



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

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
MONOSİT, LENFOSİT VE DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ
HÜCRELERDEKİ VİTAMİN D RESEPTÖR
MİKTARININ ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN:

Dr. Onur Yazdan BALÇIK

Antalya, 2017



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

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
MONOSİT, LENFOSİT VE DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ
HÜCRELERDEKİ VİTAMİN D RESEPTÖR
MİKTARININ ÖLÇÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN:

Dr. Onur Yazdan BALÇIK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fettah Fevzi ERSOY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım, yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle bana destek olan, her aşamada yol gösteren, tez sürecinin her aşamasında sabırla ilgilenen saygı değer tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY'a teşekkür ederim.

Tez boyunca katkısını esirgemeyen, her aşamada yardım aldığım İmmünoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sadi KÖKSOY ve çalışma ekibine teşekkür ediyorum.

Tezin istatistiksel analiz sürecinde yardımlarını esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi danışma biriminde görev yapan Uzm. Dr. Deniz ÖZEL ERKAN'a teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez boyunca 7 gün 24 saat yanımda olan ve beni daima başaracağıma inandıran sevgili hayat arkadaşım Eda ÜLKERYILDIZ BALÇIK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Şekiller ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1.	GİRİŞ 1
2.	GENEL
BİLGİLER	4
2.1.	Epidemiyol
oji	6
2.2.	Etyoloji 6
2.3.	Kronik
Böbrek Hastalığında Semptom ve Bulgular	8
2.4.	Kronik
Böbrek Hastalığında Laboratuvar Değerleri	9
2.5.	Kronik
Böbrek Hastalığında Tedavi Seçenekleri	10
2.6.	Renal
osteodistrofi ve Vitamin D tedavisi	11
2.7.	Vitamin D
Giriş	12
2.7.1.	Vitamin D
Metabolizması	14
2.7.2.	D
Vitamininin Etki Mekanizması	17
2.7.3.	D Vitamini
Düzeyleri	20

2.7.4.	D Vitamini	
Eksikliğinin Nedenleri		21
2.8.	Kronik	
Böbrek Hastalığı ve D vitamini		23
2.9.	D	
Vitamininin Fonksiyonları		24
2.10.	D Vitamini	
Tedavisi		26
2.11.	Doğal	
İmmün Sistem		27
2.12.	Kazanılmış	
(Adaptif İmmün Sistem) ve Lenfositler		28
2.12.1.	T	
Lenfositler		28
2.12.2.	B	
Lenfositler		30
2.12.3.	Monositler	
- Doğal Öldürücü Hücreler(NK)- Büyük Granüllü Lenfositler (LGL)		30
2.12.4.	D	
Vitaminin İmmün sistemine etkisi		31
2.12.5.	Yardımcı T	
Lenfositler		32
2.13.	D	
Vitamini ve İmmün Sistem		32
2.14.	D	
vitamininin ve İmmün Sisteme Etkisi		33
3.	GEREÇ	
ve YÖNTEM		36
3.1.	Etik Kurul	
ve Proje Destek Onayı Bilgileri		36

3.2.	Hasta
Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri	36
3.3.	İstatistiksel
Değerlendirme	38
4.	BULGULAR
AR	39
4.1.	Hasta
Sayısı	39
4.2.	Yaş
.....	39
4.3.	Cinsiyet
.....	40
4.4.	Kreatinin
Düzeyi ve Tahmini GFR Değeri.....	41
4.5.	25-(OH)D ₃
Düzeyleri.....	42
4.6.	KBH’da
Etyoloji	44
4.7.	Yiyecek ve
Vitamin D	48
4.8.	Güneş Işığı
ve Vitamin D.....	57
4.9.	D Vit
Replasmanı ve Vitamin D.....	62
4.10.....	Sosyoekon
omik Faktörler ve Vitamin D.....	63
4.11.....	Gastrointes
tinal Sistem Operasyonu ve Vitamin D	66
4.12.....	İmmunoloj
ik Markerler ve Vitamin D İlişkisi	67
4.13.....	İmmunoloj
ik Markerker ve KBH İlişkisi	69

5.	TARTIŞM
A.	76
6.	SONUÇL
AR.	86
7.	ÖZET
.....	87
8.	ABSTRA
CT.	89
9.	KAYNAK
LAR.	91
10.	EKLER
.....	100

SİMGELER ve KISALTMALAR

KBH:	Kronik böbrek hastalığı
GFR:	Glomerüler filtrasyon oranı
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
BUN:	Kan üre azotu
25(OH)D₃:	25 Hidroksi vitamin D
1,25(OH)₂D₃:	1,25 Dihidroksi vitamin D
USRDS:	Birleşik Devletler Renal veri sistemi
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
ROD:	Renal osteodistrofi
RAS:	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
PTH:	Parathormon
VDR:	D vitamini reseptörü
DBP:	D vitamini bağlayıcı proteini
FGF23:	Fibroblast büyüme faktörü 23
DH:	Dendritik hücre
TLR:	Toll benzeri reseptör
PAMP:	Patojenle ilişkili moleküler paterni
LPS:	Lipopolisakkarit
LGL:	Büyük granüler lenfosit

ADDC:	Antikora bağımlı hücresel toksisite
VD:	Vitamin D
DM:	Diyabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
PKB:	Polikistik böbrek hastalığı
GN:	Glomerülonefrit
GİS:	Gastrointestinal distem
APC:	Antijen sunucu hücre
IFN:	İnterferon
CD3-VDR:	T Lenfosit yüzey belirteci
CD4-VDR:	CD4- T hücresi yüzey belirteci
CD8-VDR:	CD8- T hücresi yüzey belirteci
CD14-VDR:	Monosit yüzey belirteci
CD56-VDR:	Doğal öldürücü hücre yüzey belirteci
NHANES 3:	National Health and Nutrition Examination Survey

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.7.1 Vitamin D ₂ ve D ₃ 'ün moleküler yapısı.....	13
Şekil 2.7.1.1 Vitamin D sentezi ve aktivasyonu	15
Şekil 2.7.2.1 VDR aktivasyon şeması.....	19
Şekil 2.7.2.2 Vitamin D metabolizması.....	20
Grafik 4.13.1 CD3-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki.....	70
Grafik 4.13.2 CD4-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki.....	71
Grafik 4.13.3 CD8-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki.....	72
Grafik 4.13.4 CD14-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki.....	73
Grafik 4.13.5 CD 56-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki.....	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Tablo.1.1 GFR ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu.....	1
Tablo 2.1 Kronik böbrek hastalığında laboratuvar ve tahliller.....	5
Tablo 2.2.1 Kronik böbrek hastalığında etyoloji.....	8
Tablo 2.3.1 Kronik böbrek hastalığının klinik bulguları.....	9
Tablo 2.7.4.1 Vitamin D eksikliği sebepleri.....	23
Tablo 4.2.1 Katılımcıların KBH evrelerine göre yaş ortalamaları	39
Tablo 4.2.2 Katılımcıların vitamin D düzeyine göre yaş ortalamaları	40
Tablo 4.3.1 Cinsiyetin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.	40
Tablo 4.3.2 Cinsiyetin D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.	41
Tablo 4.4.1 Vitamin D düzeylerine göre GFR ortalamaları	42
Tablo 4.5.1 KBH evrelerinde Vitamin D ortalamaları	43
Tablo 4.5.2 D vitamini düzeylerinin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.	43
Tablo 4.6.1 KBH etyolojisinin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.	45
Tablo 4.6.2 KBH etyolojisinin Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki	

Dağılımı.	46
Tablo 4.6.3 KBH etyolojisine göre vitamin D ortalamaları	48
Tablo 4.7.1 Yiyecek tüketiminin(yumurta, balık, sakatat) Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.	50
Tablo 4.7.2 Yiyecek tüketiminin (yumurta, balık, sakatat) KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı	51
Tablo 4.7.3 Yiyecek tüketiminin(portakal, çay, süt) D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.	53
Tablo 4.7.4 Yiyecek tüketiminin(portakal, çay, süt) KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı	54
Tablo 4.7.5 Yiyecek tüketimine göre vitamin D ortalamaları.....	56
Tablo 4.8.1 Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.	58
Tablo 4.8.2 Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin vitamin D ile ilgili ortalamaları	60
Tablo 4.8.3 Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.	61
Tablo 4.9.1 D vitamini replasman durumunun D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.	62
Tablo 4.9.2 Vitamin D replasman alan hastaların Vitamin D ortalamaları.	63
Tablo 4.9.3 Vitamin D replasman durumunun KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.	63
Tablo 4.10.1 Sosyoekonomik faktörlerin vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.	64
Tablo 4.10.2 Sosyoekonomik faktörlere göre vitamin D ortalamaları....	65

Tablo 4.10.3 Sosyoekonomik faktörlerin KBH’ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı. 65

Tablo 4.11.1 GİS operasyonunun Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı. 66

Tablo 4.11.2 GİS operasyonu olan hastaların Vitamin D ortalamaları 67

Tablo 4.11.3 GİS operasyonunun KBH’ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı. 67

Tablo 4.12.1 Monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki immün markerların vitamin D düzeyine göre ortalama VDR düzeyi. 69

Tablo 4.13.1 Monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki immün markerların KBH evrelerine göre ortalama VDR düzeyi 75

GİRİŞ

Kronik Böbrek hastalığı çeşitli sebeplerle olabilen geri dönüşümsüz, ilerleyici, nefron kaybıyla seyreden ölümcül bir hastalıktır.

KBH, en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73m²’nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), GFR’ye göre evrelendirilir [1].

Tablo.1.1 GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu [2].

GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu: KDIGO 2012				Tekrarlayan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal ila hafif derecede artmış	Orta derecede artmış	Çok artmış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH kategorileri (ml/min/1.73m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif ila orta derece azalmış	45-59			
	G3b	Orta derece ila çok azalmış	30-44			
	G4	Çok azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Tablo 1.1’ de glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı (KBH) seyri gösterilmiştir. Yeşil bölgeler, düşük risk (böbrek hastalığının başka hiçbir işaretçisi yoksa KBH yok) gösterirken; Sarı bölgeler, kısmen artan riski göstermekte; Turuncu bölgeler, yüksek riski; kırmızı bölgeler, çok yüksek riski ifade etmektedir.

Kronik böbrek hastalarında humoral ve hücresele immün sistemde hasarlar oluşmaktadır. Lökosit sayısı normal olmasına rağmen immün baskılanma ve enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Bu nötrofiller, monositler, lenfositler başta olmak üzere bu hücrelerdeki fonksiyonel anormallikten kaynaklanmaktadır [2].

Kronik böbrek hastalıklarında lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivitelerinde bozukluklar, hipogamaglobulinemi ve hücre içi bağışıklık olaylarında bozukluklar dikkatlerden kaçmamıştır [3, 4].

D vitamininin hormonal işlevleri vücuttaki iskelet sistemi ve mineral metabolizması ile ilişkilidir. D vitamini barsaklardan fosfor ve kalsiyum geri emilimini artırır, kemiklerden kalsiyum resorpsiyonunu ve osteoklast farklılaşmasını uyarmaktadır. Ayrıca kemik matriksinin mineralizasyonunada yardımcı olur [5].

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml\dk’dan daha düşük olan hastalarda, hiperfosfatemi ile ilişkili 1 a-hidroksilaz enzim aktivitesi inhibisyonu sebebiyle kalsitriol düzeyleri sıklıkla yeterli seviyede değildir [6].

Bunun sebepleri şunlardır:

1. Glomeruler filtrasyon oranının(GFR) azalmış olması.
2. Üriner yoldan 25(OH)D₃ ve vitamin D bağlayıcı protein kaybının artması.
3. KBH’lı hastalarda vitamin D içeren besinlerin diyetten çıkartılması.
(süt, balık, kaymak, tereyağı vs.)
4. Vitamin D₃’ün endojen sentezinin özellikle 60 yaş üstü bireylerde güneş ışınları ile temasın azalması sonucu azalması.

Vücutta vitamin D eksikliği klinikte önemlidir. Vitamin D eksikliği kırık, osteoporoz vb. birçok komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle

vitamin D eksikliğinin tespiti ve tedavisinin düzenlenmesi gelişebilecek komplikasyonları engelleyecektir.

Aktive T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar vitamin D reseptörlerine (VDR) sahiptir. Aktif D vitaminin VDR aracılıyla aktif immünomodülatör rol oynadığı gösterilmiştir [7].

Biz bu çalışmada kronik böbrek hastalığı sebebiyle polikliniğimizde takip edilmekte olan hastalarda serum 25(OH)D₃ düzeyi ile periferik kandan izole edilecek olan immün hücrelerin davranışları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Araştırmayı 100 gönüllü ile yapmayı planladık. Araştırmaya katılacak gönüllüler serum 25(OH)D₃ düzeyi ve rutin biyokimya tetkikleri poliklinik kontrolünde çalışılan, tahmini GFR 60 ml/dk 'nın altında olan henüz renal replasman tedavisi almamış hastalar arasından seçilecektir. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml üzerinde olan gönüllüler bir grup, 20 ng/ml altında olan gönüllüler diğer grubu oluşturacaktır. Gönüllülerden alınan kan örneğinde bağışıklık sistemi hücreleri (doğal öldürücü hücre, monosit, lenfosit) izole edilecektir. Yüzey belirteçleri (CD3, CD4,CD8, CD14, CD56) tespit edilerek hücrelerin kimliği belirlenecek ve tüm hücre gruplarında VDR miktarları sayılacaktır.



2.

2. GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada önemi artan bir halk sağlığı sorunudur. Görülme sıklığı günden güne artarak ilerlemektedir [8].

Kronik böbrek hastalığı spektrumu glomeruler filtrasyon hızındaki azalmayı gösteren erken böbrek hasarı evresinden son dönen böbrek yetmezliğine kadar uzanmaktadır. Otomatik sistemlerin sık kullanılmasından dolayı, serum kreatinin düzeyindeki yükseklik hastalığın sık görülen ilk belirtisidir. Kreatinin yüksekliğini gördükten sonra ilk yapılacak işlem akut böbrek hasarını kronik böbrek hasarından ayırmaktır. Serum kreatinin düzeyindeki önceden bulunan yükseklik, proteinüri, idrar sediment patolojisi, böbrek boyutlarındaki küçülme (9 cm den az olması), multipl kistlerin var olması eski böbrek hastalığı konusunda fikir sağlar. Normal boyuttaki bir böbrek ise böbrek hastalığını dışlamaz. Çok kullanılmamakla birlikte el grafileri ve klavikula grafileri kronik böbrek hastalığı konusunda renal osteodistrofiyi göstermesi açısından bilgi verir [2].

Böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun veya olmasın patolojik (böbrek biyopsisi), laboratuvar (kan/idrar analizleri) veya görüntüleme bulgularını içerecek şekilde böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerini içerir. Bu bulgular Tablo 2.1’de gösterilmiştir [9].

Tablo 2.1 Kronik Böbrek Hastalığında laboratuvar ve tahliller [9].

KAN	İDRAR	GÖRÜNTÜLEME
• Serum kreatinin artışı • Kan üre nitrojeni artışı • Hipoalbüminemi • Hiperirüsemi • Hipo/Hipernatremi • Hipo/Hiperkalemi • Hipo/Hiperfosfatemi • Metabolik asidoz	• Mikroalbüminuri • Proteinuri • Hematuri • Eritrosit silendirleri • Piyuri • Lökosit silendirleri • Tubul hücreleri • Granüler silendirler • Lipid	• Artmış ekojenite • Küçük“hiperekoik” böbrekler • Tek böbreğin yokluğu • Böbrekte skar • Büyük böbrekler • Böbrek boyutlarında farklılık • Hidronefroz • Üriner obstrüksiyon • Renal arter stenozu • Nefrokalsinozis • Üriner kalkül/taş hastalığı • Kistik böbrek hastalığı • Meduller sünger böbrek

Evre 1 ve 2’de hastalar genellikle semptom vermezler. Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri normal veya normale yakındır. Bu evrelerde asit baz, sıvı ve elektrolit dengesi kalan sağlam nefronların fonksiyonlarındaki artış ile devam ettirilmektedir. Evre 3’te BUN ve kreatinin seviyesi artmıştır. Bu evrede hastalarda genellikle semptom ortaya çıkmaktadır. Evre 4’te GFR ileri düzeyde azalmış olup anemi, metabolik asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalemi olabilir.

Evre 5’te genellikle evre 4’teki bulguların daha da şiddetlenmesi ile karakterizedir. Bu evrede renal replasman tedavisine başlanması gerekmektedir. Evre 5D diyaliz tedavisi alan (hemodiyaliz/periton diyalizi) hasta grubunu tanımlar [10].

2.1. Epidemiyoloji

KBH birleşik devletlerde yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir. Son dönem böbrek yetmezliği hastası Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi (USRDS) 2013 raporuna göre 2011’de %4 daha düşüktür. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının bakımı pahalıdır. 2011 de ABD Medicare bütçesine yaklaşık 34 milyar dolara mal olmuştur [2].

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda evre 5D KBH insidansında ve prevelansında artış izlenmiştir. 2013 yılı sonu itibariyle 66711 hastanın son dönem böbrek yetmezliğinden dolayı renal replasman tedavisi aldığı ortaya konmuştur.

Son dönem böbrek hastalığı prevalansı milyon nüfus başına 870, insidans ise 138 olarak belirtilmiştir. Son 2 yılda insidansta bir azalma olduğu dikkati çekmiştir. Veri toplama yöntemleri arasındaki değişimin bunda rolü olduğu düşünülmektedir [11].

2.2. Etyoloji

Diyabet ve hipertansiyon kronik böbrek hastalığının en önemli iki sebebidir [12].

Kronik böbrek hastalığı birçok sebeple gelişebilir. Ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte en sık görülen nedenler arasında diyabet, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati ve interstisiyel nefritler yer almaktadır [13].

Kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesi sırasında böbrek hastalığının nedeninin bulunması için gayret gösterilmesi gerekmektedir. Yapılacak biyopsi kesin teşhis için en önemli ve spesifik yöntemdir. Olası komplikasyonlarından dolayı klinik ve görüntüleme bilgileri de yeterli olabilmektedir [2].

Kronik Böbrek Hastalığının Başlıca Sebepleri Şunlardır [14].

1. Primer glomerüler hastalıklar

- ✓ Membranöz nefropati
- ✓ Minimal değişiklik hastalığı
- ✓ Fokal ve segmental glomeruloskleroz
- ✓ Membranoproliferatif glomerulonefritler
- ✓ Ig A nefropatisi

2. Sekonder glomerüler hastalıklar

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

3. Tübülointerstisyel nefritler

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

4. Herediter hastalıklar

- ✓ Polikistik böbrek hastalığı
- ✓ Alport sendromu
- ✓ Medüller kistik hastalık

5. Obstrüktif nefropatiler

- ✓ Prostatik hastalık
- ✓ Retroperitoneal fibrozis / tümör
- ✓ Konjenital bozukluklar
- ✓ Nefrolithiazis

6. Vasküler hastalıklar

- ✓ Renal arter stenozu
- ✓ Hipertansif nefroskleroz

Tablo 2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Etyoloji [15].

Etyoloji	Yüzde (%)
Diyabetes mellitus	%32
Hipertansiyon	%28
Glomerulonefrit	%7
Polikistik böbrek hastalığı	%5
Piyelonefrit	%3
Amiloidoz	%2
Renal vasküler hastalık	%1
Diğer	%7
Etyolojisi bilinmeyen	%14
Bilgisi bulunmayan	%1

Kronik böbrek hastalığında en sık yer alan hastalıklar yukarıdaki Tablo 2.2.1’de gösterilmiştir.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Semptom ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığının belirtiler zaman içinde gelişir ve spesifik belirtiler değildir. Hastaların çoğunun son döneme kadar herhangi bir şikayeti yoktur. Kronik böbrek hastalığı ve bunu izleyen son dönem kronik böbrek yetersizliği sürecinde hemen hemen tüm organ ve sistemleri ilgilendiren semptom ve bulgular / laboratuvar anormallikleri ortaya çıkar [14].

Glomerüler filtrasyon hızının düşmesinin sonucu olarak serum üre ve kreatinin değerleri artsa da, GFR 30 ml/dk’nın altına düşene kadar hastalarda semptom gözükmez. Fakat bazen renal hasarın erken dönemde de anemi, iştah azalması, nokturi, hafif güç kaybı, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde bozukluklar görünebilir. Ama genelde ilk semptom nokturi halsizlik ve böbreğin konsantrasyon yeteneğini kaybetmesi, nefes darlığı, el ayaklarda şişlik, göz çevresinde ödemdir.

GFR 30 ml/dk’nın altına düştüğü zaman üremik belirtiler ortaya çıkmaya başlar, klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkar. GFR 15

ml/dk'nın altına düştüğü zaman (son dönem böbrek yetmezliği) hayatın devam etmesi için mutlaka renal replasman tedavisi gerekmektedir. Üremi tüm organ ve sistemlerin fonksiyonlarında bozukluklara yol açar.

Serum üre nitrojeni (BUN) ve plazma kreatinin düzeyleri ile semptom ve bulguların ortaya çıkması arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Klinik tabloların oluşumuna, hastalıkların ve kişilerin bireysel özellikleri yanında, böbreklerin hasırlanma karşısında adaptasyon mekanizması da katkıda bulunmaktadır. İlerleyen dönemlerde KBH'da tüm sistemler etkilenmektedir [16].

Kronik böbrek hastalığında semptom ve bulgulardan Tablo 2.3.1'de bahsedilmektedir.

Tablo 2.3.1 Kronik Böbrek Hastalığının klinik bulguları [17].

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji –İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (altıminyuma bağlı), aşılama cevabı azalma, tüberkülin gibi tanısıl testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hipertürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Laboratuvar Değerleri

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

Üç hesaplama yöntemi vardır. Bunlar; Cockcroft Gault denklemi, MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) çalışması denklemi ve EPI formülü ile hesaplanan denklemdir.

- *Cockcroft Gault denklemi:*

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

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

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

- *GFR by CKD-EPI 2009 formülü:* $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 (\text{kadın}) \times 1.159 (\text{siyah})$

{ $\kappa = 0.7$ (kadınlarda) or 0.9 (erkeklerde), $\alpha = -0.329$ (kadınlarda) or -0.411 (erkeklerde), min = minimum SCr/ κ or 1, max: maximum SCr/ κ or 1}

Ölçülmesi gereken kan değerleri serum kreatinin ve üre konsantrasyonu, elektrolit ve mineral konsantrasyonları (sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, kalsiyum, fosfor) ve ürik asittir. Albüminüri derecesi de ölçülmelidir [18, 128].

2.5. Kronik Böbrek Hastalığından Tedavi Seçenekleri

Hastalığın progresyonunun önlenmesinde bazı önemli noktalara dikkat etmek gerekmektedir. Etkili bir antihipertansif tedavi sağlanmalıdır. Diyabet ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ele alınması önemlidir. Sigara kullanımının kesilmesi gerekmektedir. Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gerekmektedir. Hiperlipidemi önlenmesi açısından diyet ve medikal tedavi önemsenmelidir. Dehidratasyondan kaçınılmalıdır. Fosfat kısıtlı diyetle özen gösterilmelidir. Anemisi olan hastaların hematokriti %33-36 olaca şekilde tedavi edilmelidir. Anti hipertansif tedavide renin anjiyotensin aldosteron (RAS) blokajı ilk sırada tercih edilmesi gereken ilaçlardan biri olmalıdır. Beslenme ve D

vitamini replasmanına özen gösterilmelidir. Eritropoetin tedavisi gündemde tutulmalıdır. Kan basıncının gece gündüz ritminin düzenlenmesine özen gösterilmelidir.

Protein kısıtlı diyet uygulanmalıdır. İlerlemiş kronik böbrek hastalığında tavsiye edilen diyetle protein alımı 0.60 g/kg/gündür. Bunun en az %50 sinin biyolojik değeri olan protein olması gerekmektedir.

KBH, son dönem böbrek yetmezliğine ilerlerken renal replasman tedavisi hazırlığı gerekmektedir. Orta derecede kronik böbrek hastalığı olan hastaların KBH'a ilerleme riskinin farkına varılması, son dönem böbrek yetmezliğine kadar geçecek zamanın öngörülmesi ve renal replasman tedavisi ile ilgili eğitim verilmesi için birlikte hareket etmek amacıyla nefroloğa sevk edilmesi gerekmektedir.

Opsiyonlar arasında böbrek nakli, diyaliz bazen de özellikle diyaliz istemeyen hastalarda diyalizsiz palyatif tıbbi tedavi seçenekleri oluşturmaktadır [2].

2.6. Renal osteodistrofi ve vitamin D tedavisi

Renal osteodistrofi (ROD) böbrek fonksiyon bozukluğu arttıkça ilerlemektedir. ROD, yüksek döngülü kemik hastalığı-osteitis fibroza sistika (sekonder hiperparatiroidizm-sHPT), düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi) ve her iki gruptan özellikler gösteren mikst tip olmak üzere üç ana grupta incelenebilir [19].

