik toksinlerde buna katkıda bulunur Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesi normalde 1,25(OH)₂D₃ tarafından regüle edilir ve 25(OH)D₃ substratına bağlı değildir. Fakat KBY'li hastalarda 25(OH)D₃ substratına bağlıdır. Prekürsör olan 25(OH)D₃'ün daha yüksek konsantrasyonda bulunması 1,25(OH)₂D₃'e dönüşümü artırır (80). Bundan dolayı diyaliz hastalarında kalsitriol üretimini artırmak için daha yüksek dozlarda vitamin D replasmanına ihtiyaç vardır. Ancak Nefrologların yüksek PTH düzeylerini

düşürmeye önem vermeleri nedeniyle 25(OH)D₃ düzeyinin önemi gözardı edilmiştir (94).

Bazı araştırmacılar KBY'li hastalarda mineral metabolizması bozukluğunda 25(OH)D₃ düzeyinin rolünü incelemiştir. 25(OH)D₃ düzeyinde orta düzeyde düşüklüğün sekonder hiperparatiroidiye, ileri derecede düşüklüğünün ise osteomalazi veya osteoporoz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (76). 25(OH)D₃ düzeyinin 15 ng/ml (37 nmol/L)'in altında ölçüldüğü durumlarda, diyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidi gelişimi ile 25(OH)D₃ arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (5). Eastwood ve arkadaşları KBY'li hastalardan, sadece düşük 25(OH)D₃ düzeyi olanlarda osteomalazi olduğunu ve bunun tek başına 1,25(OH)₂D₃ 'den daha çok 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ 'ün birlikte eksikliğinden kaynaklandığını buldular (76). Memmos ve arkadaşları hiperparatiroidiye bağlı histolojik değişikliklerin, osteomalazi ve vitamin D eksikliğinin ergokalsiferolün fizyolojik dozlarda verilmesi ile yaklaşık 10 ayda düzeldiğini gösterdiler (95). Diyaliz hastalarında ergokalsiferolün veya 25(OH)D₃'ün yüksek dozda verilmesi, 1,25(OH)₂D₃ düzeylerini yükseltebilir (78,79).

Bizim çalışmamızın kış aylarında (Ocak, şubat) yapılması, 25(OH)D₃ düzeyinin kontrol grubunda normalin alt sınırında çıkmasını, PD ve HD hastalarındaki düşüklüğü kısmen açıklayabilir. Ancak PD ve HD grupları arasındaki farkı açıklayamaz. Çünkü HD hastaları 60.22 ± 13.69 /yıl yaş ortalamasına sahipken, PD hastaları 48.89 ± 13.75 /yıl yaş ortalamasına yani daha genç popülasyona sahipti. Ayrıca çalışma aynı yörede yaşayan insanlarda eş zamanlı yapıldı ve gruplar arasında DM mevcudiyeti açısından farklılık yoktu. Nutrisyon durumu göstergelerinden olan albumin, PD hastalarında düşüktü. Fakat BMI'leri normal sınırlardaydı. Bu da PD hastalarında nutrisyonun iyi olduğunu, albumin düşüklüğünün beslenmeden çok kaybına bağlı olduğunu düşündürdü.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan KBY'li hastalarda, vitamin D bağlayıcı protein ve 25(OH)D₃'ü de içeren üriner protein atılımı nedeniyle vitamin D eksikliği meydana gelebilir (96,97). Üremide D vitamin sentezini cilt aktivitesini engelleyerek azaltabilir (76). KBY'li hastalarda sık görülen düşük kalsiyumlu diyet, daha fazla 25(OH)D₃-1,25(OH)₂D₃ dönüşümü gereksimine ve buna bağlı olarak daha fazla vitamin D alımı veya sentezine yol açar (98,99). Düşük fosfatlı diyet alımı da sentezi

indirekt olarak etkileyebilir. KBY’de artan hiperfosfatemi, hiperürisemi, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinler 1α hidroksilaz enzim aktivitesini suprese eder ve fonksiyonel renal kitlenin azalması ile $1,25(\text{OH})$ vitamin D düzeyi azalır (77-79).