Renal osteodistrofi tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- ✓ Serum kalsiyum ve fosfor değerleri normal düzeyde tutulmalıdır.
- ✓ Paratiroid hiperplazisi engellenmeli, eğer sekonder hiperplazi geliştirse PTH salgılanması baskılanmalıdır.
- ✓ Kalsiyumun iskelet dışı birikimini engellenmesi gerekmektedir. Kemik hastalığına yol açabilen alüminyum ve demir gibi maddelerin vücutta birikimini engellemek veya geri çevirmek gerekmektedir [20].

Parathormon 4 paratiroid bezi tarafından üretilen peptit yapılı bir hormondur. İyonize kalsiyumdaki minimal değişiklikler PTH sekresyonunda artışa yol açar, serum kalsiyumundaki en küçük artışlar PTH sekresyonunun baskılanmasına sebep olmaktadır.

PTH üç organı hedef almaktadır. İlk etkisini kalsiyum atılımını engelleyip fosfat atılımını arttırmakla böbrekte yapmaktadır. Aynı zamanda bikarbonat reabsorbsiyonunuda engellemektedir. Ayrıca 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] üretimini de stimüle etmektedir.

PTH ayrıca iskelet sistemini de direkt olarak hedef almaktadır. Ostoklastik aktiviteyi arttırarak kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunup kalsiyumu hızlı bir şekilde arttırabilmektedir. Yeni kemik üretimi için osteoblast aktivitesini de uyarabilmektedir. Aynı zamanda 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] sentezini arttırmasından dolayı intestinal kalsiyum absorbsiyonunda indirekt olarak artmaya sebep olmaktadır [2].

Vitamin D tedavisinde günlük 400 IU içeren vitamin D multivitamin preperatlarının alınması çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Yaşlılarda kalça fraktür riskini engelleyen dozun 800 IU olması sebebiyle en uygun doz 800 IU kabul edilmiştir. 40.000 IU ve üzerinde alan hastalar dışında toksisite nadir görülmektedir. Vitamin D tedavisi her zaman kalsiyum desteği ile birlikte yerine replase edilmelidir. Ağır bir eksiklik söz konusu ise başlangıçta farmakolojik yerine koyma 50,000 IU\hafta, 3-12 hafta boyunca yükleme tedavisi yapılmalıdır. Barbiturat ve fenitoin gibi vitamin D eksikliğine yol açan ilaçlar kullanıldığında idame için farmakolojik dozlar gerekebilir. Kalsiyum desteği ise 1,5-2 gr elementer kalsiyum tedavisinden oluşmaktadır. Vitamin D replasmanı yapılan hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 100-250 mg/saat civarında olmalıdır [21].

2.7. Vitamin D Giriş

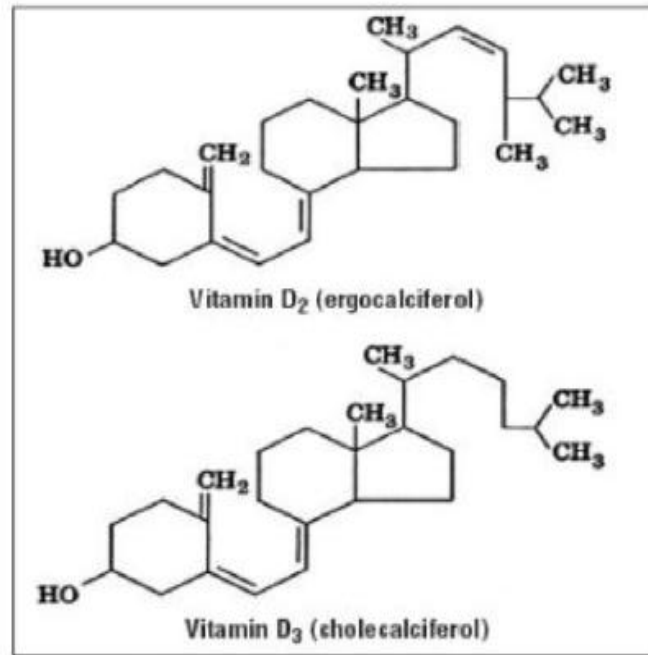
Vitamin D terimi, ilk defa 1922 senesinde Mc Callum tarafından, balık karaciğeri yağından edile edilen faktör için kullanılmıştır [22].

1923 'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve ultraviyole ışık sayesinde d vitaminin üretildiğini göstermişlerdir [23].

Güneş ışığına uzun süreli maruziyet sonucunda previtamin D₃ ve vitamin D₃ inaktif metabolitlere (lumisterol, takisterol, 5,6-transvitamin D ve suprasterol 1,2) dönüştüğünden dolayı vitamin D intoksikasyonu gerçekleşmemektedir [24, 25].

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak vitamin preparatlarıyla dışarıdan alınabilirler. D vitamini dokuda üretilir ve kan dolaşımına verilir. Parakrin ve endokrin etkiler gösterir ve çalışması geri besleme (feedback) mekanizmasıyla düzenlendiğinden dolayı steroid yapılı hormon olarak geçmektedir. Yağda eriyen vitaminlerdendir [26].

D vitamini anatomik olarak steroid hormonlara benzer. Fakat steroidlerde B halkası kapalı olduğu halde, D vitamininde bu halka açıktır [27].



Şekil 2.7.1: Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı [28].

Vitamin D' nin 37 metaboliti mevcut olup bunlardan en iyi bilinen iki formu Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve Vitamin D₂ (ergokalsiferol)' dir. Bunlar Şekil 2.7.1'de gösterilmiştir.

Vitamin D₃ hayvansal kökenlidir, UV ışınları yardımıyla deride sentezlenir. Vitamin D₂ ise mantar ve bitkilerden üretilir. Çalışmalar sonucunda vitamin D₃'ün vitamin D₂'ye göre çok daha etkili olduğu gösterilmiştir [29, 30].

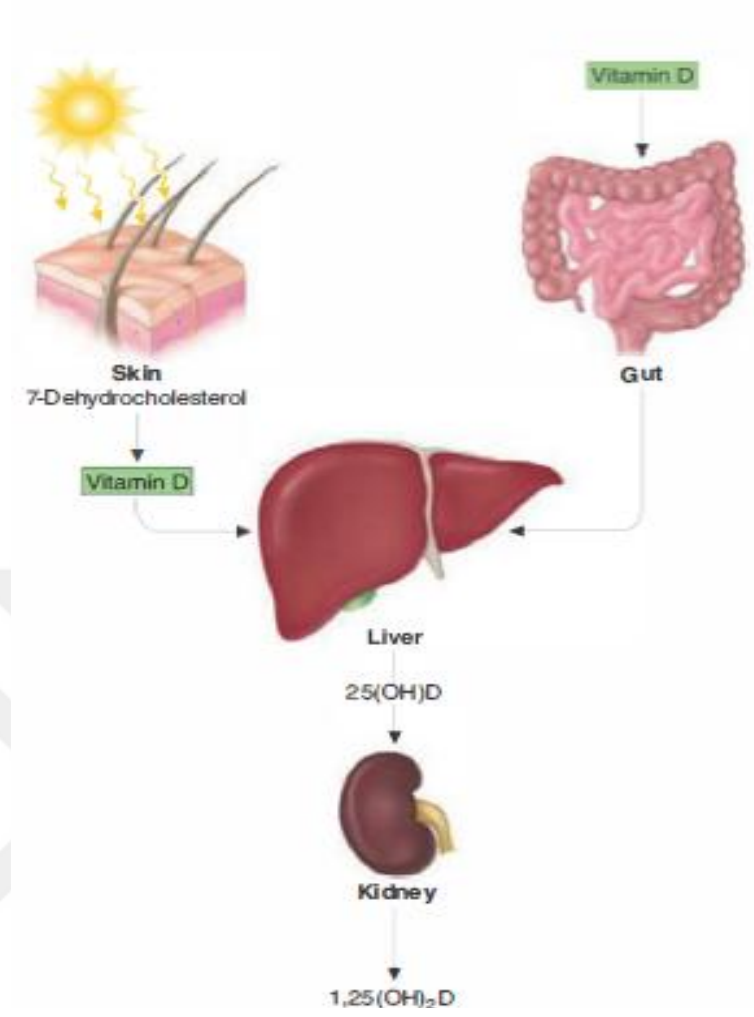
Günlük alınması gereken doz kişinin vücut yüzeyinin 30 dakika güneş ışığına maruz kalması ile ilgilidir. D vitamininin, % 80' inden fazlası derinin epidermis tabakasında sentezleniyorken % 20 kadarı ise dermis tabakasında sentezlenir [31].

D vitamini içeren Besinsel kaynaklar; yeşil soğan, brokoli, somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, süt, karaciğer, tereyağı, yumurta sarısı, maydanoz, su teresi ve mantar olarak öne çıkmaktadır [32].

Biyolojik aktif form 1,25-(OH)₂D₃ ise ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve kandaki düzeyleri ise 25-(OH)D₃'den 1000 kat düşüktür [33].

2.7.1. Vitamin D Metabolizması

1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] iyon ve mineral homeostaz regülasyonunda yer alan majör steroid hormondur. Vitamin D ve metabolitleri vitaminlerden çok hormon ve hormon öncülleri olarak geçmektedir. Çünkü uygun biyolojik koşullarda endojen olarak üretilabilmekte ve üretildikleri yerden başka dokularda fizyolojik etkilerini göstermektedirler.



Şekil 2.7.1.1 Vitamin D Sentezi ve Aktivasyonu [34].

Derinin ultraviyole ışığa yanıt olarak, fotokimyasal bir ayrışma sonucunda 7-dehidrokolesterolden vitamin D oluşur. Derideki vitamin D üretimi, ultraviyole ışığın deriye penetrasyonunu önemli ölçüde bozulduğu durumlarda azalabilir. Bitkisel kaynaklardan elde edilen D vitamini D₂ şeklinde iken, hayvansal kaynaklardan elde edilenler D₃ şeklindedir. Bu iki form vitamin D tarafından eşit derecede aktive edilir.

İnce bağırsaktan absorbe edilen veya deride sentezlenen vitamin D dolaşıma katılır ve karaciğerde sentezlenen α-globulin olan vitamin D bağlayıcı globüline bağlanır. Daha sonra Vitamin D karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrar. Ortaya 25-hidroksivitamin D [25(OH)D₃] çıkar.

Bu form Vitamin D'nin majör dolaşan ve depo edilen formudur. Plazmadaki 25(OH)D₃'nin yaklaşık %88 i vitamin D-bağlayıcı proteine, %0,03 serbest ve geri

kalani ise albumine bağıdır. 25(OH)D₃ nin yarılanma ömrü yaklaşık 2-4 haftadır, ancak nefrotik sendrom gibi vitamin D bağlayıcı protein seviyesi azaldığında bu sürede dramatik olarak düşer [35].

Aktif hormon oluşumu için gerekli olan son hidroksilasyon böbrekte oluşur. 25(OH)D₃ 1- α -hidroksilaz, proksimal tübül hücrelerinde bulunan sitokrom P450-benzeri mikst fonksiyonlu oksidaz ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. Vitamin D Sentezi ve Aktivasyonu Şekil 2.7.1.1’de gösterilmiştir.

Kalsiyum ve 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] bunu baskılar. 1- α -hidroksilaz ayrıca plasentanın trofoblastik tabakasında da bulunur. Aynı zamanda sarkoidoz, tüberküloz, berilyozis ve lenfomalarda da üretilir. Bahsedilen bu son 4 durumda interferon α ve TNF ile indüklenir iken, kalsiyum ya da 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] ile regüle edilmemektedirler.

Vitamin D metabolitlerinin inaktivasyonu için majör yol; birçok dokuda bulunabilen vitamin -D-24 hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyon aşamasıdır. 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃]’nin polar metabolitleri safraya sekrete edilir ve enterohepatik dolaşıma katılırlar. Ardından yeniden reabsorbe olur. Terminal ileum hastalıklarında bu dolaşımın zarar görmesi vitamin D metabolitlerinin hızla kaybolmasına neden olur [35].

Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D₃’den 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D₃’e dönüşümünün sadece böbreklerde olmadığı görülmüştür. 1- α hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok doku veya hücrede bulunabilmektedir [35].

Vitamin D, safranın da yardımıyla ince bağırsak tarafından absorbe edildikten sonra lenf sistemiyle dolaşıma katılarak karaciğerde depolanır. Yapılan çalışmalarda en çok yağ dokusunda daha sonra kas dokusunda vitamin D depolandığı görülmüştür [36].

Periferal dokularda sentezlenen aktif D vitamininin parakrin ve otokrin etkileri ön plandadır. Apoptozisin, immün cevabın, nöromuskuler sistem fonksiyonlarının ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesinden sorumlu tutulmaktadır [37, 38].

Aktif metabolit $1,25-(OH)_2D_3$ hücreye girer ve çekirdekdeki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Bu yapı retinoid reseptörüyle heterodimer meydana getirir ve bağlantılı gen üzerindeki vitamin D duyarlı bölgeye tutunur. Ardından transkripsiyon, translasyon meydana gelir ve kalsiyum bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi proteinler oluşur. Nükleer VDR' ler kas, deri, hematolenfopoietik ve sinir doku ile üreme, endokrin sistem dokularında mevcuttur. Ancak osteoklast hücrelerinde nükleer VDR bulunmadığından $1,25-(OH)_2D_3$ bu hücreleri indirekt veya gen ile bağlantısız bir mekanizma ile etkilemektedir. Benign, malign epitelyal ve fibroblastik dokularda da $1,25-(OH)_2D_3$ reseptörü mevcuttur. Birçok onkogen ürününü içeren birçok fazla proteinin $1,25-(OH)_2D_3$ tarafından düzenlendiği düşünülmektedir [36].

Aynı zamanda vücudumuzda birçok hücrenin $1-\alpha$ -hidroksilaz enzimi ve VDR taşıdığı gösterilmiştir. Bu nedenle birçok doku hücresinde (makrofajlar, vasküler endotel hücreleri dendritik hücreler, enterositler, paratiroid hücreler, osteoblast, osteoklast, keratinosit, fetal trofoblastlar desidual stromal hücreler, pankreatik β hücreleri, renal tübül hücreleri vs.) $1,25(OH)_2D_3$ sentezi yapılmakta ve intakrin olarak etki etmektedir [39].

Aynı zamanda fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) de, proksimal tübülde 1α -hidroksilaz aktivitesini azaltarak $1,25(OH)_2D_3$ üretimini inhibe eder [40].

2.7.2. D Vitamininin Etki Mekanizması

$1,25$ -dihidroksivitamin D [$1,25(OH)_2D_3$] biyolojik etkisini, çekirdekdeki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. Bu reseptör retinoid reseptörler, tiroid hormon reseptörleri, ve peroksizom proliferatör-aktive reseptörlerinin de dahil olduğu bir alt aileye üyedir. Bu grubun diğer üyelerinin aksine sadece bir VDR izoformu izole edilmiştir. VDR retinoid X reseptörü ile birlikte heterodimer olarak hedef DNA sekansına bağlanır ve hedef gen ekspresyonuna neden olur. Bu işlemi aktive edici transkripsiyon faktörlerinin etkisini engelleyerek ya da transkripsiyonel olarak baskılanmasına neden olan yeni proteinleri kodlayarak yapar. VDR aktivasyon şeması Şekil 2.7.2.1'de gösterilmektedir.

1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] VDR'ye diğer vitamin D metabolitlerine göre yaklaşık 3 kat daha fazla afinite gösterir. Normalde diğer metabolitler reseptör bağımlı olayları stimüle etmezler. Fakat vitamin D toksisitesi durumunda anlamlı bir şekilde artmış olan $25(\text{OH})\text{D}_3$ VDR ile etkileşerek vitamin D bağlayıcı proteinden 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] yi ayırır ve aktif hormonun biyoyararlanımını arttırarak hiperkalsemiye yol açar.

VDR birçok doku ve hücrede bulunmaktadır. 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ince barsakta bulunan kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli rol oynadığı düşünülen calbindin 9K'nın majör aktivatörüdür. Diğer iki kalsiyum taşıyıcısı olan TRPV5 ve TRPV6 de vitamin D ye duyarlıdır. 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ince bağırsakta bulunan bu genlerin ekspresyonunu indükleyerek intestinal kalsiyum emilim etkinliğini arttırır. VDR osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu düzenler. Hedef genler: osteopontin, osteokalsin ve kemik matriks proteinleridir. Bunlar 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ve tip 1 kollajen tarafından regüle edilir. Aktif vitamin D ve PTH, osteoklast farklılaşmasını ve osteoklast aktivitesini arttıran RANK ligandının ekspresyonunu indüklerler.

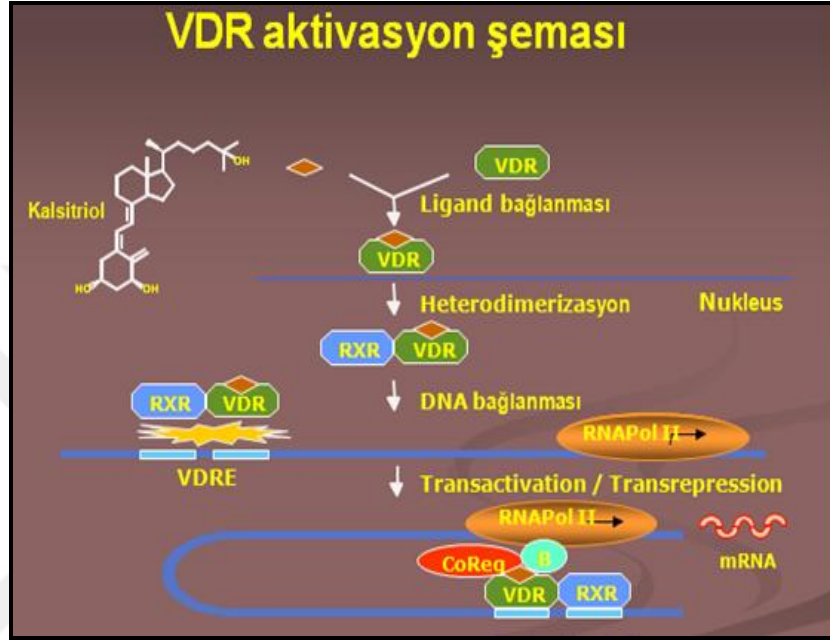
Paratiroid bezdeki hücrelerde VDR antiproliferatif etki gösterir ve PTH geninin transkripsiyonu baskılar. Bu mekanizma sekonder hiperparatiroidideki hiperparatiroidinin önlenmesine yönelik vitamin D replasmanının mantığını yansıtmaktadır [41].

Aynı zamanda, PTH, VDR ekspresyonunun düzenlenmesinde görev yapmaktadır. Östradiol osteoblastik hücrelerde VDR ekspresyonunu arttırarak postmenapozal kadınlarda osteoporoza karşı koruyucudur [42].

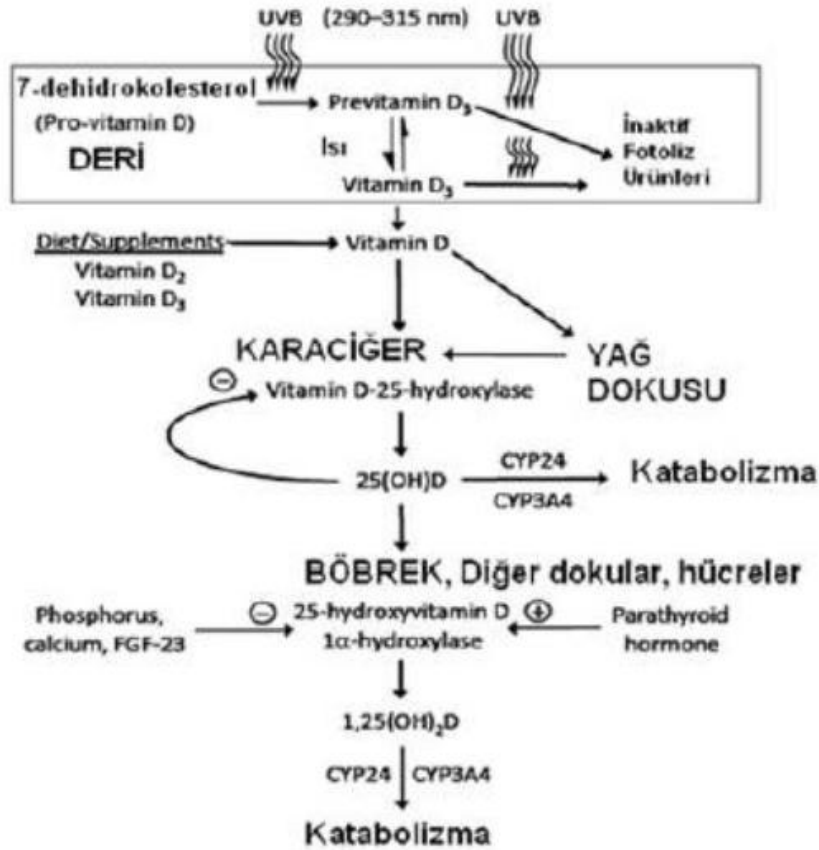
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezi azaldığında 1- α hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine FGF 23'ün, 24-hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir [43, 44].

D vitamini genomik etkisini VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek göstermektedir. Non-genomik etkisini ise hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür (Cl) trans-membran

geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini arttırarak yapmaktadırlar. Aynı zamanda D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0,8-5'ini regüle ettiğini önemle belirtmektedir [45].



Şekil 2.7.2.1 VDR aktivasyon şeması [46].



Şekil 2.7.2.2 Vitamin D Metabolizması [37].

Başka bir bakış açısıyla Vitamin D Metabolizması şekil Şekil 2.7.2.2’de özetlenmiştir.

2.7.3. D vitamini düzeyleri

Kişideki vitamin D düzeyini değerlendirmek için yarı ömrü 2-3 hafta olan, 25(OH)D₃ düzeyine bakılmalıdır. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösterir. Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D₃ ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeyleri 25(OH)D₃’den 1000 kat daha düşüktür. Yapılan çalışmalar sonucunda; çoğu araştırmacı D vitamini’nin; 30 ng/ml’nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli, 20 ile 30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 20 ng/ml’nin (50 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir. 25(OH)D₃ düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonu olarak bahsedilmektedir [47].

2.7.4. D vitamini eksikliğinin nedenleri

Vitamin D eksikliği prevelansı değişkenlik gösterir, nc National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3) sonuçlarına göre ABD’de eksiklik yaygındır. Vitamin D eksikliğinin klinik tablosu deride vitamin üretiminde yetersizlik, vitamin D kaybının artması, diyetteki yetersizlik, aktivasyonun bozulması veya biyolojik olarak aktif vitamin D ye direnç gelişmesi şeklinde sıralanabilir.

Risk grubundaki kişilere örnek verecek olursak yaşlılar ve evde bakım yapılan hastalardır. Barsakların etkilendiği hastalıklarda da eksiklik meydana gelebilir. Özellikle terminal ileumu tutan hastalıklarda malabsorbsiyon sık görülür ve eksikliğe yol açar. Sitokrom p 450 mikst fonksiyonlu oksidazları indükleyen bazı ilaçlar (barbitüratlar, fentoin, rifampisin) vitamin D metabolitlerinin inaktivasyonunu hızlandırabilir. Karaciğer harabiyetine yol açan hastalıklar ya da izoniazid ile ilişkili bozulmuş hidroksilasyon nadir sebeplerdendir. Bozulmuş 1- hidroksilasyon ağır renal disfonksiyonu olan kişilerde azalmış nefron kitlesi ve artmış FGF23’ten dolayı sıktır. Otozomal resesif kalıtılan psd-vitamin D- eksikliği ile ilişkili rikets de ise renal 1- hidroksilazda mutasyon olur. Normal 25(OH)D₃ seviyesi ve yüksek PTH seviyesine rağmen 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] seviyesi düşüktür. Bu hastalıklarda ömür boyu aktif D vitamini gereklidir. VDR mutasyonlarının görüldüğü hereditier vitamin D- dirençli riketsde ise 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] seviyesi dramatik olarak yükselir [41].

25(OH)D₃’n iskelet sağlığı ve immün fonksiyonlar için optimal miktarı konusunda görüş birliği yoktur. Bazı uzmanlar (Amerikan Geriatri Derneği, Uluslararası Osteoporoz Vakfı, Ulusal Osteoporoz Vakfı,) zelliklerde yaşlılarda kırık ve düşme riskini azaltacak en az miktarın 30 (75 nmol/L olması gerektiğini savunmaktadır. Ama tüm uzmanlar iskelet sağlığı için 25(OH)D₃’n en uygun konsantrasyonunun net olarak bulunamadığını minimum 20 ng/ml olması gerektiğini düşünüyorlar.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 kronik böbrek hastalarında 25(OH)D₃ düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesini ve tedavi edilmesini doğru buluyorlar [48].

Ultraviyole ışınların ve cildin bazı durumlarında vitamin D miktarı etkilenmektedir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11:00-15:00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller de etkilemektedir. Ozon miktarı, bulutlar ve aerosollerin vitamin D üretimini etkilemesinin sebebi vitamin D üretimi için gerekli olan UV ışının eşik değerini yükseltmesidir. Bu faktörler olduğunda eşik değeri aşılamadığından dolayı sentez yapılamamaktadır. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş (yaşla birlikte epidermiste 7-DHK konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır), giyim, ciltte güneş koruyucu ekipmanların kullanımı gibi sebepler etkili olmaktadır [49, 50].

Aynı zamanda malabsorbsiyon sendromunda, çölyakta, crohnda, pankreatik yetersizlikte, kistik fibrozisde, kolestatik karaciğer hastalığında da vitamin D eksikliği oluşabilmektedir [51].

Vitamin D eksikliğinde özellikle yaşlılarda kas zayıflığı, sarkopeni, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerde ciddi oranda artış görülebilmektedir [52]. Vitamin D eksikliğinin sebepleri tablo 2.7.4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7.4.1 Vitamin D eksikliği sebepleri

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ	
1	Derideki üretimin bozulması
2	Diyetteki eksiklik
3	Malabsorbsiyon
4	D Vitamini kaybının artması
	Artmış metabolizma(barbituratlar, fenitoin, rifampisin)
5	Bozulmuş 25-OH
	Karaciğer hastalığı
	İzoniiazid
6	Bozulmuş 1- α OH
	Hipoparatiroidi
	Renal Yetersizlik
	Ketokonazol
	Onkojenik osteomalazi
	X'e bağlı hipofosfatemik rikets
7	Hedef organ direnci
	Vitamin D reseptör mutasyonu
	Fenitoin

2.8. Kronik Böbrek Hastalığı ve D vitamini

Kronik böbrek hastalığında kalsiyum, fosfor ve vitamin D ile ilgili etkiler vasküler sistemde ve iskelet sisteminde kendini göstermektedir. Temel olay fosfatın artmasından dolayı PTH'nin artmasıdır. Hiperfosfateminin direkt etkisinden dolayı veya böbrek hastalığından dolayı kalsitriol oluşumu azalır. Hiperfosfatemiden dolayı olan veya aktif vitamin D azalmasından dolayı olan hipokalsemide direkt olarak PTH gen transkripsiyonunu etkiler. Yüksek döngülü kemik hastalığının sonucunda osteitis fibroza sistika, brown tümör oluşabilir.

Artmış alüminyum birikiminin veya metabolik asidozun etkisiyle vitamin D eksikliği meydana gelir ve adinamik kemik hastalığı osteomalazi gibi düşük döngülü kemik hastalığı ortaya çıkabilir.

Yapılan çalışmalarda hiperfosfatemi kardiyovasküler mortaliteyi sadece kronik böbrek hastalığında değil daha erken evre KBH'larda da arttırmaktadır. Sonuç olarak hiperfosfatemi vasküler hücrelerde gen ekspresyonunda değişiklik yaparak osteoblast benzeri özellik sergilerler [41].

Yapılan çalışmalarda, KBH'lı 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 ettiği görülmüştür [53].

PTH sitümlasyonundan kaçınmak için de 25(OH)D₃ düzeyinin yüksek olması gerektiği bildirilmiştir [54].

2.9. D vitamininin fonksiyonları

D vitamininin vücuttaki mineral metabolizması ve iskelet sistemi ile ilişkili primer hormonlardan biridir. D vitamini barsaklardan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır, osteoklast farklılaşmasını ve kemiklerden kalsiyum resorpsiyonunu uyarır. Ayrıca kemik matriksinin mineralizasyonunu destekler [55].

Vitamin D eksikliği barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunda bozulmaya sebep olarak kalsiyum seviyesinde düşmeye yol açar. Hipokalsemiye sekonder PTH artışı kemik rezorpsiyonuna yol açar. Artan PTH renal 1 α -hidroksilazın en güçlü uyarıcısı olduğundan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D₃] artışına yol açabilir ve seviyeleri paradoks olarak yüksek olabilir.

PTH aynı zamanda üriner fosfat miktarını da artırır. Düşük fosfor düzeyleri ile yeterli (kalsiyum x fosfor) ürünü oluşamayacağı için osteoblastların yaptığı matriks kollajenin mineralizasyonu için yeterli olamaz ve çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi gelişir [56].

Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor, parathormon, vitamin D metabolizması üzerinde etkisi büyüktür. Aynı zamanda büyüme gelişmeye katkıda bulunur. Vücudun büyüme ve gelişmesi ve beyin gelişimi üzerinde katkıları olduğu gibi eksikliğin maligniteler, otoimmün hastalıklara, enfeksiyonlara, diabetes mellitus gibi hastalıklara da yol açtığı bilinmektedir [57].

Kalsitriolün VDR reseptörüne tutunması ile immün sistem hücrelerinde VDR'nin keşfi ve aktive dendritik hücrelerde (DH) D vitamini üretiminin

gösterilmesi ile D vitamininin immün sistemdeki fonksiyonları gündeme gelmiştir [58].

Periferal dokularda üretilen aktif D vitamininin parakrin/otokrin etkileri ön plandadır. Hücre farklılaşmasının, İmmün cevabın, apoptozun ve nöromusküler sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinden görev almaktadır [30, 37].

Ektrarenal dokularda lokal olarak üretilen $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ nükleer VDR'ye bağlanarak otokrin ve parakrin etki gösterir. $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün nükleer VDR'ye bağlanması ile bazı etkiler ortaya çıkar.

Antikoagulan, profibrinolitik, ve antifibrotik olayları kontrol eder. Renin anjiotensin sistemini baskılar. Doku gelişimi için gerekli hücre proliferasyonu ve apoptozisi düzenler. İnsülin sinyal yolağını kontrol eder, insülin direnci ile ilişkilidir [59].

D vitamini ve immün sistem ilişkisinin incelendiği birçok çalışmada ise önemli sonuçlar elde edilmiştir. Hem doğal immün sistem hem de kazanılmış immün sistem üzerinde D vitamininin önemli etkileri söz konusudur. D vitamininin immün modülatör etkisi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün monosit öncülü hücrelerin olgun makrofaj benzeri hücrelere farklılaşmasını uyarmasının ortaya çıkmasıyla anlaşılmıştır. Daha sonra gelen birçok araştırma D vitamini immün sistem ilişkisinin farklı özelliklerini göstermiştir. Adams ve arkadaşları bir hastanın sarkoid granülomundan elde ettikleri makrofajın D vitamini öncüsü olan $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezlediğini görmüşlerdir. Bu hücrelerdeki $1-\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin varlığı sarkoidoz hastalarında ki artmış $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyelerini açıklamaktadır [60].

D vitamininin dendritik hücreler üzerinde de regülatör etkileri bulunmaktadır [61].

Doğal ve kazanılmış immün sistem arasında önemli görevleri olan antijen sunucu hücre olarak da bilinen dendritik hücreler de D vitamininin regülasyonu altındadırlar. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve D vitamini analogları dendritik hücrelerin aktivitelerini, maturasyonlarını inhibe etmektedir [62, 63] .

1,25(OH)₂D₃, D vitamininin aktif formu, edinsel bağışık yanıt üzerinde de düzenleyici etkiye sahiptir. Yapılan hayvan çalışmalarında 1,25(OH)₂D₃'nin T hücre aracılı otoimmün hastalıkları önlediği görülmüştür [64].

1,25(OH)₂D₃, kazanılmış immün sistemin aktivasyonunu azaltmaktadır. Bundan dolayı vitamin D eksikliği, otoimmün hastalık riskini arttırabilir [65].

Sjögren sendromu, romatoid artrit ve tiroiditin, düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar öne çıkmıştır [66].

Bunun yanında viral enfeksiyon sıklığının vitamin D'nin serum değerleri ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir [67].

Vitamin D eksikliği bel, pelvis, alt ekstremitelerde ağrıya, düşme riskinde artışa, bozulmuş fiziksel fonksiyona, kas ağrıları ve proksimal kas güçsüzlüğüne sebep olmaktadır [68].

2.10. D Vitamini Tedavisi

D vitamini eksikliğin önlenmesi ve tedavisi için 19-70 yaş arasında gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH)D₃ düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU'dir. 70 yaş üzerinde 800 IU, 65 yaş üzeridekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün gereklidir. Gıda ve güneş takviyesi mutlaka gerekmektedir.

25(OH)D₃ düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Kronik karaciğer hastalarında tedavide α-kalsidiol, kronik böbrek hastalığında kalsitriol (0,25-0,50 ug/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. D vitamini alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş arasında günlük 1000 mg /gün, 70 yaş üzerinde 1200 mg/gün). 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D₃ düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşamamışsa ek doz verilebilir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim

problemleri veya tedavi uyumsuzluğu düşünölmelidir. 30 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur. İdame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanılır. D vitamini serum düzeyi 150 ng/dl üzerinde olması D vitamini intoksikasyonu olarak tanımlanır.

Klinik belirtileri hiperkalsemiye aittir. Kalsitriole bağılı hiperkalsemi ilacın yarı ömrünün kısa olması nedeni ile ilaç kesildikten sonraki 1-2 gün içinde geriler. Bu süre içinde serum fizyolojik ve diüretik ile serum kalsiyum düzeyleri kontrol altına alınabilir [69].

2.11. Doğal İmmün Sistem

İnsan immün sistemi patojenlere karşı güçlü bir savunma sistemi oluşturabilmek için uzun bir evrim sürecine girmişlerdir. İmmün sistemin hemen hemen sınırsız aralıkta patojenin tanınmasını sağlayacak geniş antijen reseptör repertuarı vardır. Mikroplar doğal immün sistem tarafından tanınırlar. Bunun önemli komponentleri şunlardır. Germ hücre serisinde kodlanmış konakçı molekülünün tanınmasıdır. Mikrop virulansını oluşturan ana molekülünün tanınması ancak kendine özgü molekülünün bunun dışında tutularak tanınmaması, benign yabancı mikrop veya molekülünün tanınmamasıdır [70].

İnvazif patojenlere karşılık veren ilk immün yanıttır. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliğı vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immünitenin harekete geçmesini sağlar. Bundan dolayı mikroorganizmanın ölümüne yol açan anti-mikrobiyal peptidler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri hızlı bir şekilde artar [71].

Çok çeşitli insan patojenleri olmasından ötürü insan doğal immün sisteminin savaşıcı molekülünü tehlikeye son derecede duyarlıdır. Birçok patojenle ortak yapılar paylaşan patojenle ilişkili moleküler paterni (PAMP), ısı şoku proteinlerini ve ekstraselüler matriks parçaları gibi enfeksiyona yanıtta üretilen konakçı molekülünü tanırlar. PAMP'lar patojenin sağ kalmasında ve virölansında önemli role sahiptir. Bundan dolayı patojenler insan doğal immün sisteminden kaçmak

için bile olsa PAMP'ları mutasyona uğratamazlar. Böylelikle hematopoetik olan veya olmayan hücrelerin patojen molekülleri tanınması sonucunda efektör moleküller olarak öncelikle kompleman kaskadı, sitokinler antimikrobiyal peptitler üretilir. Aynı zamanda patojen PAMP'lar ve konakçı sinyal molekülleri antijen sunumunda görev alan dendritik hücrelerin hücre yüzeyindeki molekül ekspresyonunu arttırırlar [70].

Majör patern tanıma reseptörü aileleri; C-tipi lektinler, lösinden zengin proteinleri, makrofaj temizleme reseptörü proteinleri, plazma pentaksinleri, lipid transferazları ve integrinleri içerir.

D vitamini TLR'nin koreseptörü olarak görev yapan CD14'ün çalışmasını arttırmaktadır. TLR in 1- α hidroksilaz aktivitesini potent olarak indükleyen IL-15 aktivasyonu ile indirekt olarak uyardığını ortaya koymaktadır [72].

2.12. Kazanılmış(Adaptif İmmün Sistem) ve Lenfositler

Kazanılmış immünite sadece omurgalılarda bulunur. T ve B lenfositlerin üzerinde antijen reseptörü gelişmesiyle alakalıdır. T ve B lenfositleri yüzeylerinde sayısız enfeksiyöz ajanın antijenini spesifik olarak tanıyabilecek çok sayıda antijen reseptörü içerirler. İnce ayarlı tanıma mekanizmaları kendi antijenlerine karşı yanıtsızlık geliştirirler. T ve B lenfositleri omurgalı sistemine hem spesifiteyi hemde immün hafızayı kazandırmıştır.

Kazanılmış immünite yabancı antijenlere veya patojenlere karşı spesifik yanıtla karakterizedir. Kazanılmış immün sistem humoral ve hücrel olmak üzere 2 kola ayrılır, hücrel immünitenin ana etkileri T lenfositler aracılığı ile olurken, humoral immünite ise B lenfositler tarafından yönetilmektedir [73].

2.12.1. T Lenfositler

Başlangıç timusta olur. Yeni T lenfosit üretimi yapıldığı gibi, hem de antijen tarafından uyarılan periferik T hücrelerinin bellek T hücrelere dönüşümünün devamlılığı sağlanır. Olgun T lenfositler normal periferik kan lenfositlerinin %70-

80 ini oluştururlar. Lenf nodlarında parakortikal bölgede lokalize olurken, dalakta periarteriyoler bölgede beyaz pulpanın periarteriyoler kısmında bulunurlar.

CD8 T lenfositler sitotoksik T lenfositler olarak geçerler ve virüsle enfekte veya yabancı hücrelerin lizisine yol açarlar. CD4 T lenfositler ise sitokin üretimi ve doğrudan hücre teması ile T ve B lenfositler ve monositlerin fonksiyonlarıyla ilgilidirler. Aynı zamanda T hücreleri kemik iliğinde eritrosit hücre olgunlaşmasında görev alır ve Ig izotip değişiminde önemli rol oynamaktadır.

Timik epitelyal hücrelerde makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından yabancı antijenin tanınmasında (pozitif seçim) ve yüksek derecede oto reaktif T hücrelerinin (negatif seçim) şekillendirmesinde timüs ev sahipliği yapar [73].

Uyarılmamış bir T lenfositler minimal düzeyde VDR sentezlerler. Ama antijenik uyarı sonrasında proliferasyona uğrayan T lenfositlerde VDR sentezi ciddi bir şekilde artar. Aynı zamanda bazı çalışmalarda ise 1,25-dihidroksivitamin D $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ 'in T lenfosit proliferasyonunu baskılayabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir [74].

Yapılan çalışmalarla D vitamini Th2 hücreleri indükleyerek anti-inflamatuar sitokinleri (TGF- β , IL-4) arttırır. Aynı zamanda D vitamini pro-enflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF- α salınımını inhibe ederek de antienflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı sonrasında artan pro-inflamatuar sitokinler sonucunda bazı hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Bunlara örnek verecek olursak RA, inflamatuvar barsak hastalıkları, tip 1 DM, MS, gibi otoimmün hastalıklardan bazılarıdır [75].

Başka bir çalışmada ise 1,25-dihidroksivitamin D $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ vitamininin T helper 1 (Th1)'i inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunu sağlamasından bahsetmektedirler [76].

Aynı zamanda kalsitriol ile tedavi edilen hastalarda T hücrelerinden salınan sitokinlerinde artma meydana gelmektedir. Bu sitokinlerin CD4+ T lenfositlerin alt grubu olan Th2 lenfositlerle ilgili olduğu ortaya konmuştur [77].

Aynı zamanda kalsitriolün CD8+ T lenfositlerin proliferasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Son çalışmalar D vitamininin lenfositlerin spesifik dokulara yönelmesinde güçlü etkileri olduğunu vurgulamıştır [78].

2.12.2. B Lenfositler

Kandaki periferik lenfositlerin%15 ini oluştururlar. Daima kemik iliğinden köken alırlar. B hücreleri yüzeylerinde intramembran immünglobulin üretimi yaparlar. Bunlar B hücresi reseptörü (BCR) görevi yaparlar. T hücrelerinin aksine B hücreleri yüzey immünglobulinleri sayesinde işlenmemiş tüm antijenleri tanıyabilirler. Aynı zamanda antijen sunan hücre görevi de yaparlar [73].

Aktif B hücreler VDR sentezlerler. İnaktif B hücrelerinde VDR sentezlenmez. D vitamini immünglobulin üretimi ve B hücre proliferasyonu üzerinde reseptör aracılı direkt etkileri vardır. Aynı zamanda aktif D vitamini plazma hücre diferansiyasyonunu inhibe eder ve sistemik lupus eritematozis gibi B hücre ile ilişkili hastalıklarda rol oynamaktadır. B hücrelerde CYP27B1B sentezi saptanmıştır. Bu da B hücrelerinin D vitaminine otokrin ve parakrin cevap verebileceğini düşündürmektedir [79].

2.12.3. Monosit- Doğal Öldürücü Hücreler(NK)- Büyük Granüllü Lenfositler (LGL)

Monositler; kemik iliğindeki öncül hücrelerdendir. Yarı ömürleri 1 ile 3 gün arasındadır. Monositler kapillerden marjinasyonla dolaşımı terk ederler ve ektravazasyonla havuza göçerler ve doku makrofajlarını oluştururlar. Doku makrofajlarının sıklıkla bulundukları yerler lenf nodları, kemikteki osteoklast akciğerdeki alveolar makrofajlar, santral sinir sistemindeki mikrogliya ve synoviumdaki tip a dölşeyici hücre, karaciğerdeki kuppfer hücresi, dalak, kemik

iliği, perivasküler bağ dokusu, periton, plevra, cilt, bağ dokusudur. Monosit ve makrofaj doğal immünite ile ilişkili savunmanın başlangıç hücrelerindedir ve hidrojen peroksit ve nitrik oksit salgılayarak mikroorganizmalara zarar verir. Makrofajlar prostoglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktörleri, interlökin 1'i, tümör nekrozis faktör α 'yı, IL-6 ve IL-12 yi salgırlar. Bu etkileriyle antijen kaplı bakteriyi, tümör hücrelerini, virüsle enfekte hücrelerini, yok ederler ve ardından apoptozise giderler veya dendritik hücreler tarafından fagosit edilrler. Aktif makrofajların nonspesifik litik aktivite ve antikor yokluğunda tümör hücresi öldürme görevini de üstlenirler. Bunları daha çok TNF α ve IL -1 ile yaprlar [80].

Doğal Öldürücü hücreler(Natural Killer-NK); Periferde lenfositlerin %5-10'u kadarlardır. NK hücreleri büyük sitoplazmik granüllere sahip adezyon ve fagositozdan muaf hücrelerdir. Ig G'nin Fc kısmı (CD16) ve NCAM-1 (CD56) için yüzey reseptörleri içerirler. NK hem kemik iliğinden hem de timustan köken alırlar. NK hücresi IL2'ye yanıt olarak çoğalırlar. NK, Mhc ile sınıflandırılmamış, genelde malign hücreler, virüsle enfekte konak hücrelerin veya transplante edilmiş yabancı hücrelerin antikor bağımlı olmadan öldürölmesidir. NK hücrelerin hedef hücrede öldürme yetenekleri hücrenin MHC ekspresyonu ile ters orantılıdır. NK hücrelerinin üzerindeki KIR denilen reseptörü sayesinde insan hücrelerindeki HLA'lara bağlanır ve öldürme işlemi inhibe edilir.

Büyük granüler lenfositler (LGL) ise antikora bağı hücresele toksisitede görev alırlar aynı zamanda NK hücrelerine yardım gibi görevleri de vardır. Antikora bağımlı hücresele toksisite(ADCC) opsonize bir hedef hücrenin antikorun Fc kısmı ile Fc reseptörü taşıyan bir hücreye bağlanmasıdır [80].

2.12.4. Üremi ve İmmün sistem

Birçok çalışmada hem naif hem de edinsel Bu hastalarda bağışıklık sistemi bozulmuştur. KBH hastalarında monositler ve monosit türevi dendritik hücreler bozulmuş endositoz ve olgunlaşmaya sahiptir [81].

Kronik böbrek hastaları aynı zamanda düşük miktarda CD4 ve C48 T hücresi ve B hücresi içerirler. Çalışmalar B hücrelerindeki apoptozisin de arttığını gösteriyor [82].

2.12.5. Yardımcı T lenfositler

(Th) bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynamaktadır. Th1 Lenfositler makrofajları ve nötrofilleri aktive ederken, Th2 hücreleri humoral bağışıklığın teşvik edilmesine katılırlar [83].

Bilinmektedir ki, son dönem böbrek yetmezliğinde bozulan antijen sunan hücreler; T lenfosit fonksiyonunun değişmesine katkıda bulunurlar [84].

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında lenfopeni gelişmesinin 2 sebebi vardır. IL-7 artmasından dolayı Pre B lenfositin B lenfositte dönüşümünün engellenir ve lenfopeni gelişir. Aynı zamanda apoptozisde artmasından dolayı B hücrelerinin ölümü gerçekleşir [85].

Kronik böbrek hastalığında proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın arttığı dolayısıyla inflamasyonunda arttığı vurgulanmıştır [86].

Ros ve sitokinlerin artmasından dolayı TLR 2 ve TLR 4 artar ve CD14 + CD16 + monositler dolaşımında artarlar [87, 88].

Bu anormallikler monositlerin spontan aktivasyonunu artırır ve bunların mevcut oksidatif stresine ve son dönem böbrek yetmezliğindeki sistemik inflamasyonuna katkıda bulunurlar [89].

2.13. D Vitamini ve İmmün Sistem

Birçok çalışmada görülmüştür ki 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) doğuştan immün yanıtını artırır buna karşılık adaptif bağışıklık sistemi üzerinde bir önleyici etki yapar, burada lenfositler ve antijen arasındaki etkileşimi düzenler (APC'ler) ve efektör mekanizmalarını modüle eder [46, 90, 91].

1,25(OH)₂D₃, makrofajları aktive ederek IFN γ ve interlökin 2 (IL-2)'i arttırırlar bu da Th1'in proliferasyonunu inhibe ederek T hücresinin fonksiyonları üzerinde doğrudan düzenleyici etkilere neden olur [92].

Aynı zamanda th2 miktarını arttırarak CD4 T lenfosit miktarını arttırır [93].

D vitamini CD4'ü arttırarak ürettiği interlökin 10 sayesinde th 17 inin inhibe olmasına yol açar [94].

1,25(OH)₂D₃, D vitamininin aktif formu, kazanılmış bağışık yanıt üzerinde de düzenleyici etkiye sahiptir. Yapılan hayvan çalışmalarında 1,25(OH)₂D₃ 'nin T hücre aracılı otoimmün hastalıkları engellediği görülmüştür [64].

Kalsitriol, B hücresi yanıtı üzerinde de güçlü ve direkt etkilere sahiptir. Apoptozisi indükleyerek, B hücre çoğalmasının inhibisyonuna, B bellek hücrelerinin, plazma hücrelerinin farklılaşmasının ve immünoglobülininin üretilmesine neden olur [79].

2.14. D vitaminin İmmün Sistemine Etkisi

D vitamini ve immün sistem ile ilgili yapılan araştırmalarda birçok etkileyici sonuç ortaya konmuştur. Hem doğal immün sistem de hem de kazanılmış immün sistem üzerinde D vitamininin azımsanmayacak etkilerinin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde in vitro çalışmalarda kandan izole edilen immatür monositlerin olgun makrofajlara farklılaşırken pozitif feedback etkisiyle 1,25(OH)₂D₃ sentezini arttırdıkları gösterilmiştir 1,25(OH)₂D₃ monosit öncülü hücrelerin olgun makrofaj benzeri hücrelere farklılaşmasını uyarmıştır.

Bunun ortaya konmasıyla D vitaminin immünmodülatör özelliğinin olduğu anlaşılmıştır. Makrofajlardaki 1- α -hidroksilaz enzimindeki artışa karşılık immatür monositlerde VDR artmaktadır. VDR artışı immatür monositlerin farklılaşma için D vitaminine duyduğu ihtiyaçtan dolayı oluyor olabilir [60].

D vitamini uygulanması dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını inhibe eder.[71] D vitamini uygulanması CD40, CD80 ve CD86 ekspresyonunu azaltır.25 Bunu da Il-10 üretimini azaltarak yapar [62, 95].

Vitamin D, monosit farklılaşmasını düzenler, İnflamatuar sitokinlerin salınmasını önler ve kemokinler üretir ve mHC-II molekül hücre yüzeyi ekspresyonunu azaltarak lenfositler antijen sunma kapasitelerini azaltır [96].

VDR agonistleri tarafından indüklenen dendritik hücreler CD4 + CD25 + T düzenleyici hücreleri indükleyerek otoimmün diyabet gelişimini engelleyebilirler [71].

VDR'nin monosit / makrofajlar ve eşdeğer lösemik hücreler için eksprese edilebiliyor olması $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nin farklılaşma tedavisinin sağlanmasında önemli olabileceğini gösteriyor [97].

Araştırmalar dendritik hücrelerin de 1- α hidroksilaz enzimi bulundurduklarını ortaya koymuştur. İmmatür monositlere benzer şekilde immatür dendritik hücrelerde VDR reseptörleri olgun hücrelere göre daha fazladır. Bu da olgun hücrelerin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e daha az duyarlı olduklarını başka bir deyişle immatür dendritik hücrelerin daha fazla duyarlı olduklarını kanıtlamaktadır [98].