Malnütrisyon, KBY’li hastalarda sık karşılaşılan problemlerden birisidir. Hem PD hemde HD yapılan hastaların yaklaşık üçte birini etkiler. Malnutrisyon, yetersiz beslenmeye, artmış kayba veya protein katabolizmasında artışa bağlı olabilir. Malnutrisyonu gösteren önemli parametrelerden biri olan albumin, aynı zamanda mortalite ve morbitidenin önemli nedenlerinden birisidir. Serum albumin düzeyleri 4.0 g/dl ’in altına inince mortalite riski dramatik olarak artar (100). Malnutrisyon, ayrıca vitamin D alımındaki azalma nedeniyle $25(\text{OH})$ vitamin D eksikliğinin diğer bir nedenidir. Bu yüzden $25(\text{OH})$ vitamin D düzeyi ile albumin korele olmalıdır. Taskapan ve ark., Musci ve ark. $25(\text{OH})$ vitamin D düzeyleri ile albumin arasında korelasyon saptamadı (2,101). Gonzales ve arkadaşları (ark.) diyalize girmeyen hastalarda korelasyon saptarken, hemodiyaliz hastalarında saptamadı (90). Ishimura (1999) ve Lu (1993)’nun yaptığı çalışmalarda diyabetik ve nondiyabetik hastalarda vitamin D metabolitleri ile albumin arasında korelasyon saptanmıştır (102,103). Ishimura ve ark. yaptığı çalışmada üriner protein konsantrasyonu ölçülmüştür. Diyabetiklerin %76’sında, non diyabetiklerin %23’ünde üriner protein konsantrasyonu 300 mg/dl ’in üzerindeydi ve diyabetiklerde albumin düzeyi daha düşüktü. Bu sonuçları da üriner protein eksresyonunun anlamlı derecede daha yüksek olmasına bağlamışlardır. Spala ve arkadaşları peritoneal protein kaybının diyabetik ve nondiyabetik hastalarda farklı olmadığını bildirmiştir (104). Biz üriner veya peritoneal sıvı protein konsantrasyonunu ölçmedik. Ancak PD ve HD grubunu kendi içerisinde rezidü idrarı olanlar ve olmayanlar diye ayırdık. Gruplar arasında farklılık saptamadık. Albumin düzeyi ise, HD ve kontrol grubuna göre PD grubunda düşüktü. PD grubundaki bu düşüklüğün, grubun BMI ortalamasının normal sınırlar içerisinde olması nedeniyle ön planda diyalizat sıvısından kayba bağlı olduğu düşünüldü. Tüm diyaliz grubunda $25(\text{OH})$ vitamin D ile albumin arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu sonuçta literatürle uyumluydu.

$1,25(\text{OH})$ vitamin D eksikliği, fosfor retansiyonu ve hipokalsemi KBY popülasyonunda sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde major faktördür (85). KBY’li hastalarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamin eksikliği paratiroid aksın regülasyonunu ve

PTH sekresyonunu bozar. PTH, kemik depolarındaki kalsiyum mobilizasyonuna etki eder ve yüksek döngülü bir kemik hastalığı geliştirerek kemik rezorpsiyonunu artırır. Orta derecedeki hiperparatiroidizm (>600 pg/ml), 5.0 mg/dl'in üzerindeki fosfor ve düşük serum kalsiyum düzeyleri ölüm riskindeki relatif artışla ilişkilidir (105). Kardiovasküler komplikasyonlar KBY'de en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (81,82). Bu yüzden KBY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidi tedavisi önemlidir ve vitamin D'in bilinen en önemli metaboliti olan kalsitriol tedavide kullanılır.