Yapılan çalışmalarda sarkoidozlu bir hastanın granülomundan elde ettikleri makrofajın $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezlediğini görmüşlerdir. Sarkoidoz hastalarındaki $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yüksekliğini, makrofajlardaki 1- α hidroksilaz enziminin aktivitesinin yüksekliği açıklamaktadır. Aynı zamanda sağlıklı insanların periferik kanlarından elde edilen mononükleer hücrelerin, bakterial antijenlerle veya IFN γ gibi sitokinler ile uyarıldıklarında $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezledikleri ortaya konmuştur [60].

Bu çalışmalarda sarkoid granüloma veya akciğer lavaj sıvısından izole edilen makrofajlarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini gösterilmiştir [99, 100].

Birçok çalışma D vitaminini makrofajların ve monositlerin antimikrobiyal etkinliklerini nasıl artırdığı üzerinde odaklanmıştır. Kalsitriol, VDR ve retinoid X reseptör (RXR) kompleksi direkt olarak defensin $\beta 2$ (DEFB) ve cathelicidin (hCAP18) gibi antimikrobiyal peptidlerin transkripsiyonunu aktive eder. M.tüberkülozis ile TLR aracılığıyla karşılaşmadan sonra monositlerde VDR ve CYP27B1(1α - hidroksilaz) enziminde artış görülmektedir. Daha sonra ise proteinlerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu sayede hücre içindeki M. tüberkülozis ile mücadele edilmektedir [60, 101, 102].

Bir başka yapılan çalışmada pankreas adacık nakli yapılan farelere kalsitriol verildiğinde dokuya tolerans geliştiği görülmüştür [103].

Aynı zamanda hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hCAP18 protein seviyeleri düşük olan vakalarda enfeksiyon kaynaklı ölüm riskinde artış olduğu bulunmuştur ki hCAP18'in D vitamini tarafından regüle edildiği bilinmektedir [104].

Yine yapılan bir çalışmada kalp yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmada D vitamini tedavisinin inflamasyonu azalttığını aynı zamanda D vitamini eksikliğinin yüksek mortaliteyle ilgili olduğu gösterildi [105, 106].

Bu sonuçlar göstermektedir ki D vitamini patojenlerin eliminasyon mekanizmasında güçlü bir uyarıcıdır. Fakat kalsitriol monositlerdeki TLR2'i (gram negatiflerdeki lipopolisakkariti tanır) ve TLR4'ü (gram pozitiflerdeki peptidoglikanı tanır) baskılayarak normalde bu reseptörler tarafından aktive edilen immün cevabı baskılar [107].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 19.10.2016 tarihinde 70904504\477 numarası ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmış, 28.4.2017 tarihinde 2017-2233 Proje kodu ile Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulunmuştur. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri

Bu araştırma, Ekim 2016 Eylül 2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Çalışmaya AÜTF Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar dahil edilmiştir. Hastalar; bu tez çalışması hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildikten ve onam formu imzalandıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Erişkin yaş grubunda olmak (18 yaş üzeri), evre 3-4 veya son dönem böbrek yetmezliğine sahip olmak, çalışma için onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya rıza göstermiş olmak şeklindedir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise daha önce renal replasman tedavisi almış ya da almakta olan hastalar, otoimmün hastalık varlığı, kronik karaciğer hastalığı varlığı, daha önce bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi almış ya da almakta olan hastalar, kronik ishal, malign hastalık varlığı ya da öyküsü, son 3 ay içinde hastane yatışı öyküsü, akut veya kronik infeksiyon varlığı, geçmişte hastaneye yatışı gerektirecek derecede ciddi yanık öyküsü olarak belirlenmiştir.

Hastaların başvuru anında ayrıntılı medikal öyküleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Medikal öykülerde hastaların yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, cilt rengi(hastanın kararına bırakılarak sübjektif olarak), güneş ışığına ne kadar saat maruz kaldığı, vücudunun yüzde kaçının güneş ışınlarına direkt maruz kaldığı, arabasının olup olmadığı, denize girip girmediği, giriyorsa hangi kıyafet ile girdiği, balık, sakatat, yumurta, süt ve süt ürünleri, portakal suyu, çay tüketiminin ne kadar sıklıkta olduğu, D vitamini tedavisi alıp almadığı, böbrek hastalığının nedeni, kronik hastalığı olup olmadığı varsa ne olduğu, geçmişinde hastaneye yatacak kadar ciddi yanık olup olmadığı, gastrointestinal sistemle ilgili ameliyatının olup olmadığı aktif ayrıntılı olarak soruldu.

Çalışmaya alınan hastalardan bir defaya mahsus venöz kan örneği alındı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İmmunoloji laboratuvarında değerlendirildi. Venöz kan örneğinden bağışıklık sistemi hücreleri (doğal öldürücü hücre, monosit, lenfosit) izole edildi. Yüzey belirteçleri (monosit - CD14,T lenfosit – CD3-CD4 ve CD8, doğal öldürücü hücre-CD56) tespit edilerek hücrelerin kimliği belirlendi ve tüm hücre gruplarında VDR miktarları sayıldı. Gönüllülerin çalışmadaki rolü tamamlanmış oldu.

Gönüllülerden elde edilen periferik heparinize 100µl 2,5 ml venöz kan temiz bir akış tüpüne yerleştirildi. Hafifçe yukarı ve aşağı pipetle karıştırıldı ve 15 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. 500 µl yıkama tamponu eklendi. Yavaşça yukarıya ve aşağıya doğru pipetle karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika boyunca tüp içeriği 2000 rpm'de santrifüjlendi. Süpernatant alındı. Hücreler 100 µl yıkama tamponunda yıkandı.

Yeni bir akış borusu alıp alüminyum folyo ile sarıldı. Hücreler hafif sınırlı bir akış tüpüne aktarıldı ve 10 µl anti-insan CD14-APC antikoru eklendi +40 °C' de 30 dakika inkübe edildi. 2 kez 1 ml yıkama tamponunda yıkandı ve her seferinde 2000 rpm' de oda sıcaklığında 7 dakika santrifüjlendi. 2 ml yıkama tamponu ilave edildi ve aşağı yukarı pipetle hafifçe karıştırıldı. Oda sıcaklığında 5 dakika boyunca 1600 rpm' de hücreler santrifüjlendi. Süpernatant alındı. Hücreler 500 µl Cytofix içinde çözüldü. +40 °C'de 20 dakika inkübe edildi. 2 ml yıkama

tamponu ilave edildi ve aşağı yukarı pipet ile yavaşça karıştırıldı. Oda sıcaklığında 10 dakika boyunca 2000 rpm' de hücreler santrifüjlendi. Süpernatanı alındı. 700 µl yıkama tamponunda çözündürüldü ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Tüp içeriği oda sıcaklığında 10 dakika süreyle 2000 rpm' de santrifüjlendi. Süpernatant çıkarıldı ve 100 µl yıkama tamponu içindeki hücreler çözöldü. 0,2 µl sıçan anti insan Anti-Vitamin D reseptör antikoru eklendi. +40 °C'de karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. 1 ml yıkama tamponu içinde 2 kez yıkandı. Oda sıcaklığında 7 dk için 2000 rpm'de her defasında santrifüjlendi. Hücreler 100 µl yıkama tamponunda çözöldü. 0,8 µl anti sıçan IgG1 eklendi. +40 °C' de 30 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Oda sıcaklığında 7 dk için 2000 rpm'de her defasında santrifüj edildi. 1 ml yıkama tamponu içerisinde 2 kez yıkandı. Hücreler tekrar süspanse edildi ve + 40 °C'de saklandı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'ten küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'ın Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde non-parametrik Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anlamalı çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedüri uygulanmıştır. Veriler normal dağılıma uyduğuunda ikiden fazla grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Anlamalı çıkan durumlarda ikili karşılaştırmalar Bonerroni Testi ile yapılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler non-parametrik Spearman Korelasyon Testi, parametrik Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamalı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hasta sayısı

Değerlendirmeye tahmini GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında toplam 83 hasta alınmıştır. 83 hastanın 44'ü (%53) evre 3 KBH, 24'ü (%28) evre 4 KBH ve 15'i (%19) evre 5 KBH olarak kayıt edilmiştir. 25-(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml' nin altında olan hasta sayısı 49 (%59) iken, 30 ng/ml' nin üzerinde olan hasta sayısı ise 34 (%41) olarak kayıtlara geçmiştir.

4.2 Yaş

Çalışmaya katılan 83 hastanın yaş ortalaması 59,93 (ss:10,27) , en genç katılımcı 32, en yaşlı katılımcı 83 yaşındadır. Evre 5 KBH yaş ortalaması 57,66 (ss:7.29), Evre 4 KBH yaş ortalaması 59,58 (ss:11,52), Evre 3 KBH yaş ortalaması ise 60,90 (ss:10,49)'dır. Katılımcıların KBH evrelerine göre yaş ortalamaları Tablo 4.2.1'de verilmiştir.

Tablo 4.2.1 Katılımcıların KBH evrelerine göre yaş ortalamaları .

KBH EVRE	KATILIMCI SAYISI	YAŞ ORTALAMASI ,ss (+-)	MINİMUM	MAKSİMUM	P
EVRE 5	15	57,66(7.29)	43,00	71,00	0,567
EVRE 4	24	59,58(11,52)	32,00	83,00	
EVRE 3	44	60,90 (10,49)	33,00	83,00	
TOPLAM	83	59,93 (10,27)	32,00	83,00	

ss: Standart sapma

25-(OH)D₃ <20 olan 49 hastanın yaş ortalaması 59,08 (ss:10,76) iken, 25-(OH)D₃ >30 olan 34 hastanın yaş ortalaması 61,17 (ss:9,55) olarak kayıtlara geçmiştir. Katılımcıların vitamin D düzeyine göre yaş ortalamaları Tablo 4.2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2 Katılımcıların vitamin D düzeyine göre yaş ortalamaları.

25-(OH)D ₃	KATILIMCI SAYISI	YAŞ ORTALAMASI ,ss (+-)	P
25-(OH)D ₃ <20	49	59,08 (ss:10,76)	0,364
25-(OH)D ₃ >30	34	61,17 (ss:9,55)	

4.3 Cinsiyet

Tüm katılımcıların 54'ü (%65,1) erkek, 29'u (%34,9) kadındır. Evre 5 KBH olan hastaların 8'(%53,3) kadın, 7'si (46,7) erkek, Evre 4 KBH olanların 6'sı (%25) kadın, 18'i (%75) erkek, Evre 3 KBH olanların 15'i (%34,1) kadın, 29'u (%65,9) erkektir. Cinsiyetin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.3.1'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1 Cinsiyetin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.

FAKTÖR		KBH Evre 5		KBH Evre 4		KBH Evre 3		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	8	53.3	6	25	15	34.1	29	34.9	0,193
	Erkek	7	46.7	18	75	29	65.9	54	65.1	

25-(OH)D₃ vitamini <20 ng\ml olan hastaların 17'si (%34,7) kadın, 32'si (%65,3) erkektir. 25-(OH)D₃ vitamini > 30 ng\ml olan hastaların 12'si (%35,3) kadın, 54'ü (%64,7) erkektir. Cinsiyetin D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2 Cinsiyetin D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.

PARAMETRE		25-(OH)D ₃ <20		25-(OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
CİNSİYET	KADIN	17	34,7	12	35,3	29	34,9	0,955
	ERKEK	32	65,3	22	64,7	54	65,1	

4.4 Kreatinin düzeyi ve tahmini GFR değeri

Tüm katılımcıların ortalama serum kreatinin düzeyi 2,66 mg/dl (ss: 1,79), ortanca kreatinin düzeyi 1,85 mg/dl, en düşük kreatinin düzeyi 1,03 mg/dl, en yüksek kreatinin düzeyi ise 9,24 mg/dl'dir. Tüm katılımcıların ortalama tahmini GFH değeri ise 31,9 ml/dk/1,73 m², (ss: 16,25), ortanca tahmini GFH değeri 31 ml/dk/1,73 m²'dir. En düşük GFH 4,46 ml/dk/1,73 m², en yüksek GFH 59 ml/dk/1,73 m²'dir.

25-(OH)D₃<20 ng/ml olan 49 hastanın ortalama GFR değeri 28,98(ss:15,11) mg/dl, ortanca GFR değeri 31 mg/dl, 25(OH)D₃ >30 ng/ml olan 34 hastanın GFR değeri 36,11 (ss:17,12) mg/dl, ortanca değeri 41 mg/dl dir. Evre 5 KBH'lı 15 hastanın ortalama GFR düzeyi 9,55(ss:3,09) mg/dl, ortanca değeri 10 mg/dl, Evre 4 KBH 24 hastanın ortalama GFR düzeyi 21,26(ss:4,68) mg/dl, ortanca değeri: 20,5 mg/dl, Evre 3 KBH olan 44 hastanın ortalama GFR değeri 45,27(ss:8,23) mg/dl, ortanca değeri 46 mg/dl olarak kayıtlara geçmiştir. 25-(OH)D₃düzeyi az olan hastalarda gfr değeri düşük bulunmuştur. 25-(OH)D₃ve GFR ile yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,034). Vitamin D düzeylerine göre GFR ortalamaları Tablo 4.4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.1 Vitamin D düzeylerine göre GFR ortalamaları.

ETYOLOJİ		SAYI	ORTALAMA GFR DÜZEYİ mg\dl (Ort,ss)	ORTANCA GFR DÜZEYİ mg\dl	P DEĞERİ
25- (OH)D ₃	<20	49	28,98 (ss:15,11)	31	0,034
	>30	34	36,11 (ss:17,12)	41	

4.5 25(OH)D₃ düzeyleri

25(OH)D₃ <20 ng\ml olan 4 hastanın ortalama VD düzeyi 11.97(ss:4.38) ortalanca düzeyi ise 11,39 ng\ml olarak çıkmıştır. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın ortalama VD düzeyi 41,55 (ss:17,15) ng\ml, ortalanca düzeyi ise 34,5 ng\ml olarak bulunmuştur. Evre 5 KBH' lı 15 hastada ortalama VD düzeyi 16,5 (ss:11,2) ng\ml, ortalanca değeri 9,57 ng\ml, Evre 4 KBH' lı 24 hastada ortalama VD düzeyi 21,42 (ss:11,83) ng\ml, ortalanca değeri 16,31 ng\ml, Evre 3 KBH' lı 44 hastada ortalama VD düzeyi 28,13 (ss:22,34) ng\ml, ortalanca VD düzeyi 18,2 ng\ml olarak bulunmuştur. KBH evreleriyle 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,123). KBH evrelerinde Vitamin D ortalamaları Tablo 4.5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1 KBH evrelerinde Vitamin D ortalamaları.

ETYOLOJİ		SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort+ ss)	ORTANCA VD DÜZEYİ ng/ml	P Değeri
KBH	EVRE 5	15	16,5(+11,2)	9,57	0,123
	EVRE 4	24	21,42(+11,83)	16,31	
	EVRE 3	44	28,13(+22,34)	18,21	

ss: Standart sapma

Katılan 15 Evre 5 KBH hastasının 11'inde (%73,3) 25-(OH)D₃<20 ng\ml iken, 4 'ünde (%26,7) 25-(OH)D₃>30 ng\ml'dir. 24 Evre 4 KBH hastasının 13'ü(%54,2) 25-(OH)D₃<20 ng\ml iken, 11'inde (%45,8) 25-(OH)D₃>30 ng\ml'dir.. 44 Evre 3 KBH hastasının 25'i (58,8) 25-(OH)D₃<20 ng\ml iken, 34'ünde (%41) 25-(OH)D₃>30 ng\ml'dir. D vitamini düzeylerinin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.5.2'de gösterilmiştir. GFR ve 25-(OH)D₃ arasında yapılan analizde anlamlı İstatistiksel farklılık saptanmamıştır. (p:0,451)

Tablo 4.5.2 D vitamini düzeylerinin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.

25-(OH)D ₃	Evre 5		Evre 4		Evre 3		Toplam		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<20	11	73.3	13	54.2	25	58.8	49	59	0,451
>30	4	26.7	11	45.8	19	43.2	34	41	

4.6 Etyoloji

Çalışmaya katılan 83 hastanın 46'sında (%55,4) DM yok iken 37'sinde (%44,6) ise DM vardır. Evre 5 KBH olan 15 hastanın 9'unda(%60) yok iken, 6'sında (%40) vardır. Evre 4 KBH olan 24 hastanın 14'ünde (%58,3) DM yok iken, 10'unda (%41,7) vardır. Evre 3 KBH'ın 23'ünde(%52,3)yok iken, 21'inde (%47,7) vardır. DM ve KBH'ın evreleriyle arasında yapılan bu analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,824).

Çalışmaya katılan 83 hastanın 54'ında(%46) HT yok iken 29'unda (%34,9) ise HT vardır. Evre 5 KBH olan 15 hastanın 8'inde (%53,3)yok iken, 7'sinde (%46,7) vardır. Evre 4 KBH olan 24 hastanın 15'inde (%62,5) HT yok iken, 10'unda (%41,7) vardır. Evre 3 KBH'ın 31'inde (%70,5) yok iken, 13'inde (%29,5) vardır. HT ve KBH'ın evreleriyle arasında yapılan bu analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,463)

Çalışmaya katılan 83 hastanın 76'sında (%91,6) PKB yok iken 7'sinde (%8,4) ise PKB vardır. Evre 5 KBH olan 15 hastanın 13'inde (%86,7)yok iken, 2'sinde (%13,3) vardır. Evre 4 KBH olan 24 hastanın 24'ünde (%100) PKB yoktur. Evre 3 KBH'ın 39'unda(%88,6) yok iken, 5'inde (%11,4) vardır. PKB ve KBH'ın evreleriyle olan bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,138)

Çalışmaya katılan 83 hastanın 78'ında(%91,6) GN yok iken 5'inde (%6) ise GN vardır. Evre 5 KBH olan 15 hastanın 15'inde (%100)yoktur. Evre 4 KBH olan 24 hastanın 23'ünde (%95,8) GN yoktur. 1'inde (%4,2)ise GN yoktur. Evre 3 KBH'ın 40'ında (%90,9) yok iken, 4'ünde (%9,1) vardır. GN ve KBH'ın evreleriyle olan bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,575). KBH etyolojisinin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.1 KBH etyolojisinin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.

ETYOLOJİ		Evre 5 KBH		Evre 4 KBH		Evre 3 KBH		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
DM	YOK	9	60	14	58.3	23	52.3	46	55.4	0,824
	VAR	6	40	10	41.7	21	47.7	37	44.6	
HT	YOK	8	53.3	15	62.5	31	70.5	54	65.1	0,463
	VAR	7	46.7	9	37.5	13	29.5	29	34.9	
PKB	YOK	13	86.7	24	100	39	88.6	76	91.6	0,138
	VAR	2	13.3	0	0	5	11.4	7	8.4	
GN	YOK	15	100	23	95.8	40	90.9	78	94	0,575
	VAR	0	0	1	4.2	4	9.1	5	6	
ETYOLOJİ BİLİNMEYEN VEYA DİĞERLERİ	YOK	13	86.7	17	70.8	38	86.4	68	81.9	0,295
	VAR	2	13.3	7	29.2	6	13.6	15	18.1	

Çalışmaya katılan 83 hastanın 46 (%55,4)'sında DM yok iken, 37(%44,6)'sinde DM vardır. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastanın 27(%55,1)'sinde DM yok iken, 22(%44,9)'sinde DM vardır. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 15(%44,1)'inde DM var iken, 19(%55,9)'unda DM yoktur. DM ve Vitamin D düzeyleri arasında yapılan bu analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,944).

Çalışmaya katılan 83 hastanın 54(%65,1)'ünde HT yok iken, 29(%34,9)'unda HT vardır. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastanın 31(%63,3) inde HT yok iken,18(%36,7)'inde HT vardır. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 11(%32,4)'inde HT var iken, 23(%67,6)'sında HT yoktur. HT ve Vitamin D düzeyleri arasında yapılan bu analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,681).

Çalışmaya katılan 83 hastanın 7(%91,6)'sında PKB var iken, 7 (%8,4)'sinde PKB yoktur. 25-(OH)D₃<20 ng/ml olan 49 hastanın 46(%93,9)'sında PKB yok iken, 3(%6,1)'ünde PKB vardır. 25-(OH)D₃>30 ng/ml olan 34 hastanın 30(%88,2)'unda PKB yok iken, 4(%11,8)'ünde PKB vardır. PKB ve Vitamin D düzeyleri arasında yapılan bu analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,437).

Çalışmaya katılan 83 hastanın 5(%6) 'inde GN var iken, 78 (%94)'inde GN yoktur. 25-(OH)D₃<20 ng/ml olan 49 hastanın 45(%93,9)'inde GN yok iken, 4(%8,2)'ünde GN vardır. 25-(OH)D₃>30 ng/ml olan 34 hastanın 33(%97,1)'inde GN yok iken, 1(%2,9)'inde GN vardır. GN ve vitamin D düzeyleri arasında yapılan bu analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,644). KBH etyolojisinin Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.2 KBH etyolojisinin Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı

ETYOLOJİ		25- (OH)D ₃ <20		25- (OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
DM	YOK	27	55,1	19	55,9	46	55,4	0,944
	VAR	22	44,9	15	44,1	37	44,6	
HT	YOK	31	63,3	23	67,6	54	65,1	0,681
	VAR	18	36,7	11	32,4	29	34,9	
PKB	YOK	46	93,9	30	88,2	76	91,6	0,437
	VAR	3	6,1	4	11,8	7	8,4	
GN	YOK	45	91,8	33	97,1	78	94,0	0,644
	VAR	4	8,2	1	2,9	5	6,0	
ETYOLOJİ BİLİNMEYEN VEYA DİĞERLERİ	YOK	39	79,6	29	85,3	68	81,9	0,507
	VAR	10	20,4	5	14,7	15	18,1	

Çalışmaya katılan 83 hastadan 46'sında DM yok iken, ortalama VD Düzeyi 22,19 (ss: 14,12) ng/ml, ortanca değeri 17,84 ng/ml dir. 37 sinde DM vardır ve ortalama VD düzeyi 26,45 (ss:22,88) ortanca VD düzeyi 18'dir. HT bulunmayan 54 hastanın ortalama VD düzeyi 20,57(ss:18,08), ortanca değeri 18,08 iken, 29'unda HT vardır ve ortalama VD düzeyi 21,04 (ss:13,83) , ortanca VD düzeyi ise 17,15'dir. PKB bulunmayan 76 hastanın VD ortalama düzeyi 23,21 (ss:17,91), ortanca değeri ise 17,65 iken, PKB bulunan 7 hastada ise ortalama VD düzeyi 33,58 (+-23,99) , ortanca VD düzeyi 32'dir. GN bulunmayan 78 hastanın ortalama VD düzeyi 24,64 (ss:18,89) , ortanca VD düzeyi 18,08 iken, GN bulunan 5 hastanın ortalama VD düzeyi 15,5(ss:10,41) , ortanca VD düzeyi ise 10,44'dür. KBH etyolojisine göre vitamin D ortalamaları Tablo 4.6.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.3 KBH etyolojisine göre vitamin D ortalamaları.

ETYOLOJİ		SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort,ss)	ORTANCA VD DÜZEYİ ng/ml	P
DM	YOK	46	22,19 (ss:14,12)	17,84	0,773
	VAR	37	26,45 (ss:22,88)	18	
HT	YOK	54	20,57 (ss:18,08)	18,08	0,414
	VAR	29	21,04 (ss:13,83)	17,15	
PKB	YOK	76	23,21 (ss:17,91)	17,65	0,222
	VAR	7	33,58 (ss:23,99)	32	
GN	YOK	78	24,64 (ss:18,89)	18,08	0,307
	VAR	5	15,5 (ss:10,41)	10,44	
ETYOLOJİ BİLİNMEYEN VEYA DİĞERLERİ	YOK	68	25,35 (ss:19,66)	18,21	0,223
	VAR	15	18,36 (ss:10,99)	15	

4.7-YİYECEK

Çalışmaya katılan 83 hastadan 75(%90,4)'i haftada birkaç defa yumurta tüketmektedir. 8(%9,6)'i ise haftada bir veya daha az yumurta tüketmektedir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 45(%91,8)'i haftada birkaç defa yumurta tüketmektedir, 4 (%8,2) 'ü ise haftada bir veya daha az yumurta tüketmektedir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastadan 30 (%88,2)'u haftada birkaç defa yumurta tüketmektedir, 4 (%11,8) 'ü ise haftada bir veya daha az yumurta tüketmektedir. Yumurta ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,711).

Çalışmaya katılan 83 hastadan 71 (%85,5)'i balık tüketmemekte iken 12 (%14,5) 'si ise balık tüketmektedir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 45 (%91,8) 'i balık tüketmemekte iken, 4 (%8,2) 'ü ise balık tüketmektedir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 26 (%76,5) 'sı balık tüketmemekte iken, 8 (%24,5) 'i balık tüketmektedir. Balık ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,63).

Çalışmaya katılan 83 hastadan 68'i (%81,9) sakatat tüketmemekte iken 15'i (%18,1) sakatat tüketmektedir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 45'i(%91,8) sakatat tüketmemekte iken, 4'ü (%8,2) sakatat tüketmektedir. 25-(OH)D₃>30ng\ml olan 34 hastanın 23'ü (%6,6) sakatat tüketmemekte iken, 11'i (%32,4) sakatat tüketmektedir. Sakatat tüketimi olanlarda 25-(OH)D₃ düzeyi yüksek saptanmıştır, Sakatat ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,05).

Yiyecek tüketiminin(yumurta, balık, sakatat) Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.7.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7.1 Yiyecek tüketiminin(yumurta, balık, sakatat) Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.

YİYECEK		25-(OH)D ₃ <20		25-(OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
YUMURTA	<i>Haftada bir veya daha az</i>	4	8,2	4	11,8	8	9,6	0,711
	<i>Haftada birkaç defa</i>	45	91,8	30	88,2	75	90,4	
BALIK	YOK	45	91,8	26	76,5	71	85,5	0,63
	VAR	4	8,2	8	23,5	12	14,5	
SAKATAT	YOK	45	91,8	23	67,6	68	81,9	0,05
	VAR	4	8,2	11	32,4	15	18,1	

Yiyecek tüketiminin (yumurta, balık, sakatat) KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı aşağıdaki tablo 4.7.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7.2 Yiyecek tüketiminin (yumurta, balık, sakatat) KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.

YİYECEK		Evre 5		Evre 4		Evre 3		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
YUMURTA	<i>Haftada bir veya daha az</i>	0	0	3	12.5	5	11.4	8	9.6	0,477
	<i>Haftada birkaç defa</i>	15	100	21	87.5	39	88.6	75	90.4	
BALIK	YOK	14	93.3	21	87.5	36	81.8	71	85.5	0,704
	VAR	1	6.7	3	12.5	8	18.2	12	14.5	
SAKATAT	YOK	14	93.3	18	75	36	81.8	68	81.9	0,372
	VAR	1	6.7	6	25	8	18.2	15	18.1	

Çalışmaya katılan 83 hastadan 49'u (%59) portakalı daha nadir tüketmekte veya hiç tüketmemekte iken 10'u (%12) haftada bir veya daha az tüketmektedir, 24'ü (%28,9) ise haftada birkaç defa tüketmektedir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 36'sı (%73,5) daha nadir tüketmekte veya hiç tüketmemekte iken, 6'sı (%12,2) haftada bir veya daha az tüketmektedir, 7'si(%14,3) haftada birkaç defa tüketmektedir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastadan 13'i (%38,2) daha nadir tüketmekte veya hiç tüketmemekte iken, 4'ü (%11,8) haftada bir veya daha az tüketmektedir, 17'si(%50) haftada birkaç defa tüketmektedir. Portakal tüketimi fazla olanlarda 25-(OH)D₃ düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Portakal ve Vitamin D arasında yapılan analizde en az 2 grup arasında fark saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,01).

Çalışmaya katılan 83 hastadan 61'i (%73,5) çayı haftada bir veya daha az tüketmekte iken, 22'si (%26,5) haftada birkaç defadan daha az tüketmektedir. 25-

(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 16'sı (%32,7) haftada bir veya daha az tüketmekte iken, 33'ü (%67,3) ise haftada birkaç defa tüketmektedir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 6'sı (%17,6) haftada bir veya daha az tüketmekte iken, 28'i (%82,4) haftada birkaç defa tüketmektedir. Çay ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,128).

Çalışmaya katılan 83 hastadan 73'ü (%88) sütü haftada birkaç defa tüketmekte iken, 10'u (%12) haftada bir veya daha az tüketmektedir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 6'sı (%12,2) haftada bir veya daha az tüketmekte iken, 43'ü (%87,8) ise haftada birkaç defa tüketmektedir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 4'ü (%11,8) haftada bir veya daha az tüketmekte iken, 30'u (%88,2) haftada birkaç defa tüketmektedir. Süt ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:1,0).

Yiyecek tüketiminin (portakal, çay, süt) D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.7.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.7.3 Yiyecek tüketiminin(portakal, çay, süt) D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.

YİYECEK		25-(OH)D ₃ <20		25-(OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
Portakal	<i>Daha nadir veya hiç</i>	36	73,5	13	38,2	49	59	0,01
	<i>Haftada bir veya daha az</i>	6	12,2	4	11,8	10	12	
	<i>Haftada birkaç defa</i>	7	14,3	17	50	24	28,9	
Çay	<i>Haftada bir veya daha az</i>	16	32,7	6	17,6	22	26,5	0,128
	<i>Haftada birkaç defa</i>	33	67,3	28	82,4	61	73,5	
Süt	<i>Haftada bir veya daha az</i>	6	12,2	4	11,8	10	12	1,0
	<i>Haftada birkaç defa</i>	43	87,8	30	88,2	73	88	

Yiyecek tüketiminin(portakal, çay, süt) KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı 4.7.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.7.4 Yiyecek tüketiminin(portakal, çay, süt) KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı

YİYECEK		Evre 5 KBH		Evre 4 KBH		Evre 3 KBH		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Portakal	<i>Daha nadir veya hiç</i>	12	80	15	62.5	22	50	49	59	0,37
	<i>Haftada bir veya daha az</i>	1	6.7	2	8.3	7	15.9	10	12	
	<i>Haftada birkaç defa</i>	2	13.3	7	9.2	15	34.1	24	29	
Çay	<i>Haftada bir veya daha az</i>	3	20	6	25	13	29.7	22	26.5	0,755
	<i>Haftada birkaç defa</i>	12	80	18	75	31	70.5	61	73.5	
Süt	<i>Haftada bir veya daha az</i>	0	0	3	12.5	7	15.9	10	12	0,351
	<i>Haftada birkaç defa</i>	15	10	21	87.5	37	84.1	73	88	

Portakalı daha nadir kullanan veya hiç kullanmayan 49 hastanın ortalama VD düzeyi 19,58(ss:16,6) ng\ml, ortanca VD düzeyi 13 ng\ml'dir. Haftada bir veya daha az kullanan 10 kişinin ortalama VD düzeyi 20,87(ss:9,12) ng\ml,

ortanca VD düzeyi 13 ng\ml'dir. Haftada bir veya daha az kullanan 24 hastanın ortalama VD düzeyi 34,64 (ss:21,31)ng\ml, ortanca VD düzeyi 32,33 ng\ml' dir. Portakal kullananlarda 25-(OH)D₃ düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Portakal ve Vitamin D arasında yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,002).

Çayı haftada bir veya daha az kullanan 22 hastanın ortalama VD düzeyi 17,63 ng\ml(ss:10,73), ortanca VD düzeyi 32,33 ng\ml'dir, haftada birkaç defadan fazla kullanan 61 hastanın ortalama VD düzeyi 26,42ng\ml (ss:20,22), ortanca VD düzeyi 18,7 ng\ml'dir. Çay ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,063).

Sütü bir veya daha az kullanan 10 hastanın ortalama VD düzeyi 21,88(ss:12,69) ng\ml iken, ortanca VD düzeyi 17,08 ng\ml' dir. Haftada birkaç defa kullanan 73 hastanın ortalama düzeyi 24,39 (ss:19,25) ng \ml iken, ortanca VD düzeyi 17,87 ng\ml' dir. Yumurtayı bir veya daha az kullanan 8 hastanın ortalama VD düzeyi 24,19 (ss:13,38) ng \ml iken, ortanca VD düzeyi 24,18 ng\ml' dir. Haftada birkaç defa kullanan 75 hastanın ortalama VD düzeyi 24,08 ng\ml (ss:19,08), ortanca VD düzeyi 17,8 ng\ml dir. Süt ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p: 0,933).

Balık kullanmayan 71 hastanın ortalama VD düzeyi 23,28 ng\ml (ss:19,27), ortanca VD düzeyi 24,18 ng\ml dir. Balık kullanan 12 hastanın ortalama VD düzeyi 28,87 ng\ml (ss:13,07) iken ortanca VD düzeyi 32,13 ng\ml'dir. Balık ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0.076).

Sakatat yeme alışkanlığı olmayan 68 hastanın ortalama VD düzeyi 22,4 ng\ml (ss:18,72) , ortanca VD düzeyi 16,37 ng\ml dir. Sakatat kullanan 12 hastanın ortalama VD düzeyi 31,73 ng\ml (ss:16,14) iken ortanca VD düzeyi 33,18 ng\ml'dir. VD düzeyi 24,39 ng\ml (ss:19,25), ortanca VD düzeyi 17,87 ng\ml dir. Sakatat tüketenlerde vitamin D düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sakatat ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,017). Yiyecek tüketimine göre vitamin D ortalamaları aşağıdaki Tablo 4.7.5'te verilmiştir.

Tablo 4.7.5 Yiyecek tüketimine göre vitamin D ortalamaları.

YİYECEK		SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort+-ss)	ORTANC A VD DÜZEYİ ng/ml	P
PORTAKAL	<i>Daha nadir veya hiç</i>	49	19,58 (ss:16,6)	13	0,002
	<i>Haftada 1 veya daha az</i>	10	20,87 (ss:9,12)	17,13	
	<i>Haftada birkaç defa</i>	24	34,64 (ss:21,31)	32,33	
ÇAY	<i>Haftada 1 veya daha az</i>	22	17,63 (ss:10,73)	16,37	0,063
	<i>Haftada birkaç defa</i>	61	26,42 (ss:20,22)	18,7	
SÜT	<i>Haftada 1 veya daha az</i>	10	21,88 (ss:12,69)	17,08	0,933
	<i>Haftada birkaç defa</i>	73	24,39 (ss:19,25)	17,87	
YUMURTA	<i>Haftada 1 veya daha az</i>	8	24,19 (ss:13,38)	24,18	0,677
	<i>Haftada birkaç defa</i>	75	24,08 (ss:19,08)	17,8	

BALIK	YOK	71	23,28 (ss:19,27)	17,5	0,076
	VAR	12	28,87 (ss:13,07)	32,13	
SAKATAT	YOK	68	22,4(ss:18,72)	16,37	0,017
	VAR	15	31,73 (ss:16,14)	33,18	

4. 8 GÜNEŞ IŞIĞI ve DERİ BAĞLANTISI

Çalışmaya katılan 83 hastanın kendileri tarafından sübjektif olarak belirlenen cilt rengi açık ten renkli olanların sayısı 50 (%60,2) iken, 33'ü (%39,8) koyu ten renklidir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan 28(%57,1) 'i açık ten renkli iken, 21 (%42,9)'i koyu ten renklidir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastadan 22'si (%64,7) açık ten renkli iken, 12'si(%35,3) koyu ten renklidir. Cilt rengi ve vitamin D ile yapılan bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,489).

Çalışmaya katılan 83 hastadan güneş ışığına >5 saat ten fazla maruz kalanların sayısı 31(%37,3), 3-4 saat maruz kalanların sayısı 24(%28,9), 0-1-2 saat maruz kalanların sayısı 28 (%33,7)'dir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan güneş ışığına >5 saat ten fazla maruz kalanların sayısı 16(%32,7), 3-4 saat maruz kalanların sayısı 17(%34,7), 0-1-2 saat maruz kalanların sayısı 16 (%32,7)'dir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastadan güneş ışığına >5 saat ten fazla maruz kalanların sayısı 15(%44,1), 3-4 saat maruz kalanların sayısı 7(%20,6), 0-1-2 saat maruz kalanların sayısı 12 (%35,3)'dir. Güneş ışığına maruziyet ve vitamin D ile yapılan bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,345).

Çalışmaya katılan 83 hastadan güneş ışığına vücudunun %51-100'ü ile temas eden hastaların sayısı 11(%13,3), vücudunun %26-50'si ile temas eden hastaların sayısı 17 (%20,5), vücudunun %0-25'i ile temas eden hastaların sayısı 55 (%66,3)'tir . 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastadan güneş ışığına vücudunun %51-100'ü ile temas eden hastaların sayısı 2 (%4,1) , vücudunun %26-50'si ile temas eden hastaların sayısı 8 (%16,3), vücudunun %0-25'i ile temas eden hastaların sayısı 39(%79,6)'dur. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastadan güneş

ışığına vücudunun %51-100'ü ile temas eden hastaların sayısı 9 (%26,5) , vücudunun %26-50'si ile temas eden hastaların sayısı 9 (%26,5), vücudunun %0-25'i ile temas eden hastaların sayısı 16 (%47,1)'dır. Güneş ışığına maruz kalanlarda vitamin D miktarı fazla olarak bulunmuş olup, güneş ışığına temas ve 25-(OH)D₃ düzeyi ile yapılan bu analizde en az 2 grup arasında fark saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,03).

Çalışmaya katılan 83 hastanın 39'u (%47) denize girmemekte iken, 44'ü (%53) denize girmektedir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastanın 28'i (%57,1) denize girmemekte iken, 21'i(%42,9) denize girmektedir. 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 11'i (%32,4) denize girmemekte iken, 23'ü (%42,9) denize girmektedir. Denize girenlerde Vitamin D miktarı daha fazla bulunmuş ve denize girme ve 25-(OH)D₃ düzeyi ile yapılan bu analizde 2 grup arasında anlamlı fark saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,006).

Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı aşağıdaki Tablo 4.8.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8.1 Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.

PARAMETRE		25-(OH)D ₃ <20		25-(OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
CİLT RENGİ	AÇIK TEN RENKLİ	28	57,1	22	64,7	50	60,2	0,489
	KOYU TEN RENKLİ	21	42,9	12	35,3	33	39,8	
GÜNEŞ IŞIĞINA MARUZİYET	0-1-2 Saat	16	32,7	12	35,3	28	33,7	0,345
	3-4 Saat	17	34,7	7	20,6	24	28,9	
	>5 Saat	16	32,7	15	44,1	31	37,3	
GÜNEŞ	0-25	39	79,6	16	47,1	55	66,3	0,03

İŞİĞİNA TEMAS	26-50	8	16,3	9	26,5	17	20,5	
	51-100	2	4,1	9	26,5	11	13,3	
DENİZE GİRME	YOK	28	57,1	11	32,4	39	47	0,026
	VAR	21	42,9	23	67,6	44	53	
	Bikini- Şort	17	34,7	19	55,9	36	43,4	

Cilt rengi açık ten renkli olan 50 hastanın ortalama VD düzeyi 25,71 ng\ml (ss:19,55), ortanca VD düzeyi 18,56 ng\ml'dir. Cilt rengi koyu ten renkli olan 33 hastanın ortalama VD düzeyi 21,63 (ss:16,89) ng\ml'dir. Cilt rengi ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,221)

Güneş ışığına 5 saatten fazla maruz kalan 31 hastalarının ortalama VD düzeyi 28,26(ss:21,05) ng\ml ve ortanca VD düzeyi 17,13 ng\ml, güneş ışığına 3-4 saat civarında maruz kalan 24 hastanın ortalama VD düzeyi 18,28 (ss:10,42) ng\ml ve ortanca VD düzeyi 15,12 ng\ml'dir. Güneş ışığına 0-1-2 saat civarında temas eden 28 hastanın ortalama VD düzeyi 24,46 (ss:20,23) ng\ml, ortanca VD düzeyi 17,13 ng\ml'dir. Güneş ışığına maruziyet ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0, 0,222).

Güneş ışığına vücudunun %0-25'i temas eden 55 hastanın ortalama VD düzeyi 20,48(ss:17,13)ng\ml, ortanca VD düzeyi 15,12 ng\ml'dir. Güneş ışığına vücudunun %26-50'si temas eden 17 hastanın ortalama VD düzeyi 24,19(ss:12,37) ng\ml, ortanca VD düzeyi 30 ng\ml'dir. Güneş ışığına vücudunun %51-100'ü ile temas eden 11 hastanın ortalama VD düzeyi 41,98(ss:23,8)ng\ml, ortanca VD düzeyi 35 ng\ml'dir. Güneş ışığına vücudunun daha büyük yüzdesi ile temas edenlerde 25-(OH)D₃ düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Güneş ışığına maruziyet ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,01).

Denize giren 44 hastanın ortalama VD düzeyi 29,39 (ss:20,9) ng\ml, ortanca VD düzeyi 30,2 ng\ml'dir. Denize girmeyen 39 hastanın ortalama VD düzeyi 18,11 (ss:13,36) ng\ml, ortanca VD düzeyi ise 13 ng\ml'dir. Denize girenlerde 25-(OH)D₃ düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Denize girme ile 25-

(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,01).

Deniz kıyafeti olarak şort veya bikini tercih eden 57 hastanın ortalama VD düzeyi 30,47 (ss:22,42) ng/ml, ortanca VD düzeyi 30,2 ng/ml'dir. Tek parça veya vücudu kaplayan deniz kıyafeti tercih eden 26 hastanın ortalama VD düzeyi 19,2 (ss:13,19) ng/ml ve ortanca VD düzeyi 19 ng/ml'dir. Deniz kıyafeti olarak şort veya bikini giyenlerde, tek parça vücudu kaplayan deniz kıyafeti tercih edenlere göre 25-(OH)D₃ düzeyi yüksek bulunmuştur. Deniz kıyafeti ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,007). Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin vitamin D ile ilgili ortalamaları Tablo 4.8.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8.2 Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin vitamin D ile ilgili ortalamaları.

PARAMETRELER		SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort,ss)	ORTANCA VD DÜZEYİ ng/ml	P
CİLT RENGİ	<i>AÇIK TEN RENKLİ</i>	50	25,71 (ss:19,55)	18,56	0,221
	<i>KOYU TEN RENKLİ</i>	33	21,63 (ss:16,89)	15,12	
GÜNEŞ IŞIĞINA MARUZİY ET	<i>0-1-2 Saat</i>	28	24,46 (ss:20,23)	17,13	0,222
	<i>3-4 Saat</i>	24	18,28 (ss:10,42)	15,67	
	<i>>5 Saat</i>	31	28,26 (ss:21,05)	18,7	
GÜNEŞ IŞIĞINA TEMAS	<i>0-25</i>	55	20,48(ss:17,13)	15,12	0,01
	<i>26-50</i>	17	24,19(ss:12,37)	30	
	<i>51-100</i>	11	41,98(ss:23,8)	35	

DENİZE GİRME	YOK	39	18,11(ss:13,36)	13	0,01
	VAR	44	29,39(ss:20,9)	30,2	
DENİZ KİYAFETİ	<i>Tek parça vücudu kaplayan</i>	26	19,2(ss:13,19)	19	0,007
	<i>Bikini-Şort</i>	57	30,47 (ss:22,42)	30,2	

Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı aşağıdaki tablo 4.8.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8.3 Güneş ışığı deri bağlantısını etkileyen faktörlerin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.

FAKTÖR		Evre 5 KBH		Evre 4 KBH		Evre 3 KBH		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
CİLT RENGİ	<i>AÇIK TEN RENKLİ</i>	10	66.7	11	45.8	29	65.9	50	60.2	0,231
	<i>KOYU TEN RENKLİ</i>	5	33.3	13	54.2	15	34.1	33	39.8	
GÜNEŞ IŞIĞINA MARUZİYET	<i>0-1-2 Saat</i>	6	40	10	41.7	12	27.3	28	33.7	0,157
	<i>3-4 Saat</i>	8	40	8	33.3	10	22.7	24	28.9	
	<i>>5 Saat</i>	3	20	6	25	22	50	31	37.3	
GÜNEŞ IŞIĞINA TEMAS	<i>0-25</i>	13	86.7	14	58.3	28	63.6	55	66.3	0,434
	<i>26-50</i>	1	6.7	7	29.2	9	20.5	17	20.5	
	<i>51-100</i>	1	6.7	3	12.5	7	15.9	11	13.3	
DENİZE GİRME	YOK	10	66.7	11	45.8	18	40.9	39	47	0,223
	VAR	5	33.3	13	54.2	26	59.1	44	53	

4.9 D vit replasmanı

Çalışmaya katılan 83 hastanın 33'ü(%39,8) 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almakta iken, 50'si (%60,2) ise 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almamaktadır. 25-(OH)D₃<20 olan 49 hastanın 12'si (%24,5) 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almakta iken 37'si (%75,5) ise 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almamaktadır. 25-(OH)D₃>30 olan 34 hastanın 13'ü (%38,2) 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almamakta iken, 21'i (61,8) ise 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almaktadır. 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı alanlarda 25-(OH)D₃ düzeyleri daha yüksek çıkmıştır ve analizde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p: 0,01). 25-(OH)D₃ Vitamini replasman durumunun D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.9.1'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9.1 D vitamini replasman durumunun D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı

25-(OH)D ₃ VİT REPLASMANI	25- (OH)D ₃ <20		25- (OH)D ₃ >30		TOPLAM		P Değeri
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
YOK	37	75,5	13	38,2	50	60,2	0,01
VAR	12	24,5	21	61,8	33	39,8	

25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almakta olan 33 kişinin ortalama VD düzeyi 32,97(ss:21,91)ng\ml, ortanca VD düzeyi ise 31,19 ng\ml'dir. 25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almayan 50 kişinin ortalama VD düzeyi 18,23(ss:13,18) ng\ml iken, ortanca VD değeri: 12,65 ng\ml'dir. 25-(OH)D₃ Vitamin D replasmanı yapılanlarda 25-(OH)D₃ düzeyleri yüksek olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıdır.(p:0,00) Vitamin D replasman alan hastaların Vitamin D ortalamaları Tablo 4.9.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9.2 Vitamin D replasman alan hastaların Vitamin D ortalamaları.

25-(OH)D ₃ VİT REPLASMANI	SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort, ss)	ORTANCA VD DÜZEYİ ng/ml	P Değeri
YOK	50	18,23(ss:13,18)	12,65	0,00
VAR	33	32,97(ss:21,91)	31,19	

25-(OH)D₃ vitamini replasmanının KBH evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.9.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9.3 Vitamin D replasman durumunun KBH’ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı.

25-(OH)D ₃ VİT REPLASMANI	Evre 5		Evre 4		Evre 3		Toplam		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
YOK	8	53.3	17	70.8	25	56.8	50	60.2	0,441
VAR	7	46.7	7	29.2	19	43.2	33	39.8	

4.10 Sosyoekonomik faktörler

Çalışmaya katılan 83 hastadan yaşadığı yer bakım evi olan hasta sayısı 2 (%2,4) iken, kendi evi olan hasta sayısı ise 81(%97,6) dir. 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan yaşadığı yer bakım evi olan hasta sayısı 2 (%4,1) iken, kendi evi olan hasta sayısı 47(%95,9)’dir. 25-(OH)D₃ >30 ng\ml olan 34 hastanın 34 (%100)’ü de kendi evinde yaşamaktadır. Yaşanılan yer ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,51).

Çalışmaya katılan 83 hastadan 37(%44,6)'sinin arabası bulunmamakta iken, 46 (%55,4)'sinin arabası bulunmamaktadır. 25-(OH)D₃ <20 ng\ml olan 49 hastanın 17 (%34,7)'sinin arabası bulunmamakta iken, 32(%65,3)'sinin arabası bulunmaktadır 25-(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın 20'sinin(%58,8) arabası bulunmamakta iken, 14'ünün (%41,2) arabası bulunmaktadır. Araba kullanmayanlarda 25-(OH)D₃ miktarı daha fazla olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,030). Sosyoekonomik faktörlerin D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.10.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10.1 Sosyoekonomik faktörlerin vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı.