Vitamin D'ye kas fonksiyonları ve kemik oluşumu dışında başka fizyolojik sistemlerde de ihtiyaç vardır. Çalışmalarda, kronik vitamin D eksikliği ile hipertansiyon, multiple skleroz, romatoid artrit, kolon, prostat, meme, over kanserleri ve tip1 diabette, artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (2,4,106,107).

$25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'den bağımsız fizyolojik rollere sahiptir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'e göre VDR'ye afinitesi 2400 kat daha yüksektir. $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e göre plazma konsantrasyonu, 1000 kat daha yüksektir (108). Qaw ve arkadaşları, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ten daha az efektif olduğunu, ancak $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ten bağımsız rolleri olabileceğini göstermişlerdir (109).

Vitamin D metabolitlerinin etkileri sadece VDR'ye bağımlı değildir. $25(\text{OH})\text{D}_3$, VDR'den bağımsız yollarla da etkilidir. Phadnis ve Nemere, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün enterositlerdeki kalsiyum kanalları üzerinde etkili olduğunu gösterdiler (81).

Yüksek $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri, 24 ve $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretimi için, 24 hidroksilaza yeterli substratı sağlar. Popovytzer ve arkadaşları, diyaliz hastalarında 24 ve $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeylerinin, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ten bağımsız kemik rezorpsiyonunu azalttığını gösterdiler (83).

Hem $25(\text{OH})\text{D}_3$, hemde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ plazmada, vitamin D bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınırlar. Bu proteinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e afinitesi, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ten 350 kat daha azdır. $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi arttığında, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ler vitamin D bağlayıcı proteinden ayrılırlar (110).

$25(\text{OH})\text{D}_3$, kemik mineralizasyonu üzerine direkt etkilidir. Üremik hastalarda yapılan çalışmalar, plazma kalsiyum ve fosfor seviyelerindeki aynı seviyedeki

artışlarda, 25(OH)D₃'ün 1,25(OH)₂D₃'e göre daha fazla histolojik mineralizasyona neden olduğunu göstermiştir (84). X geçişli hipofosfatemik rikets/osteomalazide, 25(OH)D₃, plazma 24-25(OH)₂D₃ düzeylerini arttırabilmesi nedeniyle faydalı olabilir (111,112).

25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃'ün her ikisi de kas fonksiyonları üzerine etkilidir. 25(OH)D₃, ayrıca kas fosfat içeriği ve fonksiyonu üzerine de etkilidir. 1,25(OH)₂D₃ ise etkisizdir (84,85). Kronik periton diyalizi yapan hastalarda vitamin D eksikliği ile ağrı, kasılma gibi semptomların birbiri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (113). Shah ve arkadaşları, pilotlar üzerinde yapılan bir çalışmada, vitamin D eksikliği olanlarda ergokalsiferol tedavisi ile 4 haftada kas güçsüzlüğünde düzelme saptamışlardır (91).

Ghazali ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında düşük 25(OH)D₃ düzeyinin hem anormal PTH sekresyonu hem de osteomalazinin bir işareti olan looser zone gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu ve kalsitriolden bağımsız olduğunu gösterdiler. 25(OH)D₃ ile intakt PTH arasında negatif korelasyon mevcuttur. Kalsitriol tedavisi sonrası serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri düzeldikten sonra da bu korelasyon devam etmektedir. Bunu ilk defa Ghazali ve arkadaşları saptamıştır ve 25(OH)D₃ 'ün paratiroid glandına direkt etkili olduğu hipotezini sunmuşlardır (5). Musci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu hipotezle uyumluydu (109). Taskapan ve arkadaşları ise bir ilişki gözlemedi. Bununda aktif D sterollerinin kullanımına bağlı olabileceğini düşündüler (2). Ancak Gonzales ve arkadaşları aktif D sterollerini almayan hastalarda da bir korelasyon saptamamıştır (90). Bizim çalışmamızda ise 25(OH)D₃ ile PTH arasında korelasyon saptanmadı. Ancak PTH ile Ca arasında negatif, diyaliz süresi arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.

Taşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik ve nondiyabetik hastalar karşılaştırıldığı zaman, diyabetiklerde 25(OH)D₃ düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Bu çalışmaya alınan diyabetik hastaların nondiyabetiklere göre idrar çıkarımı daha fazlaydı (2). Bizim çalışmamızda ise 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

PD hastalarında 25(OH)D₃ ile ilgili yapılan çalışmalarda veriler çelişkilidir. Kurtz ve ark.(1981), Delmez ve ark.(1982) 6-12 haftalık CAPD sırasında 25(OH)D₃ düzeylerinde bir değişiklik gösterememiştir (114,115). Ancak Eknoyan ve

ark.(2003), Gokal ve ark.(1983), Zucchelli ve ark.(1984), Taskapan ve ark.(2006) 25(OH)D₃ düzeylerini düşük bulmuştur (2,116-118). Cassidy ve ark.(1985) ise 25(OH)D₃ düzeylerinde mevsimsel farklılık gözlemlemiştir (119). Caldseraro ve ark. ise 25(OH)D₃ ve D-bağlayıcı proteinin diyalizat içinde kaybedildiğini şayet yeterli vitamin D desteği yapılırsa normal 25(OH)D₃ düzeylerini sürdürebileceğini hipotezini ileri sürdüler (120). Bizim çalışmamızda PD hastalarında, HD ve kontrol grubuna göre 25(OH)D₃ düzeyleri düşük bulundu.

Biz tüm diyaliz grubunda ve her iki grubun (HD, PD) kendi içerisinde 25(OH)D₃ ile yaş ve diyaliz süresinin korelasyonuna baktık. Ancak korelasyon saptamadık. Bu sonuç periton diyalizi yapan grubun daha genç ve aktif olmasına, ortalama diyaliz süresinin HD grubuna göre az olmasına ve periton sıvısıyla kaybın yüksek olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızdaki en önemli sorun, PD grubundaki 25(OH)D₃ düzeyinin, HD grubu ve normal popülasyona göre düşük bulunmasıdır. Bu kısmen çalışmanın kış aylarında (Ocak, şubat) yapılması ve malnutrisyonla açıklanabilir de, PD hastalarının daha genç ve aktif olması, BMI'lerinin normal olması, çalışmaya katılanların aynı çevrede yaşamaları nedeniyle etyolojiyi açıklayabilmek için diyalizat sıvısında 25(OH)D₃ düzeyine baktık. Çalışılan diyalizat sıvısındaki 25(OH)D₃ düzeyinin yüksek saptanmış olması, bunun ön planda periton sıvısı ile kayba bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bu kayıp sadece pasif diffüzyonla açıklanamaz. Çünkü öyle olsaydı serum ve diyalizat sıvısı 25(OH)D₃ düzeyleri birbirine yakın olurdu. Bizim çalışmamızda randomize alınan örneklerde 25(OH)D₃ düzeyi, kanda ortalama 13.46 ± 9.41 nmol/litre, periton diyalizat sıvısında ortalama 28.53 ± 7.66 nmol/litre bulundu. Periton diyalizi ile günde yaklaşık 8-10 litre diyalizat sıvısı atılır. PD sıvısında bulunan 25(OH)D₃ düzeyleri ile diyalizat miktarı çarpıldığı zaman, bize bu yolla önemli düzeyde 25(OH)D₃ ve vitamin D bağlayıcı protein kaybı olduğunu düşündürmüştür. Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış çalışma yoktur. Bu bulgunun literatürde ilk olması nedeniyle oldukça önemli olduğu kanısındayız. Bu bilginin desteklenmesi için bu konuda daha geniş vaka sayısı olan ve peritoneal kaybın mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmaların yapılması literatüre katkıda bulunacaktır.

25(OH)D₃ genel ve diyaliz popülasyonunda önemlidir. Vitamin D alımı veya güneş ışığına maruziyet ile 25(OH)D₃ düzeyini 30 ng/ml'in üzerine çıkarmak, 1,25(OH)₂D₃'ün maksimal ekstrarenal üretimi için gereklidir. Ekstrarenal üretim, kolon, prostat, akciğer, aktive makrofaj ve paratiroid gibi hücrelerde olur (93).Kemik metabolizması, osteoporoz, otoimmün, kardiovasküler ve maligniteler ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada, vitamin D eksikliği ile aralarında ilişki olduğu ve replasmanının yaşam kalitesi ve mortalite üzerine etkili olduğu görülmüştür. PD hastalarında vitamin D eksikliği, diyalizat sıvısından kayba bağlı olarak daha fazla olduğu için replasman sırasında buna dikkat edilmelidir ve 25(OH)D₃ replasmanı sonrası takip yapılarak, tedavinin sonuçlarıyla ilgili yeni çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇLAR

- 1) Kontrol, PD ve HD grubu, 25(OH)D₃ düzeyleri açısından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). PD grubu 25(OH)D₃ değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.001). HD grubu 25(OH)D₃ değerleri, kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu (p<0.05). 25(OH)D₃ değerlerinin, HD grubu ile kıyaslandığında PD grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu (p<0.001).
- 2) PD grubunda periton sıvısı 25(OH)D₃ düzeylerinin yüksek bulunması , periton sıvısı ile kaybının olduğunu göstermiştir.
- 3) PD grubu, kendi içerisinde cinsiyet, DM, Rezidü idrar ve CRP düzeylerine göre gruplara ayrıldığında, 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 4) HD grubu, kendi içerisinde cinsiyet, DM, Rezidü idrar ve CRP düzeylerine göre gruplara ayrıldığında, 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 5) Tüm diyaliz grubunda, 25(OH)D₃ ile albumin arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.
- 6) HD ve PD hastalarında, kontrol grubuna göre Ca, P, Ca x P, PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. HD ve PD grubunda, kontrol grubuna göre Ca değeri düşük, P, Ca x P, PTH değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. HD ve PD grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- 7) Tüm diyaliz grubunda PTH ile Ca arasında negatif, diyaliz süresi ile pozitif yönde korelasyon bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89:552-72.
2. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, Ozener C, Akcicek F, Camsari T, Ates K, Ataman R, Vlachojannis JG, Dombros NA, Utas C, Akpolat T, Bozfakioglu S, Wu G, Karayaylali I, Arinsoy T, Stathakis CP, Yavuz M, Tsakiris DJ, Dimitriades AD, Yilmaz ME, Gültekin M, Oreopoulos DG. Severe vitamin deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 2006; 66/4 : 247-255.
3. 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.
4. 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.
5. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55:2169-2177.
6. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002;8174-9.
7. Van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2000;293:31-52.
8. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a community-base study. *International Journal of Epidemiology* 1990;19:559-563.
9. Douglas AS, Rawless JM, Alexander E, Allan TM. Winter pressure on hospital medical beds. *British Medical Journal* 1991;303:508-509.
10. Humes HD, Weinberg JM, Knauss TC. Clinical and pathophysiologic aspect of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1982;2:5-29.
11. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296–307.
12. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-light hormone that is important