SOSYOEKONOMİK FAKTÖRLER		25-(OH)D ₃ <20		25-(OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
		SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
YAŞANILAN YER	BAKIM EVİ	2	4,1	0	0	2	2,4	0,510
	KENDİ EVİ	47	95,9	34	100	81	97,6	
ARABA	YOK	17	34,7	20	58,8	37	44,6	0,030
	VAR	32	65,3	14	41,2	46	55,4	

Çalışmaya katılan 83 hastadan; arabası olmayan 37 hastanın ortalama VD düzeyi 27,04(ss:16,84), ortanca VD düzeyi 30,19 ng\ml'dir. Arabası olan 46 hastanın ortalama VD düzeyi 21,72(ss:19,67), ortanca VD düzeyi 21,72(ss:19,67)'dir. Arabası olan hastalarda ortalama VD düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Araba ile vitamin D arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p:0,0027). Sosyoekonomik faktörlere göre vitamin D ortalamaları Tablo 4.10.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10.2 Sosyoekonomik faktörlere göre vitamin D ortalamaları

SOSYOEKONOMİK FAKTÖRLER		SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort, ss)	ORTANCA VD DÜZEYİ ng/ml	P
ARABA	YOK	37	27,04(ss:16,84)	30,19	0,027
	VAR	46	21,72(ss:19,67)	14,96	

Sosyoekonomik faktörlerin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı tablo 4.10.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.10.3 Sosyoekonomik faktörlerin KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı

FAKTÖR		Evre 5 KBH		Evre 4 KBH		Evre 3 KBH		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
YAŞADIĞI YER	BAKİMEVİ	0	0	1	4.2	1	2.3	2	2.4	1,0
	KENDİEVİ	15	100	23	95.8	43	97.7	81	97.6	
ARABA	YOK	5	33.3	12	50	20	45.5	37	44.6	0,587
	VAR	10	66.7	12	50	24	54.5	46	55.4	

4.11 Gastrointestinal sistem operasyonu

Çalışmaya katılan 83 hastadan 9'u(%10,8) gastrointestinal operasyon geçirmiş iken, 74'ü (%89,2) ise GİS operasyonu geçirmemiştir. 25-(OH)D₃<20 ng/ml olan 49 hastanın 43'ü(%87,8) GİS operasyonu geçirmemiş iken, 6'sı(%12,2) GİS operasyonu geçirmiştir. 25-(OH)D₃>30 ng/ml olan 34 hastanın 31'i (%91,2) GİS operasyonu geçirmemiş iken, 3'ü (%8,8) gis operasyonu geçirmiştir. GİS operasyonu ve 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,731). GİS operasyonunun D vitamini düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.11.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11.1 GİS operasyonunun Vitamin D düzeyine göre katılımcılardaki dağılımı

GİS operasyonu	25-(OH)D ₃ <20		25-(OH)D ₃ >30		TOPLAM		P
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
YOK	43	87,8	31	91,2	9	10,8	0,731
VAR	6	12,2	3	8,8	74	89,2	

Gis operasyonu geçiren 49 hastanın ortalama VD düzeyi 24,29 (ss:19,08) ng/ml, ortanca VD düzeyi 17,84 ng/ml'dir. GİS operasyonu geçirmeyen 74 hastanın ortalama VD düzeyi 24,29 (ss:19,08) ng/ml, ortanca VD düzeyi ise 18,25 ng/ml'dir. GİS operasyonu ve 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,753), GİS operasyonu olan hastaların Vitamin D ortalamaları Tablo 4.11.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11.2 GİS operasyonu olan hastaların Vitamin D ortalamaları.

GİS OPERASYONU GEÇİREN	SAYI	ORTALAMA VD DÜZEYİ ng/ml (Ort,ss)	ORTANCA VD DÜZEYİ ng/ml	P
YOK	74	24,29 (ss:19,08)	17,84	0,753
VAR	9	22,45 (ss:14,07)	18,25	

GİS operasyonunun KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı Tablo 4.11.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.11.3 GİS operasyonunun KBH'ın evrelerine göre katılımcılardaki dağılımı

FAKTÖR		Evre 5		Evre 4		Evre 3		Toplam		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
GİS OPERASYONU	YOK	14	93.3	21	87.5	39	88.6	74	89.2	1,0
	VAR	1	6.7	3	12.5	5	11.4	9	10.8	

4. 12 İmmunolojik markerlar ve vitamin D ilişkisi

Çalışmaya katılan 83 hastadan; 25-(OH)D₃<20 ng/ml olan 44 hastadan yapılan analizlerde T lenfositlerdeki CD3-VDR düzeyi % 95,31(ss:5,02), T

lenfositlerdeki ortalama CD3-VDR düzeyi %97, 25-(OH)D₃ >30 ng/ml olan 39 hastadan yapılan analizlerde T lenfositlerdeki CD3-VDR düzeyi %95,53(ss:9,16), T lenfositlerdeki ortalama CD3-VDR %97,9 olarak bulunmuştur. CD3-VDR ile 25-(OH)D₃ arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. (p:0,49)

25-(OH)D₃ <20 ng/ml olan 44 hastadan yapılan analizlerde T lenfositlerdeki ortalama düzeyi %95,17(ss:6,71), ortalama CD4-VDR %97,5, 25-(OH)D₃ >30 ng/ml olan 39 hastadan yapılan analizlerde T lenfositlerdeki CD4-VDR düzeyi %96,46(ss:4,36), ortalama CD4-VDR %98 olarak bulunmuştur. CD4-VDR düzeyi ile 25-(OH)D₃ arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0.255).

25-(OH)D₃ <20 ng/ml olan 44 hastadan yapılan analizlerde T lenfositlerdeki CD8-VDR düzeyi %73,23(ss:14,48), ortalama CD8-VDR düzeyi %76,1, 25-OH D₃>30 ng/ml olan 39 hastadan yapılan analizlerde T lenfositlerdeki CD8-VDR düzeyi %40,69, ortalama CD8-VDR düzeyi %72,7 olarak bulunmuştur. CD8-VDR ile 25-(OH)D₃ arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,680).

25-(OH)D₃ <20 ng/ml olan 44 hastadan yapılan analizlerde monositlerdeki CD14- VDR düzeyi %58,42(ss:24,71), ortalama CD14-VDR düzeyi %58,5, 25-(OH)D₃ >30 ng/ml olan 39 hastadan yapılan analizlerde monositlerdeki CD14-VDR düzeyi %65,19(ss:23,28), ortalama CD14-VDR düzeyi %62,95 olarak bulunmuştur. CD14-VDR ile 25-(OH)D₃ arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0.213).

25-(OH)D₃<20 ng/ml olan 44 hastadan yapılan analizlerde doğal öldürücü hücrelerdeki CD56-VDR düzeyi %41,34(ss:11,69), ortalama CD56-VDR düzeyi %21,8, 25-(OH)D₃ >30 ng/ml olan 39 hastadan yapılan analizlerde doğal öldürücü hücrelerdeki CD56-VDR düzeyi % 42,96 (ss:5,72), ortalama CD56-VDR düzeyi % 8,34 olarak bulunmuştur. CD56-VDR ile 25-(OH)D₃ arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,763). Monosit, lenfosit ve doğal

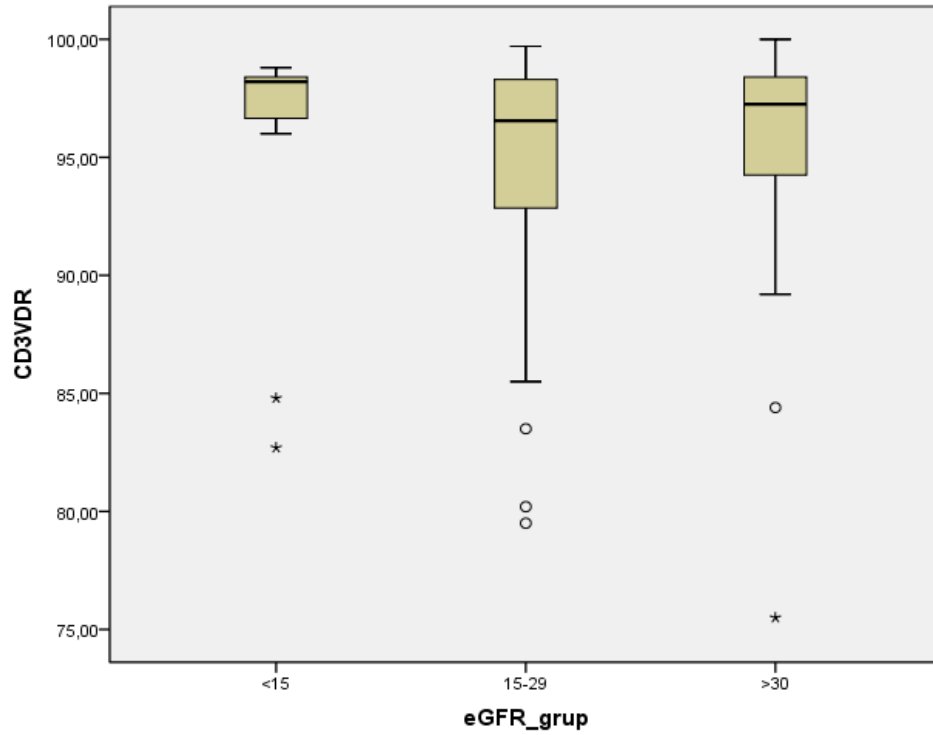
öldürücü hücrelerdeki immün markerların vitamin D düzeyine göre ortalama VDR düzeyi Tablo 4.12.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12.1 Monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki immün markerların vitamin D düzeyine göre ortalama VDR düzeyi.

İMMÜN MARKER	25-(OH)D ₃	SAYI	ORTALAMA VDR DÜZEYİ % (ort,ss)	ORTANCA VDR DÜZEYİ %	P DEĞERİ
CD3	<20	44	95,31(ss:5,02)	97	0,49
	>30	39	95,53(ss:9,16)	97,9	
CD4	<20	44	95,17(ss:6,71)	97,5	0,255
	>30	39	96,46(ss:4,36)	98	
CD8	<20	44	73,23(ss:14,48)	76,1	0,680
	>30	39	72,04(13,47)	72,7	
CD14	<20	44	58,42(ss:24,71)	58,5	0,213
	>30	39	65,19(ss:23,28)	62,95	
CD56	<20	44	41,34(ss:11,69)	21,8	0,763
	>30	39	42,96(ss:5,72)	8,34	

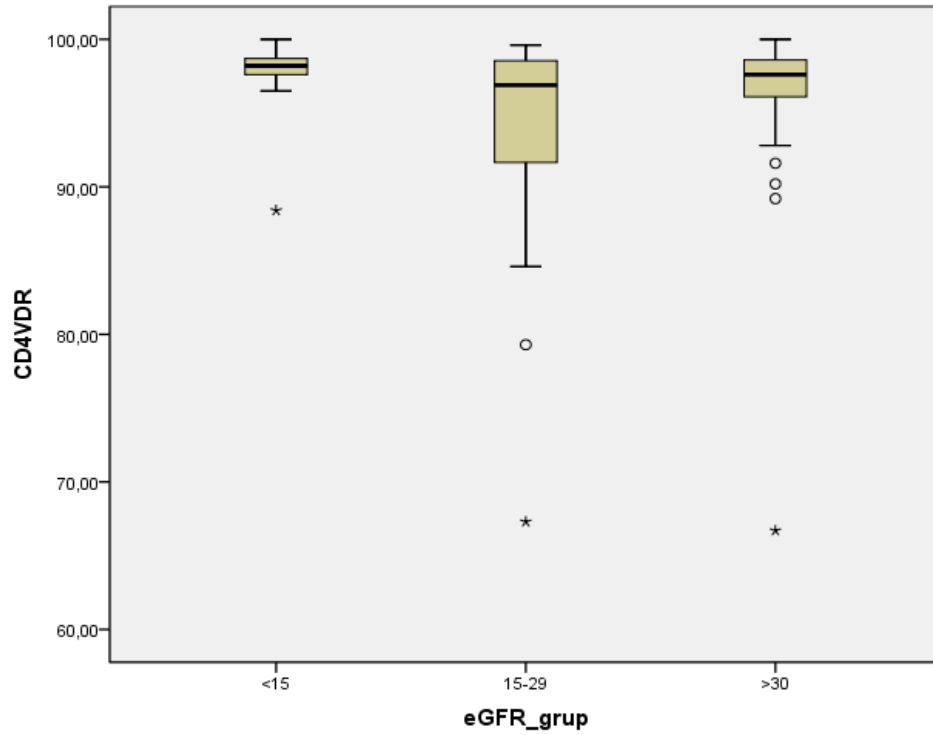
4. 13 İmmunolojik markerlar ve KBH ilişkisi

Çalışmaya katılan 15 evre 5 KBH hastasının T lenfositlerdeki ortalama CD3-VDR düzeyi %96,04 (ss:5,08), ortanca CD3-VDR düzeyi %98,2, 24 evre 4 KBH hastasının T lenfositlerdeki ortalama CD3-VDR düzeyi %94,28(ss:6) ,ortanca CD3-VDR düzeyi %96,55, 44 evre 3 KBH hastasının T lenfositlerdeki ortalama CD3-VDR düzeyi 95,8(ss:4,47), ortanca CD3-VDR düzeyi %97,25’tir. CD3-VDR ile KBH evreleri arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,38). CD3-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki Grafik 4.13.1’de gösterilmiştir.



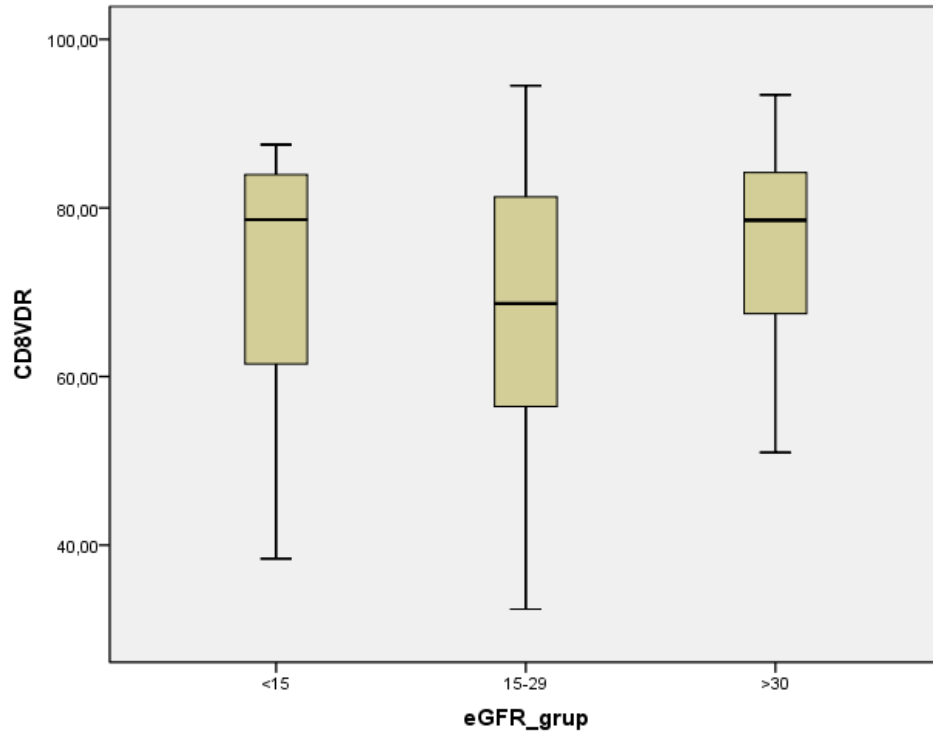
Grafik 4.13.1 CD3-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki.

Çalışmaya katılan 15 evre 5 KBH hastasının T lenfositlerdeki CD4-VDR ortalama düzeyi %97,61(ss:2,71), ortanca CD4-VDR düzeyi %98,2, 24 evre 4 KBH hastasının ortalama T lenfositlerdeki CD4-VDR düzeyi %93,58(ss:7,8), ortanca CD4-VDR düzeyi düzeyi %96,9, 44 evre 3 KBH hastasının ortalama T lenfositlerdeki CD4-VDR düzeyi 96,2(ss:5,16), ortanca CD4-VDR düzeyi %97,6'dır. CD4-VDR ile KBH evreleri arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,122). CD4-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki Grafik 4.13.2'de gösterilmiştir.



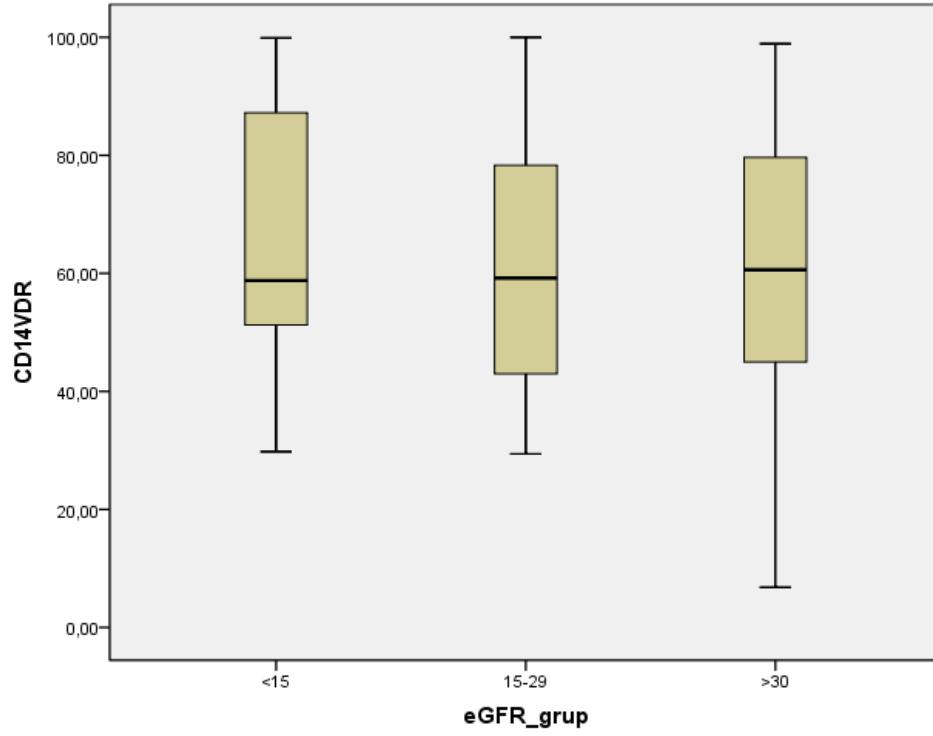
Grafik 4.13.2 CD4-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan 15 evre 5 KBH hastasının T lenfositlerdeki CD8-VDR ortalama düzeyi %72,3(ss:14,76), ortanca CD8-VDR düzeyi %78,6, 24 evre 4 KBH hastasının T lenfositlerdeki CD8- VDR ortalama düzeyi %67,57(ss:16,53), ortanca CD8- VDR düzeyi %68,65, 44 evre 3 KBH hastasının T lenfositlerdeki CD8-VDR ortalama düzeyi %75,71(ss:11,53), ortanca CD8- VDR düzeyi %78,55'dir. CD8-VDR ile KBH evreleri arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,158). CD8-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki Grafik 4.13.3'de gösterilmiştir.



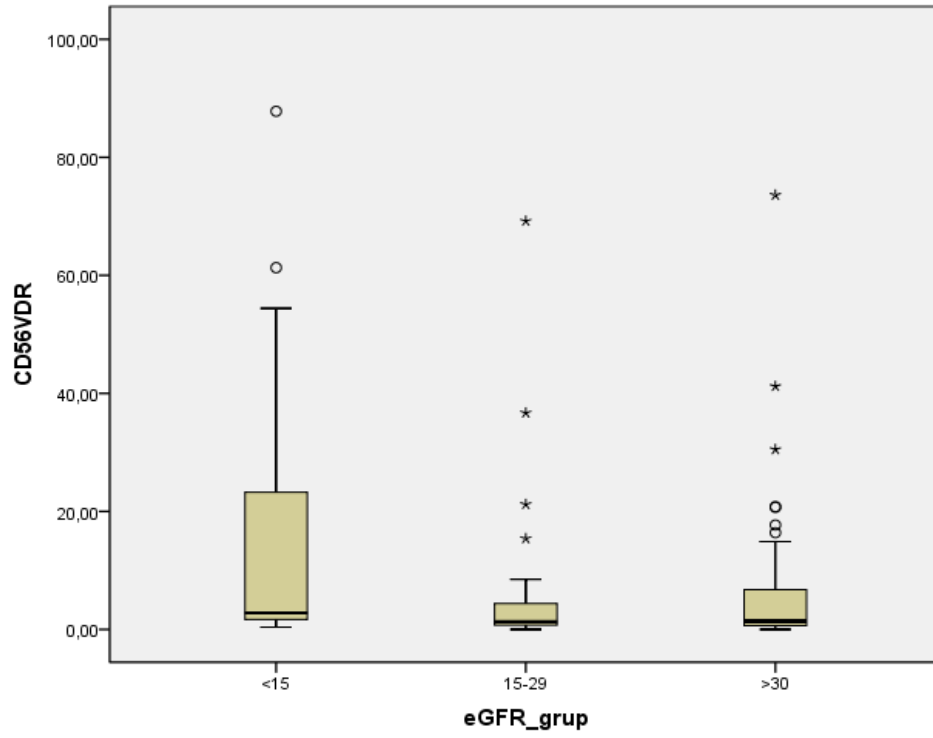
Grafik 4.13.3 CD8-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan 15 evre 5 KBH hastasının monositlerdeki CD14-VDR ortalama düzeyi %68,38 (ss:22,69), ortanca CD14-VDR düzeyi %58,8, 24 evre 4 KBH hastasının monositlerdeki CD14-VDR ortalama düzeyi %60,29(ss:20,31), ortanca CD14-VDR düzeyi %59,2, 44 evre 3 KBH hastasının T lenfositlerdeki CD14-VDR ortalama düzeyi 59,22(ss:26,61), ortanca CD14-VDR düzeyi %60,2'dir. CD14-VDR ile KBH evreleri arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,445). CD14-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki Grafik 4.13.4'te gösterilmiştir.



Grafik 4.13.4 CD14-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan 15 evre 5 KBH hastasının doğal öldürücü hücrelerdeki CD56- VDR ortalama düzeyi %18,17(ss:27,7), ortanca CD56-VDR düzeyi %27,7, 24 evre 4 KBH hastasının doğal öldürücü hücrelerdeki CD56-VDR ortalama düzeyi %7,41(ss:1,3), ortanca CD56-VDR düzeyi %15,66, 44 evre 3 KBH hastasının doğal öldürücü hücrelerdeki CD56-VDR ortalama düzeyi %7,2(ss:1,4), ortanca CD56- VDR düzeyi %13,01'dir. CD56-VDR ile KBH evreleri arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,162) CD56-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki Grafik 4.13.5'te gösterilmiştir.



Grafik 4.13.5 CD 56-VDR ile KBH evreleri arasındaki ilişki

Monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki immün markerların KBH evrelerine göre ortalama VDR düzeyi Tablo 4.13.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.13.1 Monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki immün markerların KBH evrelerine göre ortalama VDR düzeyi

İMMÜN MARKER	KBH EVRESİ	SAYI	ORTALAMA VDR DÜZEYİ % (ort,ss)	ORTANCA VDR DÜZEYİ %	P DEĞERİ
CD3	<i>EVRE 5</i>	15	96,04(ss:5,08)	98,2	0,380
	<i>EVRE 4</i>	24	94,28(ss:6)	96,55	
	<i>EVRE 3</i>	44	95,8(ss:4,47)	97,25	
CD4	<i>EVRE 5</i>	15	97,61(ss:2,71)	98,2	0,122
	<i>EVRE 4</i>	24	93,58(ss:7,8)	96,9	
	<i>EVRE 3</i>	44	96,2(ss:5,16)	97,6	
CD8	<i>EVRE 5</i>	15	72,3(ss:14,76)	78,6	0,158
	<i>EVRE 4</i>	24	67,57(ss:16,53)	68,65	
	<i>EVRE 3</i>	44	75,71(ss:11,53)	78,55	
CD14	<i>EVRE 5</i>	15	68,38(ss:22,69)	58,8	0,445
	<i>EVRE 4</i>	24	60,29(ss:20,31)	59,2	
	<i>EVRE 3</i>	44	59,22(ss:26,61)	60,60	
CD56	<i>EVRE 5</i>	15	18,17(ss:2,8)	27,7	0,162
	<i>EVRE 4</i>	24	7,41(ss:1,3)	15,66	
	<i>EVRE 3</i>	44	7,2(ss:1,4)	13,01	

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada önemi artan bir halk sağlığı sorunudur. Görülme sıklığı günden güne artarak ilerlemektedir [8]. Wolf ve arkadaşları 825 hemodiyaliz hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların %78'inde D vitamini eksikliği gözlemlemişlerdir. TURDEP II (Türkiye Diyabet Prevelans Çalışmaları) çalışmasında Türkiye'de vitamin D eksikliği prevelansı %93 olarak bulunmuştur [106].

Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D₃'den 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D₃'e dönüşümünün sadece böbreklerde olmadığı görülmüştür. 1- α hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında; deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok doku veya hücrede bulunabilmektedir [108].

Periferik dokularda sentezlenen aktif D vitamininin parakrin ve otokrin etkileri ön plandadır. Apoptozisin, immün cevabın, nöromusküler sistem fonksiyonlarının ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesinden sorumlu tutulmaktadır [30] [37] D vitamini miyokart hücre hipertrofisini inhibe eder, makrofaj aktivitesi ve sitokin salınımını düzenler [59]. Monositlerin ve makrofajların TLR aktivasyonu, vitamini reseptörü (VDR) ve 1- α hidroksilaz ekspresyonunun artışıyla sonuçlanır. Bu sonuç vitamin D'nin immün sistemdeki TLR bağımlı görevlerinden biridir [107].

Bu bilgilerden yola çıkıldığı zaman D vitamininin immüniteye de etkisinin olduğunu düşünerek biz de çalışmamızda D vitamininin immün hücreler olan monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki reseptör miktarını ölçmeyi amaçladık.