- for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87–98.
13. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. İç: Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L (ed). *Harrison İç Hastalıkları prensipleri* (15. baskı) cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004;2192-2205.
 14. Bellorin-Font E, Martin KJ. Regulation of PTH receptor-cyclase system of canine kidney: effects of calcium, magnesium and guanine nucleotides. *Am J physiol* 1981;241:F364-F373.
 15. Popovtzer M. Kalsiyum, fosfor, d vitamini ve paratiroid hormon aktivitesi bozuklukları. İç: Schrier R.W (ed), *Böbrek ve elektrolit hastalıkları* (6.baskı), Ankara: Güneş kitabevi , 2005;225-231.
 16. Lips P. Vitamin D physiology, *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92 2006; 4–8 .
 17. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 842-856
 18. Holick MF. Vitamin D. Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362–71.
 19. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 1009–28.
 20. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 1979;206:1188–1190.
 21. Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Investigat Drugs.* 2002;3:1458–63.
 22. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001;15:2579–85.
 23. Lips, P., 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev.* 22, 477–501.
 24. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;

- 64:1165–1168.
25. Johnson JM, Maher JW, Demaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum Jm. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006; 243:701–705.
 26. Reginster J-Y. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin*, 2005; 21(4): 579-585.
 27. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-281.
 28. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75:611-5.
 29. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and functional recovery after hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005; 86:64-8.
 30. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997; 7:439-443.
 31. Sharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency indifferent European countries. *Osteoporos Int*, 1998 Suppl.8: S7-12.
 32. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BC, Vitamin D status: effects on parathyroidhormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71:1577-81.
 33. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*, 2002; 13:187-194.
 34. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*, 1992;93:69-77.
 35. Başaran S, Güzel R, Benlidayı İ.C, Uysal F.G. Osteoporozda vitamin D düzeyinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12(2):35-38.
 36. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Oglesby P. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet*. 1985;9:307–9.
 37. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive Med*. 1990;19:614–22.

38. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer*. 1992;70:2861–9.
39. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002;94:1867–75.
40. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and pre-diagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000;1:847–52.
41. Feldman D, Zhao XY, Krishnan AV. Editorial/mini-review: vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology*. 2000;141:5–9.
42. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:423–30.
43. Bikle DD, Nemanic MK, Gee E, Elias P. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by human keratinocytes: kinetics and regulation. *J Clin Invest*. 1986;78:557–66.
44. Adams JS, Gacad MA, Anders A, Endres DB, Sharma OP. Biochemical indicators of disordered vitamin D and calcium homeostasis in sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1986;3:1–6.
45. Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1998;7:391–5.
46. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS, Holick MF. 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet*. 2001;357:1673–4.
47. Cross HS, Bareis P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids*. 2001;66:287–92.
48. Mawer EB, Hayes ME, Heys SE, Davies M, White A, Stewart MF, Smith GN. Constitutive synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by a human small cell lung cell line. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:554–60.
49. Maas RM, Reus K, Diesel B. Amplification and expression of splice variants of the gene encoding the P450 cytochrome 25-hydroxyvitamin D(3) 1 α -hydroxylase (CYP27B1) in human malignant glioma. *Clin Cancer*

- Res.2001;7:868–75.
50. Tsoukas CD, Provvedine DM, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, a novel immuno-regulatory hormone. *Science*. 1984;221:1438–40.
 51. Bhalla AK, Clemens T, Amento E, Holick MF, Krane SM. Specific high affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 57:1308–10.
 52. Christakos S, Liu Y, Dhawan P, Peng X. The calbindins: calbindin-D_{9K} and calbindin-D_{28K}. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D*. 2nd ed. London: Elsevier; 2005. p. 721–35.
 53. Darwish H, DeLuca HF. Vitamin D-regulated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1993;3:89–116.
 54. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia*. 1994;37:552–8.
 55. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:7861–4.
 56. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000;130:2648–52.
 57. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181–182:71–8.
 58. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;48:271–2.
 59. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:72–7.
 60. Hypponen E, Laara E, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500–3.

61. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:105–12.
62. Fahrleitner A, Dobnig H, Obernosterer A, Pilger E, Leeb G, Weber K, Kudlacek S, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med.* 2002;17:663–9.
63. Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229–38.
64. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function II: direct and indirect effects. *Am J Physiol.* 1987;253:E675–83.
65. O’Connell TD, Weishaar RE, Simpson RU. Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D₃ deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat heart. *Endocrinology.* 1994;134:899–905.
66. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:446–451.
67. Michael F. Holick, The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences, *J. Nutr.* 2005;135: 2739–2748 .
68. Terzibaşoğlu A.M, Pekpak M, Akarırmak Ü. Renal Osteodistrofi. Osteoporoz dünyasından; 2004 (Cilt:10,Sayı:4).
69. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy (Review). *J Bone Miner Res* 2002;17(12): 2094-2105.
70. Ersoy F. Üremik Kemik Hastalığının Önemi ve Klinik Özellikleri. Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı. Türk Nefroloji Derneği ve Kayseri Şubesi Nefroloji Kış Okulu Program ve Özet Kitabı. 16-17 Mart 2002, Kapadokya s; 6.
71. Doğan E. Sayarlıoğlu H. Topal C. Çalka F. Düşük dönüşüm hızlı üremik kemik hastalığı *Tıp araştırmaları dergisi* 2003;1(3):47-51.
72. Monier-Faugere M.R, Malluche H.H. Renal Osteodistrofi. İç: Goldman L, Ausiello D (ed). *Cecil textbook of medicine* (22. baskı, cilt 2) Ankara: Güneş kitabevi, 2006;1574-1579.

73. Clarkson M.R, Brenner B.M. Renal Osteodistrofi, *The Kidney* (7. baskı), Ankara: Güneş kitabevi, 2007;519-537.
74. Steven Cheng and Daniel Coyne, Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2007;16:77–82
75. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994; 41:290–296.
76. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32:912–929.
77. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73:1580–1589.
78. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effects of uric acid on plasma levels of 1,25 (OH)₂D₃ in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1023–1038.
79. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the rat kidney. *J Clin Invest* 1995;70:135–140.
80. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, De Smet RR, Sandra P, Ringoir SM. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991; 40:868–973.
81. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependant, racedependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2762–2769.
82. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24:2054–2060.
83. Bellows CG, Reimers SM, Heersche JN. Expression of mRNAs for type I collagen, bone sialoprotein, osteocalcin and osteopontin at different stages of osteoblastic differentiation and their regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D. *Cell Tissue Res* 1999; 297:249–259.
84. Fraser JD, Otawara Y, Price PA. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates the synthesis of gamma-carboxyglutamic acid protein by osteosarcoma cells: mutually exclusive expression of vitamin K-dependent bone proteins in

- clonal osteoblastic cell lines. *J Biol Chem* 1988; 263:911–916.
85. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:77–82.
86. Arık N, Sungur C, Ersoy F, Süleymanlar G. Son dönem böbrek yetmezliği tedavisi. İç: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (ed). *İç Hastalıkları* (2. baskı, cilt 1), Ankara:Güneş kitabevi, 2003;1308-1340.
87. Türkmen A. Üremik kemik hastalıklarında D vitamini kullanımı. *Anadolu Böbrek Vakfı. Renaliz Dergisi* 2002; 4(10): s 6-7.
88. Dinçer G. Osteoporozda Medikal Tedavi Yaklaşımları Alternatif İlaçlar. Osteoporoz.Gökçe Kutsal Y (ed). Roche, İstanbul, 1998:s 207-233. 106)
LeClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1026–1033.
89. LeClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1026–1033.
90. Gonzalez E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004; 24:503–510.
91. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25:362–366
92. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982;6:74–76.
93. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc.* 1987;46(5):1876–1882.
94. Taskapan H, Wei M, Oreopoulos D.G. 25(OH) Vitamin D₃ in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol* 2006;38:323–329.
95. Memmos DE, Eastwood JB, Harris E, O’Grady A, de Wardener HE. Response of uremic osteoid to vitamin D. *Kidney Int.* 1982;11:50–54.
96. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int.* 1992;41:161–165.

97. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994;41:290–296
98. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439–443.
99. Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int* 1973;3:264–272.
100. Rocco M.V, Blumenkrantz M.J. Beslenme İç:Daugirdas J.T., Blake P.G, Ing T.S(ed), (çev ed: Bozfakıoğlu S.) Diyaliz el kitabı (3. baskı) Ankara: Güneş kitabevi, 2003;420-445.
101. Mucsi I, Almasi C, Marton A, Ambrus C, Berta K, Lakatos P, Szabo A, Horvath C. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrology* 2005 Oct;64(4):288-94.
102. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okunu S, Kim M, Miki T, Morji H. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 Mar;55(3):1019-27.
103. Lu KC, Shieh SD, Chyr SH, Lin SH, Li BL, Diang LK, Chen WQ, Lin YF. Serum osteocalcin and vitamin D in postmenopausal diabetic azotemics. *Diabetes Res.* 1993;22:97-104.
104. Spaia S, Christidou F, Pangidis P, Tsoukas T, Pazarloglou M, Papa A, Vayonas G. Variability of peritoneal protein loss in diabetic and nondiabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S242-4.
105. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium–phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607–616
106. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985;43:113–122.
107. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North

- America. *Cancer Res.* 1941;1:191–195.
108. Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:16–18.
109. Qaw F, Calverley MJ, Schroeder NJ, Trafford DJ, Makin HL, Jones G. In vivo metabolism of the vitamin D analog, dihydrotachysterol: Evidence for formation of 1 alpha, 25- and 1 beta, 25-dihydrotachysterol metabolites and studies of their biological activity. *J Biol Chem.* 1993;268:282–292.
110. Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):5111–5133.
111. Eastwood JB, Bordier PJ, Clarkson EM, Tun Chot S, de Wardener HE. The contrasting effect on bone histology of vitamin D and of calcium carbonate in the osteomalacia of chronic renal failure. *Clin Sci Mol Med.* 1974;47:23–42.
112. Fournier A, Idrissi A, Sebert JL, Gueris J, Garabedian M, Renaud H, Westeel PF. Preventing renal bone disease in moderate renal failure with CaCO₃ and 25 OH vitamin D₃. *Kidney Int Suppl.* 1988;24:178–179.
113. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, Ozener C, Akcicek F, Camsari T, Ates K, Ataman R, Vlachoannis JG, Dombros NA, Utas C, Akpolat T, Bozfakioglu S, Wu G, Karayaylali I, Arinsoy T, Stathakis CP, Yavuz M, Tsakiris DJ, Dimitriades AD, Yilmaz ME, Gültekin M, Oreopoulos DG. Body pain during daily activities in patients on peritoneal dialysis. *Dialysis Transplant* 2005;2:58–72.
114. Kurt SB, McCarthy JT, Kumar R. Hypercalcemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients: Observations and parameters of calcium metabolism. In: Gahl GM, Kessel M, Nolph KD (eds). *Advances in peritoneal dialysis.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1981. pp. 467-472.
115. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN, Harter HR. Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982 Jun;21(6):862-7.
116. Eknoyan G, Levin A, Lewin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1-201.
118. Gokal R, Ramos JM, Ellis HA, Parkinson I, Sweetman V, Dewar J, Ward MK,

Kerr DS. Histological renal osteodystrophy, and 25 hydroxycholecalciferol and aluminum levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Kidney Int. 1983 Jan;23(1):15-21.

119. Zucchelli P, Catizone L, Casanova S, Fusaroli M, Fabbri L, Ferrari G. Renal osteodystrophy in CAPD patients. Miner Electrolyte Metab. 1984;10:326-332

120. Calderaro V, Oreopoulos DG, Meema HE, Hustan H, Khanna R, Quinton C, Murray T, Carmichael D. The evaluation of renal osteodystrophy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD). Proc Eu Dial Transplant ASS. 1980;17:533-542.