Araştırmayı 18 yaş ve üzerinde 83 gönüllü ile yaptık. Araştırmaya katılacak olan 83 gönüllüyü serum 25-(OH)D₃ düzeyi ve rutin biyokimya tetkikleri poliklinik kontrolünde çalışılan, tahmini GFH 60 ml/dk 'nın altında olan henüz renal replasman tedavisi almamış hastalar arasından seçtik. Serum 25-(OH)D₃ düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olan gönüllüler bir grup, 20 ng/ml'nin altında olan gönüllüler bir grup olarak çalışmaya alındı. Gönüllülerden alınan kan

örneğinde bağışıklık sistemi hücreleri (doğal öldürücü hücre, monosit, lenfosit) izole edildi. Yüzey belirteçleri (monosit -CD14, T lenfosit –CD3,CD4 ve CD8, doğal öldürücü hücre-CD56) tespit edilerek hücrelerin kimliği belirlendi ve tüm hücre gruplarında VDR miktarları sayıldı.

Son yıllarda vitamin D'nin immün sisteme olan etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bir grup çalışmacı yaptıkları çalışmada, vitamin D eksikliği olan 7 hasta ele almış ve bu hastalara kolekalsiferol ve parikalsitol tedavileri vermiştir. Kolekalsiferol tedavisi serum 25-(OH)D₃ düzeylerini dört kat artırmış, monositlerdeki vitamin D reseptörü ekspresyonu üç kat artırmıştır. Kolekalsiferol sonrası vitamin D reseptör ekspresyonunda en büyük artış monositlerde görülmüştür.[109] Bir başka çalışmada ise kolekalsiferolün monositlerde ve D vitamini düzenleyici proteinlerdeki enflamasyon belirteçlerine etkisini gösteren bir çalışma planlanmıştır. 25-(OH)D₃ <20 ng/mL altında olan 38 hemodiyaliz hastası çalışmaya katılmıştır. 20 hastaya haftada iki kez 50.000 IU kolekalsiferol randomize edilmiş, 18 kişilik kontrol grubuna da haftada iki kez 50 damlalık plasebo çözeltisi verilmiştir. Monositlerdeki VDR interlökin-6, CRP ve TNF α konsantrasyonları ölçülmüştür. Vitamin D replasmanı yapılan grupta parametreler yükselmiş ve kontrol grubunda beklendiği gibi anlamlı yükselme olmamıştır.(P:<0.05) KBH'lı hastalarda vitamin D tedavisinin VDR ekspresyonunun yükselmesini sağlayacağı anlamlı çıkmıştır.[110] Yine benzer bir çalışmada kolekalsiferol tedavisinden sonra, monositlerde VDR düzeylerinde 4 kat artış olduğu gözlenmiştir [109].

Normal kişilerde ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsitriolün fizyolojik konsantrasyonlarının lenfosit proliferasyonuna etkisini incelemek amaçlı başka bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada kalsitriol ilavesinin, 14 sağlıklı birey ve 8 hemodiyaliz hastasından alınan periferik kan mononükleer hücrelerin fitohemaglutinin kaynaklı mitojenez üzerine etkisi in vitro olarak araştırılmıştır. Kültür ortamında kalsitriol tükenmesi hücre proliferasyonunu değiştirmemiştir. Fizyolojik aralık (10M) civarında konsantrasyonlarda kalsitriol ilavesi, hemodiyaliz hastalarından kaynaklanan lenfositlerin çoğalmasında küçük, anlamlı olmayan bir artış sağlamıştır. Bu sonuçlar, kalsitriol öncülleri ile tedavi sonrası in vivo olarak gözlemlenen lenfosit çoğalmasının, dolaşımdaki mononükleer

hücreler üzerindeki kalsitriolün direkt bir etkisi olmadığını düşündürmektedir [111].

Bir diğer çalışmada, 12 aylık sürede 25-(OH)D₃ vitaminin 25'in altında olan 96 hemodiyaliz hastası ile yapılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba haftada 50.000 ünite D vitamini replasmanı yapılmış, diğer gruba replasman yapılmamıştır. D vitamini 13.5 (11.2) ng/mL'den 42.5 (18.5) ng/mL'e çıkartılmıştır.(p,0.001) Tedavi almış grup ve kontrol gruplarının IFN- γ miktarları karşılaştırılmıştır. Alloreaktif hafızayı nicelleştiren IFN- γ miktarında, tedavi almış grupta tedavi almayan gruba göre artış gözlenmiştir. Fakat bu artış anlamlı bulunmamıştır (p=0.25). İstatistiksel anlamlı görülmemesinin sebebi kişi sayısının az olması olarak görülmüş ve bu durum daha geniş çalışmalara başvuru ihtiyacı olduğunu ortaya koymuştur.[112] Yine yapılan bir çalışmada periferik kan mononükleer 1,25(OH)₂D₃ reseptörlerinin monositlerde bulunduğunu göstermişlerdir. 1,25(OH)₂D₃ ile tedavi edilen monositlerde VDR nin de monosit farklılaşmasındaki rolünün büyük olduğunu ortaya çıkarmışlardır [113].

Kronik böbrek hastalığında monosit ve lenfositlerdeki disfonksiyonun mekanizması net değildir ve birçok faktörün bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da, bu etkenlerden birisinin de D vitamini olabileceği düşünüldüğünden monosit ve lenfositlerdeki disfonksiyonun D vitamini eksikliğiyle de ilişkili olup olmadığının gösterilmesi planlanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki CD3, CD4, CD8, CD14, CD56 VDR yüzdeleri 25-(OH)D₃ >30 ve 25-(OH)D₃ <20 grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p:0,49,p:0,299,p:0,680,p:0,213,p:0,763). Anlamlı farklılık çıkmama sebebi ise, daha önce yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda 25-(OH)D₃ replasmanı verilen gruplar ile verilmeyen gruplar karşılaştırılmış ve 25-(OH)D₃ miktarı eksik olan grup ile fazla olan grup arasındaki 25-(OH)D₃ farkı yüksek olarak bulunmuştur. Bu farkın yüksek olması daha önceki çalışmalardaki anlamlılığa sebep olan faktörlerden birisidir. Teknik sebeplerden ötürü 25-(OH)D₃ miktarı sınırları 20 ve 30 olarak belirlendiğinden, VDR miktarı farkı net olarak

gösterilememiştir. Çalışmaya katılan sayının da az olması anlamlı çıkmamasında etkili olmuştur. Daha geniş kapsamlı ve vitamin D ortalama referans değerlerinin farkının yüksek olacağı gruplar ile yapılacak çalışmalar merakla beklenmektedir.

Kronik böbrek hastalığında hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemi bozulmuştur. Monosit ve monosit türevi dendritik hücrelerdeki azalmış endositoz ve matürasyon son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda gösterilmiştir [114]-[81]. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında monositlerin TLR4 ekspresyonunda anlamlı bir azalma gözlenmiş daha şiddetli bakteriyel enfeksiyonlara yol açmışlardır [115]. Üreminin sebep olduğu kostimülatör moleküllerdeki (CD80, CD86) değişiklikler sonucunda dendritik hücrelerin ve makrofajların antijen sunumunu azalttığı kabul edilmektedir [116]. Son yıllarda D vitaminin KBH'nın immün sisteme olan etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır.

Bir grup çalışmacı, üreminin antijen sunucu hücre (APC)'lerin bir kısmını etkileyerek adaptif bağışıklığı bozduğunu düşünmüş fakat çoğu B-hücresi ve T-hücresi fonksiyonlarının, sağlıklı APC'lerin varlığında bozulmamış gibi görüldüğünü ortaya koymuşlardır [116]. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların monositlerinin TLR4 ekspresyonunda önceki bakteriyel enfeksiyonları daha şiddetli olan sağlıklı insanlara göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu enfeksiyona meyilli kronik böbrek hastalığı olan hastaların monositlerinde, TNF'a, IL-6, IL-8 uyarılarına karşı oluşan interlökin1β'nin sentezinde önemli ölçüde azalmış görülmüştür [115].

Bir grup çalışmacının yaptığı bir çalışmada en az 3 ay diyalize giren 25-(OH)D₃ vitamini normal ve aktif D vitamini alan hastalarla, gönüllüleri karşılaştırıldığımızda kronik böbrek hastalarının toplam dendritik hücre sayısının düşük olduğu görülmüştür. 16.1 (4.0-41.4) vs 20.6 (11.1-43.1) 106 hücre / l (P <0.001) [117].

Bir grup katılımcının yaptığı çalışmada hemodiyalize giren 30 hastadan ve 15 sağlıklı gönüllüden alınan monositler IL-4 ve GM-CSF içeren ortamda olgunlaşmamış immatür dendritik hücreye ve lipopolisakkaritin bulunduğu ortamda olgun dendritik hücreye ayırmak için indüklenmiştir. Üremik

monositlerden üretilen hem immatür dendritik hücreler hem de matür dendritik hücrelerin sayısının sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç KBH'lı hastalardaki artmış sayıdaki CD14 + CD16 + monositin matür dendritik hücreye daha yüksek olgunlaşma kapasitesi gösterdiğini düşündürmektedir. SDBY'li hastalardaki CD14+ ve CD16+ monositlerin yüksek bir yüzdesi dendritik hücrelere diferansiasyon eğilimi artışı ile ilişkilidir [118].

Bizim çalışmamızda ise monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki CD3, CD4, CD8, CD14, CD56 VDR yüzdeleri KBH evreleri arasında (Evre 3,4 ve 5) grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p:0,38, p:0,122, p:0,198, p:0, 0,445, p:0,162). Anlamlı farklılık çıkmama sebebi olarak ise daha önce yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda GFR'lerine göre ayrılan grupların arasında GFR mutlak değerinde yükseklik olmasından dolayı olduğu düşünülmüştür. Çalışmaya katılan sayının da az olması anlamlı çıkmamasında etkili olmuştur. Çalışma gruplarının ortalama mutlak değer farklarının yüksek olması ve sayı azlığından doğacak farkı önlemek amacıyla geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

KBH hastalarının katıldığı bir çalışmada katılımcılarda vitamin D eksikliği %86 dolaylarında olduğu tespit edilmiştir [119].

201 kişinin katıldığı bir diğer çalışmada prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan kesitsel kohort çalışmasında ılımlı KBH olan hastaların sadece % 29'u, ağır KBH hastalarının ise % 17'sinde yeterli 25-(OH)D₃ (daha yüksek seviyeler 30 ng/ml'den daha yüksek) bulunmuştur. Ortalama düzeyler 30 ng/ml'den düşük bulunmuştur [120].

Bizim çalışmamızda ise KBH'ın evreleriyle 25-(OH)D₃ miktarı karşılaştırılmıştır. Evre 5 KBH'lı 15 hastada ortalama VD düzeyi 16,5 ng\ml (ss:11,2), Evre 4 KBH' lı 24 hastada ortalama VD düzeyi 21,42 ng\ml (ss:11,83), Evre 3 KBH'lı 44 hastada ortalama VD düzeyi 28,13 ng\ml (ss:22,34) olarak bulunmuştur. KBH evreleriyle 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,123). Standart sapmanın yüksek olması bunda önemli rol oynamıştır. Aynı zamanda grupların GFR ortalamaları

farklı gruplarda olmalarına rağmen birbirlerine yakındır ve bu da istatistiği anlamlı hale getirmemiştir.

25-(OH)D₃ <20 ng/ml olan 49 hastanın ortalama GFR değeri 28,98mg/dl (ss:15,11), 25-(OH)D₃>30 ng/ml olan 34 hastanın GFR değeri 36,11 mg/dl (ss:17,12)'dir. 25-(OH)D₃ düzeyi az olan hastalarda GFR değeri düşük bulunmuştur. 25-(OH)D₃ ve GFR ile yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlıdır.(p:0,034)

5649 katılımcının katıldığı bir çalışmada cilt rengi ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [121].

Bizim çalışmamızda ise cilt rengi açık ten renkli olan 50 hastanın ortalama VD düzeyi 25,71 ng/ml (ss:19,55), ortanca VD düzeyi 18,56 ng/ml'dir. Cilt rengi koyu ten renkli olan 33 hastanın ortalama VD düzeyi 21,63 (ss:16,89) ng/ml'dir. Cilt rengi ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.(p:0,221) Cilt rengini belirleyen faktörler hasta tarafından belirlendiğinden dolayı çalışma subjektif olarak yapılmıştır. Antalya'da yaşayan halkın genelde güneş ışığına maruz kalma oranı fazla olduğundan kendini koyu tenli olarak belirlemesi bir handikap olabilmektedir.

Bizim çalışmamızda, güneş ışığına 5 saatten fazla maruz kalan 31 hastanın ortalama VD düzeyi 28,26 ng/ml (ss:21,05), güneş ışığına 3-4 saat civarında maruz kalan 24 hastanın ortalama VD düzeyi 18,28 ng/ml (ss:10,42) ve güneş ışığına 0-1-2 saat civarında maruz kalan 28 hastanın ortalama VD düzeyi 24,46 ng/ml (ss:20,23) olarak tespit edilmiştir. Güneş ışığına maruziyet ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.(p:0,0,222) Çalışmamız literatürle uyumludur. Güneş ışığıyla vücudunun %0-25'i temas eden 55 hastanın ortalama VD düzeyi 20,48 ng/ml (ss:17,13), güneş ışığıyla vücudunun % 26-50'si temas eden 17 hastanın ortalama VD düzeyi 24,19 ng/ml (ss:12,37) ve güneş ışığıyla vücudunun %51-100'ü ile temas eden 11 hastanın ortalama VD düzeyi 41,98 ng/ml (ss:23,8) olarak belirlenmiştir. Güneş ışığıyla vücudunun daha büyük yüzdesi ile temas edenlerde 25-(OH)D₃ düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Güneş ışığına temas ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur.(p:0,01) Bu anlamda çalışmamız literatürle uyumludur.

Denize giren 44 hastanın ortalama VD düzeyi 29,39 ng/ml (ss:20,9), denize girmeyen 39 hastanın ortalama VD düzeyi 18,11 ng/ml (ss:13,36), denize girenlerde 25-(OH)D₃ düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Denize girme ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,01). Deniz kıyafeti olarak şort veya bikini tercih eden 36 hastanın ortalama VD düzeyi 30,47 ng/ml (ss:22,42)'dir, tek parça vücudu kaplayan deniz kıyafeti tercih eden 47 hastanın ortalama VD düzeyi 19,2 ng/ml (ss:13,19)'dir. Deniz kıyafeti olarak şort veya bikini giyenlerde, deniz kıyafeti olarak tek parça vücudu kaplayan deniz kıyafeti tercih edenlere göre 25-(OH)D₃ düzeyi yüksek bulunmuştur. Deniz kıyafeti ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Bu anlamda çalışmamız literatürle uyumludur. Denize girmenin vücuda olan yararlı etkilerini anlatmak amacıyla basın kuruluşlarından yardım alınabilir ve bireysel denize girme oranı arttırılırsa vitamin D düzeyini arttırma hedefi mümkün olabilir. Denize girme kıyafeti olarak da yapılacak tercihler de vitamin D düzeyini etkilemektedir (p:0,007).

Tayvan'da bir grup çalışmacı ve arkadaşlarının yaptığı, vitamin D kaynaklarının ne olduğuna dair çalışmada 5662 çalışmacının %10'unun yumurtayı besin kaynağı olarak tercih ettiğini ortaya koymuştur. Balık ise %36,8 ile ilk sırada yer alarak en çok kullanılan besinlerden biri olarak kayıtlara geçmiştir [122]. Yine 640 katılımcının değerlendirildiği bir meta analizde balık kullanımının vitamin D miktarını arttırdığı tespit edilmiştir [123]. Yine yapılan bir çalışmada yumurta ve balığın vitamin D'yi arttırdığı görülmüştür.

Aynı zamanda sakatat kullanımının da vitamin D'ye pozitif katkısının olabileceği görülmüştür [124].

Bizim çalışmamızda ise balık kullanmayan 71 hastanın ortalama VD düzeyi 23,28 ng/ml (ss:19,27), balık kullanan 12 hastanın ortalama VD düzeyi 28,87 ng/ml (ss:13,07)'dir. Balık ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,076). Bu anlamda elimizdeki veriler literatürle uyumsuzdur, çalışmamızdaki sadece 12 hastanın balık kullanması çalışmamızı kısıtlayan en önemli etkidir. Daha fazla katılımcılı geniş kapsamlı çalışmalarlarla desteklemelidir.

Bizim çalışmamızda yumurtayı haftada bir veya daha az kullanan 8 katılımcının ortalama VD düzeyi 24,19 ng\ml (ss:13,38) iken, haftada birkaç defadan fazla kullanan 75 hastanın ortalama VD düzeyi 24,0 ng\ml (ss:19,08) olarak hesaplanmıştır. Yumurta ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.(p: 0,677) Bu anlamda elimizdeki veriler literatürle uyumsuzdur, çalışmamızdaki sadece 8 hastanın yumurta kullanmaması en önemli etkindir. Yine yapılan çalışmada yumurta içeren besinlerinin alımının sorgulanmaması da yumurta almayan ama yumurtalı besinleri tüketen katılımcıların vitamin D düzeyini etkileyerek istatistiği olumsuz hale getirmiştir.

Suudi Kohortu'nda yapılan 330 hastanın katıldığı bir çalışmada haftada 4 çay bardağı çay içen bir grupta, 8-12 çay bardağı arasında çay içen bir grup karşılaştırıldıklarında, daha fazla çay içen grupta vitamin D düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (p:0,009) [125].

Bizim çalışmamızda ise çayı haftada bir veya daha az kullanan 22 hastanın ortalama VD düzeyi 17,63 ng\ml(ss:10,73) olarak hesaplanmış, haftada birkaç defadan fazla kullanan 61 hastanın ortalama VD düzeyi 26,42ng\ml (ss:20,22) olarak bulunmuştur. Çay ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır (p:0,063). Çay kullananlarda ortalama VD düzeyi 7,79 ng\ml'den fazla olmasına rağmen standart sapmanın yüksek olmasından dolayı ve katılımcı miktarının yeterli olmamasından ötürü istatistiksel anlamlı olmamıştır.

Yine 118 katılımcının olduğu bir çalışmada portakal suyu ve süt kullanımının vitamin D düzeyini arttırdığı görülmüştür [126]. Yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi ile portakal suyu ve süt kullanımının bağlantılı olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise haftada bir veya daha az kullanan süt tüketen 10 hastanın ortalama VD düzeyi 21,88 ng\ml (ss:12,69)'dir. Haftada birkaç defa süt tüketen 73 hastanın ortalama VD düzeyi 24,19 ng \ml (ss:13,38) bulunmuştur. Süt ile vitamin D arasında yapılan analizde anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır (p: 0,933). Bu anlamda çalışmamız literatürle uyumlu değildir. Süt tüketen hastalar ile süt tüketmeyen hastalar arasında sayı olarak büyük farkın olması çalışmanın önündeki en büyük engeldir.

Yine bir başka çalışma yumurta ve balığın vitamin D düzeyinin en önemli kaynaklarından olabileceğini ortaya koymuştur [127].

Bizim çalışmamızda portakalı daha nadir kullanan veya hiç kullanmayan 49 hastanın ortalama VD düzeyi 19,58 ng\ml (ss:16,6), haftada bir veya daha az kullanan 10 hastanın ortalama VD düzeyi 20,87 ng\ml (ss:9,12), haftada birkaç defa kullanan 24 hastanın ortalama VD düzeyi 34,64 ng\ml (ss:21,31) olarak hesaplanmıştır. Portakal kullananlarda 25-(OH)D₃ düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Portakal ve Vitamin D arasında yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlıdır.(p:0,002) Bu anlamda çalışmamız literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda sakatat kullanmayan 68 hastanın ortalama VD düzeyi 22,4 ng\ml (ss:18,72), sakatat kullanan 15 hastanın ortalama VD düzeyi 31,73 ng\ml (ss:16,14)'dir. Sakatat tüketenlerde vitamin D düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sakatat ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (p:0,017). Bu anlamda çalışmamız literatürle uyumludur. Sakatat türüne göre vitamin D ile yapılan bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Yeni çalışmaların ne getireceği ise merak konusudur.

GİS operasyonu geçiren 9 hastanın ortalama VD düzeyi 24,29 ng\ml (ss:19,08), GİS operasyonu geçirmeyen 74 hastanın ortalama VD düzeyi 24,29 ng\ml (ss:19,08)'dir. GİS operasyonu ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p:0,753). Çalışmamızda GİS operasyonu geçiren sadece 9 hastanın olması ve GİS operasyonunun ne olduğunun bilinmemesi en büyük olumsuzluklardandır.

Çalışmaya katılan 83 hastadan, yaşadığı yer bakım evi olan hasta sayısı 2 (%2,4) iken, kendi evi olan hasta sayısı ise 81(%97,6) dir. Yaşanılan yer ile 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.(p:0,51) İstatistiksel olarak anlam bulunamayan bu analizde ise bakımevindeki nutrisyonel eksikliklerle ilgili bir analiz yapılmaya çalışılmış fakat 83 hastadan sadece 2 tanesi bakımevinde yaşadığından dolayı yeterli veri elde edilememiştir.

Çalışmaya katılan 83 hastadan 37 (%44,6)'sinin arabası bulunmamakta iken, 46 (%55,4)'sinin arabası bulunmaktadır. Araba kullanmayanlarda 25-(OH)D₃ miktarı daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,030)

Bu çalışma ile birlikte globalleşen dünyada araba kullanımının artmasının sağlığa olan negatif etkilerinden biri olarak gösterilebilecek faktörlerden biri de vitamin D'ye olan etkilerinin olduğu bir kez daha vurgulanmıştır. Araba kullanımının radyo, gazete, televizyon yoluyla azaltılarak vitamin D seviyesinin yükseltilmesi çıkartılacak en büyük sonuçlardandır.

25-(OH)D₃ vitamini replasmanı almakta olan 33 kişinin ortalama VD düzeyi 32,97ng/ml (ss:21,91)'dir. 25-(OH)D₃ vitamin D replasmanı yapılanlarda 25-(OH)D₃ düzeyleri yüksek olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p:0,00) Bu sonucun en güvendiğimiz analizlerden biri olduğunu tahmin etmekte ve vitamin D eksikliği olan bireylerde sadece besinsel değil replasman ile de yükseltilebileceğini ortaya çıkardığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1) 25-(OH)D₃ düzeyi ile CD3-VDR, CD4-VDR, CD8-VDR, CD14-VDR, CD56-VDR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p:0.49, 0.255, 0.68, 0.213, 0.763)
- 2) KBH evrelerinde (Evre 3, evre 4, evre 5); CD3-VDR, CD4-VDR, CD8-VDR, CD14- VDR, CD56-VDR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(p:0.38, 0.122, 0.158, 0.445, 0,162)
- 3) Evre 5 KBH'lı 15 hastada ortalama VD düzeyi 16,5 ng\ml, evre 4 KBH'lı 24 hastada ortalama VD düzeyi 21,42 ng\ml, evre 3 KBH' lı 44 hastada ortalama VD düzeyi 28,13 ng\ml olarak bulundu. Ancak, KBH evreleriyle 25-(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analizde anlamlı istatistiksel bir fark bulunmadı.(p:0,123)
- 4) 25-(OH)D₃<20 ng\ml olan 49 hastanın ortalama GFR değeri 28,98 mg\dl, 25(OH)D₃>30 ng\ml olan 34 hastanın GFR değeri 36,11 mg\dl olarak bulundu. 25-(OH)D₃ düzeyi düşük olan hastalarda GFR değeri daha düşük olduğu saptandı. 25-(OH)D₃ ve GFR ile yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p:0,034)
- 5) Yumurta, balık, çay, süt tüketimiyle 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 6) Sakatat, portakal tüketimiyle 25(OH)D₃ düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya kondu.
- 7) Cilt rengi, güneş ışığına maruziyet süresi, gastrointestinal operasyon varlığı, yaşadığı yer ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 8) Vücudun güneş ışığına temas etme yüzdesi, denize girme ve deniz kıyafeti ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında yapılan analiz de istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 9) Araba kullanımı ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptandı.

7. ÖZET

Kronik böbrek hastalığının immün sistem üzerinde ciddi etkilerinin olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde vitamin D'nin de organizmada birçok rolünün olduğu VDR'nin çok sayıda dokuda gözlenmesiyle ortaya konmuştur. Vitamin D'nin immün sistem üzerindeki etkilerini gösteren deneysel çalışmalar vardır. Biz bu çalışmada KBH olanlarda vitamin D düzeyinin monosit, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerdeki vitamin D reseptör miktarıyla olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmada, KBH tanısı ile polikliniğimizde izlenen henüz renal replasman tedavisi almamış, poliklinikte rutin biyokimyasal parametreler çalışılmıştır. Bu çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan 25(OH)D₃ düzeyi 20'den küçük 49 hasta ile 30'dan büyük 34 hasta dahil edildi. Gönüllülerden alınan kan örneklerinde bağışıklık sistemi hücreleri (doğal öldürücü hücre, monosit, lenfosit) izole edildi. Yüzey belirteçleri (monosit - CD14,T lenfosit - CD3,CD4 ve CD8, doğal öldürücü hücre - CD56) tespit edilerek hücrelerin kimliği belirlendi ve tüm hücre gruplarında vitamin D reseptör düzeyleri (VDR) miktarları ölçüldü. Aynı zamanda hastalara başvuru anında yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, cilt rengi, güneş ışığına ne kadar saat maruz kaldığı, vücudunun yüzde kaçının güneş ışınlarına direkt maruz kaldığı, arabasının olup olmadığı, denize girip girmediği, giriyorsa hangi kıyafet ile girdiği soruldu. Bunun dışında, balık, sakatat, yumurta, süt ve süt ürünleri, portakal suyu, çay tüketiminin ne kadar sıklıkta olduğu, D vitamini tedavisi alıp almadığı, böbrek hastalığının nedenini, gastrointestinal sistemle ilgili ameliyatının olup olmadığı ayrıntılı olarak soruldu. Tüm bu bilgiler kaydedilerek istatistiksel analizler yapıldı.

83 hastadan serum 25(OH)D₃ düzeyine göre; VD eksikliği olanlar, (<20 ng/ml), VD düzeyi normal olanlar (>30 ng/ml) olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Aynı zamanda 83 hasta KBH evrelemesine göre Evre 3 (GFH 30-59 ml/dk/1,73 m²), evre 4 (GFH 15-29 ml/dk/1,73 m²) ve evre 5 (GFH<15 ml/dk/1,73 m²) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplardaki; monosit, lenfosit ve doğal öldürücü

hücrelerdeki vitamin D reseptör miktarı, etyolojik, besinsel, çevresel ve sosyoekonomik faktörler karşılaştırıldı.

25(OH)D₃ düzeyine göre ayrılan gruplar arasında VDR miktarlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. KBH evreleriyle ayrılan gruplar arasında da VDR miktarlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sakatat ve portakal tüketimi, arabanın olmaması, vücudun güneş ışığına maruz kalma yüzdesi, denize girme ve deniz kıyafeti ile 25(OH)D₃ düzeyi arasındaki anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak immün hücrelerdeki; VDR düzeyi ile serum vitamin D düzeyi, VDR düzeyi ile KBH evresi arasında bir ilişki saptanmadı. Daha yüksek sayıdaki katılımcılarla çalışmalar yapılması için merak konusu oldu. Sakatat ve portakal tüketimi ile vitamin D düzeyinin ilişkili olduğu gözlemlendi. Beslenme alışkanlığındaki değişimin immün sistem üzerindeki etkisi incelenmiş olundu. Araba ile vitamin D arasında negatif korelasyon olması, denize girme ile vitamin D arasında anlamlı ilişkinin bulunması gibi istatistikler gazete, dergi ve söyleşilerde bu bilgilerin yayımlanması ile gündeme gelebilir. Sonuç olarak, toplumun daha bilinçli hale getirip vitamin D düzeyinin artışı sağlanarak olumlu etkilerinin görülmesi desteklenmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, D vitamini, immün sistem

8. ABSTRACT

It is known that chronic kidney disease (CKD) has serious effects on the immune system. Likewise, many roles of vitamin D in the organism have been revealed by the observation of VDR in numerous tissues. There are also several experimental studies that showing the effects of vitamin D on the immune system. In this study, we aimed to investigate the relationship between vitamin D levels and vitamin D receptor levels in monocytes, lymphocytes and natural killer cells in chronic kidney disease (CKD) patients.

In this study, routine renal biochemical parameters were studied in the outpatient clinic, which had not yet undergone renal replacement therapy in our polyclinic with the diagnosis of CKD. In this study, total 49 patients which 25-(OH)D₃ level less than 20 and 34 patients greater than 30 who met the inclusion criteria were included. Immune system cells (natural killer cells, monocytes, lymphocytes) were isolated from blood samples taken from volunteers. Cell markers were identified by detecting surface markers (monocyte - CD14, T lymphocyte - CD3, CD4 and CD8, natural killer cell - CD56) and the amount of vitamin D receptor levels (VDR) measured in all cell groups. At the same time, information on age, sex, place of residence, skin color, how much time is spent on sunlight, what percentage of the body has directly exposed to sunlight, whether or not being a car owner, whether or not to having sea bathes, what type of swimming suits have been using have obtained. Other than this, the subjects were also asked about the frequency of fish, offal dishes, eggs, milk and dairy products, orange juice and tea consumption, whether D vitamin therapy/supplementation was taken, the cause of kidney disease and gastrointestinal system related surgery. All this information was recorded and statistical analyzes were made.

83 patients were stratified into two groups by their serum 25-(OH)D₃ levels; low VD group (< 20 ng / ml) and those with normal VD levels (> 30 ng / ml). Also, 83 patients were also classified into three groups by their CKD stages as stage 3 (GFR 30-59 ml / min / 1.73 m²), stage 4 (GFR 15-29 ml / min / 1.73

m²) and stage 5 (GFR <15 ml / min / 1,73 m²). In all groups, the amount of vitamin D receptor in the monocytes, lymphocytes and natural killer cells were compared with etiological, nutritional, environmental and socioeconomic factors.

There was no significant difference in VDR between groups separated according to 25-(OH)D₃ levels. There was no significant difference in the amount of VDR between the CKD stages and the groups separated by CKD stages. Significant differences were found between the 25-(OH)D₃ levels and consumption of offal and orange, car ownership, the percentage of body exposure to sunlight, beach attendance.

No correlations were found between VDR level and either serum vitamin D levels and CKD stages. It was observed that the consumption of offal and orange and the vitamin D level were statistically related. The effect of the change in eating habits on the immune system has been examined. Such as negative correlation between car ownership and significant relationship between having sea baths and vitamin D levels seemed interesting and worths to be publicised by media tools such as newspapers, magazines and interviews. Consequently, our results may be used in increasing vitamin D consciousness in the society and informing it about the possible tools in increasing serum VD levels up to optimal.

Key words: Chronic kidney disease, vitamin D, immunological system.

9. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar, G., *Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. **3**(38): p. 1-7.
2. Benjamin, I.J., et al., *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*, I.J. Benjamin, Editor. 2015, Elsevier Health Sciences: Elsevier.
3. Zachee, P., J. Vermylen, and M. Boogaerts, *Hematologic aspects of end-stage renal failure*. Annals of hematology, 1994. **69**(1): p. 33-40.
4. Boccardo, P., G. Remuzzi, and M. Galbusera. *Platelet dysfunction in renal failure*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
5. Prietl, B., et al., *Vitamin D and immune function*. Nutrients, 2013. **5**(7): p. 2502-21.
6. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl j Med, 2007. **2007**(357): p. 266-281.
7. Mathieu, C. and L. Adorini, *The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 analogs as immunomodulatory agents*. Trends in molecular medicine, 2002. **8**(4): p. 174-179.
8. Burtis, C.A., E.R. Ashwood, and D.E. Bruns, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. 6 ed. 2008: Elsevier Health Sciences.
9. Andrew S. Levey, M., Chair, et al., *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation, Classification and Stratification*. 2002.
10. Schieppati, A., R. Pisoni, and G. Remuzzi, *Pathophysiology and management of chronic kidney disease*. Primer on Kidney Diseases. Arthur Greenberg, 2005: p. 444-63.
11. SİFİL, K.S.G.S.M.R.A.N.S.A., *TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ - DİYALİZ ve TRANSPLANTASYON*. 2009.
12. Josef Coresh, M., PhD, et al., *Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States*. 2007.
13. Işıl NADİR *, S.T., Füsün GÜLTEKİN**, Özlem YÖNEM*, *Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyolojik Değerlendirme*. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002: p. 62-64.
14. Stephen J.Nephee, M.A.P., *Current Medical Diagnosis and Treatment* 46 ed. 2007. 929-933.
15. Akpolat, T., C. Utaş, and G. Süleymanlar, *Nefroloji El Kitabı. 4. baskı*. Nobel Tıp Kitapevi, 2007.
16. Bektaş, S., *Kronik böbrek yetmezliğinde preptin, apelin, ghrelin düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması* Fırat Üniversitesi.
17. Mehmet Halis Tanrıverdi1, Aytaç Karadağ2, and E.ü. Hatipoğlu2, *Kronik Böbrek Yetmezliği*. Konuralp Tıp Dergisi, 2010.

18. Ausiello, L.g.-D., *Goldman, L. Cecil medicine*. 23 ed, ed. G. L. 2011.
19. Monier-Faugere, M.-C. and H. Malluche, *Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1996. **11**(supp3): p. 111-120.
20. Clarkson, M. and B. Brenner, *Renal Osteodistrofi*. The Kidney (7. Baskı), Ankara: Güneş kitabevi, 2007: p. 519-537.
21. Braunwald, F., Hauser, Jameson, Kasper, Longo, Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. Endokrinoloji ve Metabolizma-Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları, ed. P.D.K. Biberoglu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 2376-77.
22. Humes, H.D., J.M. Weinberg, and T.C. Knauss, *Clinical and Pathophysiologic Aspects of Aminoglycoside Nephrotoxicity*. American Journal of Kidney Diseases, 1982. **2**(1): p. 5-29.
23. Goldblatt, H. and K.M. Soames, *A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapour quartz lamp or kept in darkness*. Biochemical Journal, 1923. **17**(2): p. 294.
24. Holick, M.F., *Vitamin D: A millenium perspective*. J Cell Biochem, 2003. **88**(2): p. 296-307.
25. Holick, M.F., J.A. MacLaughlin, and S. Doppelt, *Regulation of Cutaneous Previtamin D $\rightarrow$ 3 Photosynthesis in Man: Skin Pigment is not an Essential Regulator*. Science, 1981: p. 590-593.
26. Holick, M.F., *McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century*. The American journal of clinical nutrition, 1994. **60**(4): p. 619-630.
27. Holick, M.G., M., *Vitamin D: Photobiology, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications* American Society for Bone and Mineral Research, 2006. **129**(37).
28. Bradley R. Javorsky, N.M., Shetal H. Padia, Alan C. Dalkin, *Vitamin D Deficiency in Gastrointestinal Disease*. NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY, 2006.
29. Armas, L.A., B.W. Hollis, and R.P. Heaney, *Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(11): p. 5387-5391.
30. Lips, P., *Vitamin D physiology*. Prog Biophys Mol Biol, 2006. **92**(1): p. 4-8.
31. MacLaughlin, J. and M.F. Holick, *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3*. Journal of Clinical Investigation, 1985. **76**(4): p. 1536.
32. Dimitri, P. and N. Bishop, *Rickets: new insights into a re-emerging problem*. Current Opinion in Orthopaedics, 2007. **18**(5): p. 486-493.
33. Bouillon, R., L. De Groot, and J. Jameson, *Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications*. Endocrinology, 2001. **1009**(28).
34. Hauser, F., Braunwald, Jameson, Kasper, Longo, Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. Endokrinoloji ve Metabolizma-Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları, ed. P.D.K. Biberoglu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 2374.

35. Longo, B., Fauci, Hauser, Jameson, Kasper, Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. Endokrinoloji ve Metabolizma-Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları, ed. P.D.K. Biberoğlu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 2375.
36. Rucker, R.B., J.W. Suttie, and D.B. McCormick, *Handbook of vitamins*. 2001: CRC Press.
37. Hochberg, Z.e., *Rickets-Past and Present*, in *Vitamin D and rickets*, Z.e. Hochberg, Editor. 2003, Karger Medical and Scientific Publishers: switzerland.
38. Hochberg, Z., *Vitamin D and Rickets*, ed. M.O. Savage. Vol. 6. 2003: Basel: Karger.
39. Adams JS, R.B., Witzel S, *Regulation of the Extrarenal CYP27B1-Hydroxylase*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2014. **144**: p. 22-27.
40. Prié, D. and G. Friedlander, *Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010. **5**(9): p. 1717-1722.
41. Kasper, F., Braunwald, Hauser, Jameson, Longo, Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. Böbrek ve İdrar Yolları Bozuklukları-Kronik Böbrek Hastalıkları, ed. P.D.K. Biberoğlu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 1765.
42. Bouillon, R., et al., *Vitamin D metabolism and action*. Osteoporosis international, 1998. **8**(8): p. S013-S019.
43. Cantorna, M.T., *Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease*. Progress in biophysics and molecular biology, 2006. **92**(1): p. 60-64.
44. Holick, M.F., *Vitamin D: extraskeletal health*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 381-400, table of contents.
45. Holick, M.F. and T.C. Chen, *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences*. The American journal of clinical nutrition, 2008. **87**(4): p. 1080S-1086S.
46. Peelen, E., et al., *Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(12): p. 733-43.
47. Yavuz, P.D.D.G., *OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*, 2017.
48. Moe SM, D.T., Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, Jorgetti V, Ketteler M, Langman CB, Levin A, MacLeod AM, McCann L, McCullough PA, Ott SM, Wang AY, Weisinger JR, Wheeler DC, Persson R, Earley A, Moorthi R, Uhlig K, *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney international. Supplement, 2009. **113**: p. 1-130.
49. Holick, M.F., *The vitamin D epidemic and its health consequences*. The Journal of nutrition, 2005. **135**(11): p. 2739S-2748S.
50. Holick, M., L. Matsuoka, and J. Wortsman, *Age, vitamin D, and solar ultraviolet*. The Lancet, 1989. **334**(8671): p. 1104-1105.

51. Henry, H.L., Norman, A. W., *Studies on Calciferol Metabolism*. The Journal of Biological Chemistry, 1974. **249**(23): p. 7529- 7535.
52. Houston, D.K., Cesari, M.,Ferrucci, L., Cherubini, A., Maggio, D.,Bartali, Johnson, M. A., Schwartz, G. G., Kritchevsky, S. B., *Association Between Vitamin D Status and Physical Performance: The InCHIANTI Study*. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES 2007. **62A**(4): p. 440-446.
53. Ghazali, A., et al., *Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol?* Kidney Int, 1999. **55**(6): p. 2169-77.
54. Block GA1, P.F., *Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management*. Am J Kidney Dis. 2000 2000: p. 1226-1237
55. Prietl, B., et al., *Vitamin D and immune function*. Nutrients, 2013. **5**(7): p. 2502-2521.
56. Sözen, T., *D Hormonu: Güncel Gelişmeler*. Hacettepe Tıp Dergisi 2011. **42**(1): p. 14-27.
57. Özkan, B., Döneray, H., *D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011. **54**: p. 99-119.
58. Hewison, M., *Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 365-79, table of contents.
59. Targher, G., I. Pichiri, and G. Lippi. *Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012. Thieme Medical Publishers.
60. Hewison, M., *Vitamin D and the intracrinology of innate immunity*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **321**(2): p. 103-11.
61. Ferreira, G.B., et al., *1 α , 25-Dihydroxyvitamin D 3 and its analogs as modulators of human dendritic cells: A comparison dose-titration study*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2013. **136**: p. 160-165.
62. Penna, G. and L. Adorini, *1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation*. The Journal of Immunology, 2000. **164**(5): p. 2405-2411.
63. Griffin, M.D., et al., *Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs*. Biochemical and biophysical research communications, 2000. **270**(3): p. 701-708.
64. Zhang, H., D.Q. Shih, and X. Zhang, *Mechanisms underlying effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on the Th17 cells*. Eur J Microbiol Immunol (Bp), 2013. **3**(4): p. 237-40.
65. Ponsonby, A.L., McMichael, A., Van der Mei, I., *Ultraviolet Radiation and Autoimmune Disease: Insights from Epidemiological Research*. Toxicology, 2002. **181-182**: p. 71-78.
66. Merlino, L.A., et al., *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 72-7.

67. Norval, M., *The effect of ultraviolet radiation on human viral infections*. Photochemistry and photobiology, 2006. **82**(6): p. 1495-1504.
68. Bordelon, P., M.V. Ghetu, and R. Langan, *Recognition and management of vitamin D deficiency*. American family physician, 2009. **80**(8).
69. Bikle, D., *Nonclassic actions of vitamin D*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(1): p. 26-34.
70. Longo , K., Fauci, Braunwald, Hauser, Jameson, , Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. İmmün Sistem, Bağ Dokusu ve Eklemlerin Hastalıkları, ed. P.D.K. Biberoglu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 2020-2021.
71. Adorini, L., N. Giarratana, and G. Penna, *Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells*. Semin Immunol, 2004. **16**(2): p. 127-34.
72. Krutzik, S.R., et al., *IL-15 Links TLR2/1-Induced Macrophage Differentiation to the Vitamin D-Dependent Antimicrobial Pathway*. The Journal of Immunology, 2008. **181**(10): p. 7115-7120.
73. Loscalzo, L., Kasper, Fauci, Braunwald, Hauser, Jameson, , Loscalzo,Braunwald, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. İmmün Sistem, Bağ Dokusu ve Eklemlerin Hastalıkları, ed. P.D.K. Biberoglu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 2031-34.
74. PROVVEDINI, D.M. and S.C. MANOLAGAS, *1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1989. **68**(4): p. 774-779.
75. Ozkan, B., *Nutritional rickets*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2010. **2**(4): p. 137-43.
76. Lemire, M.J., Archer, D. J., Beck, L., Spiegelberg, H. L., *Immunosuppressive Actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential Inhibition of Th1 Functions*. The Journal of Nutrition, 1995. **125**(6): p. 1704S-1708S.
77. Overbergh, L., Decallonne, Waer, M., Retgeerts, O., Valckx, D., Casteels, K. M., Laureys, J., Bouillon, R., Mathieu, C., *1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 Induces an Autoantigen-Specific T-helper 1/T-helper 2 Immune Shift in NOD Mice Immunized with GAD65 (p524–543)*. Diabetes, 2000. **49**: p. 1301- 1307.
78. Topilski, I., et al., *The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing*. Eur J Immunol, 2004. **34**(4): p. 1068-76.
79. Chen, S., et al., *Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation*. The Journal of Immunology, 2007. **179**(3): p. 1634-1647.
80. Loscalzo, K., Longo , Fauci, Braunwald, Hauser, Jameson, , Loscalzo,Braunwald, *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. İmmün Sistem, Bağ Dokusu ve Eklemlerin Hastalıkları, ed. P.D.K. Biberoglu. Vol. 2. 2013: Nobel Kitapevi. 2024-2028.
81. Lim, W.H., et al., *Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2007. **72**(9): p. 1138-48.

82. Yoon, J.-W., et al., *Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease*. *Kidney international*, 2006. **70**(2): p. 371-376.
83. Stenvinkel, P., et al., *IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly*. *Kidney international*, 2005. **67**(4): p. 1216-1233.
84. Eleftheriadis, T., et al. *Basic science and dialysis: disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients*. in *Seminars in dialysis*. 2007. Wiley Online Library.
85. Fernandez-Fresnedo, G., Ramos, M. A., Gonzalez, M.C., Martin de Fransisco, A. L., Lopez-Hoyos, M., Arias, M., *B Lymphopenia in Uraemia is Related to an Accelerated in Vitro Apoptosis and Dysregulation of Bcl-2*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000. **15**: p. 502-510.
86. Stenvinkel, P., et al., *Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6?* *Kidney Int Suppl*, 2002(80): p. 103-8.
87. Yoon, J.W., M.V. Pahl, and N.D. Vaziri, *Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease*. *Kidney Int*, 2007. **71**(2): p. 167-72.
88. Gollapudi, P., et al., *Leukocyte toll-like receptor expression in end-stage kidney disease*. *American journal of nephrology*, 2010. **31**(3): p. 247-254.
89. Pahl, M.V., et al., *Upregulation of monocyte/macrophage HGFIN (Gpnm/Osteoactivin) expression in end-stage renal disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(1): p. 56-61.
90. Cutolo, M., C. Pizzorni, and A. Sulli, *Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases*. *Autoimmun Rev*, 2011. **11**(2): p. 84-7.
91. Arnson, Y., H. Amital, and Y. Shoenfeld, *Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(9): p. 1137-42.
92. Gauzzi, M.C., et al., *Suppressive Effect of 1 ,25-Dihydroxyvitamin D3 on Type I IFN-Mediated Monocyte Differentiation into Dendritic Cells: Impairment of Functional Activities and Chemotaxis*. *The Journal of Immunology*, 2005. **174**(1): p. 270-276.
93. Boonstra, A., et al., *1 ,25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4+ T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells*. *The Journal of Immunology*, 2001. **167**(9): p. 4974-4980.
94. Penna, G., et al., *Treatment of Experimental Autoimmune Prostatitis in Nonobese Diabetic Mice by the Vitamin D Receptor Agonist Elocalcitol*. *The Journal of Immunology*, 2006. **177**(12): p. 8504-8511.
95. Penna, G., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 Selectively Modulates Tolerogenic Properties in Myeloid but Not Plasmacytoid Dendritic Cells*. *The Journal of Immunology*, 2006. **178**(1): p. 145-153.
96. Helming, L., et al., *1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation*. *Blood*, 2005. **106**(13): p. 4351-8.
97. Bunce, C.M., Brown, G., Hewison, M., *Vitamin D And Hematopoiesis*. *Trends Endocrinol Metabolism*, 1997. **8**(6): p. 245.

98. Hewison, M., et al., *Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells*. The Journal of Immunology, 2003. **170**(11): p. 5382-5390.
99. Adams, J.S., Sharma, O.P., Gacad, M. A., Singer, F. R., *Metabolism of 25-Hydroxyvitamin D3 by Cultured Pulmonary Alveolar Macrophages in Sarcoidosis*. The American Society for Clinical Investigation, 1983. **72**(11): p. 1856- 1860.
100. Adams, J.S. and M. Gacad, *Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis*. Journal of Experimental Medicine, 1985. **161**(4): p. 755-765.
101. Wang, T.-T., et al., *Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression*. The Journal of Immunology, 2004. **173**(5): p. 2909-2912.
102. White, J.H., *Vitamin D metabolism and signaling in the immune system*. National Center for Biotechnology Information, 2012. **13**(1): p. 21-29.
103. Gregori, S., et al., *Regulatory T Cells Induced by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Mycophenolate Mofetil Treatment Mediate Transplantation Tolerance*. The Journal of Immunology, 2001. **167**(4): p. 1945-1953.
104. Gombart, A.F., et al., *Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(4): p. 418-24.
105. Schleithoff, S.S., Zittermann, A., Tenderich, G., Berthold, H. K., Stehle, P., Koerfer, R., *Vitamin D Supplementation Improves Cytokine Profiles in Patients with Congestive Heart Failure: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2006. **83**: p. 754-759.
106. Wolf, M., et al., *Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients*. Kidney Int, 2007. **72**(8): p. 1004-13.
107. Sadeghi, K., et al., *Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns*. Eur J Immunol, 2006. **36**(2): p. 361-70.
108. Wharton, B. and N. Bishop, *Rickets*. The Lancet, 2003. **362**(9393): p. 1389-1400.
109. Stubbs, J.R., et al., *Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(2): p. 353-61.
110. Meireles, M.S., et al., *Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: A randomized controlled trial*. Clin Nutr, 2016. **35**(6): p. 1251-1258.
111. Zarrabeitia, M.T., et al., *Effect of physiological concentrations of calcitriol on lymphocyte proliferation in normal subjects and in patients with renal failure*. Nephron, 1990. **55**(2): p. 110-113.
112. Li, L., et al., *Effect of cholecalciferol supplementation on inflammation and cellular alloimmunity in hemodialysis patients: data from a randomized controlled pilot trial*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109998.
113. Provvedini, D.M., et al., *1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes*. Science, 1983. **221**(4616): p. 1181-1183.

114. Verkade, M.A., et al., *Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(1): p. 128-38.
115. Ando, M., et al., *Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients*. Kidney Int, 2006. **70**(2): p. 358-62.
116. Girndt, M., et al., *Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect*. Kidney Int, 2001. **59**(4): p. 1382-9.
117. Hesselink, D.A., et al., *The effects of chronic kidney disease and renal replacement therapy on circulating dendritic cells*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(9): p. 1868-73.
118. Dopheide, J.F., et al., *Differentiation of Monocyte Derived Dendritic Cells in End Stage Renal Disease is Skewed Towards Accelerated Maturation*. Adv Clin Exp Med, 2015. **24**(2): p. 257-66.
119. Arulanantham, R., S. Mariappan, and S. Radhakrishnan, *Prevalence of vitamin D deficiency in chronic kidney disease: A single centered study from a rural tertiary care hospital in South India*. J. Evid. Based Med. Healthc, 2016. **3**(22): p. 978-982.
120. LaClair, R.E., et al., *Prevalence of Calcidiol Deficiency in CKD: A Cross-Sectional Study Across Latitudes in the United States*. American Journal of Kidney Diseases, 2005. **45**(6): p. 1026-1033.
121. Carolina Bonilla^{1*}, A.R.N., Andrew K Wills¹, Debbie A Lawlor^{1,3}, Sarah J Lewis¹ and George Davey Smith^{1,3}, *Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children*. 2014.
122. Meei-Shyuan Lee DrPH¹, H.-L.L.M., Tsui-Hsia Hung MPH¹, Hsing-Yi Chang and F.L.Y.P. DrPH², Mark L Wahlqvist MD^{1,2,4}, *Vitamin D intake and its food sources in Taiwanese*. Asia Pac J Clin Nutr, 2008: p. 397-407.
123. Lehmann, U., et al., *Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(4): p. 837-47.
124. Tangpricha, V., *Vitamin D in food and supplements*. Am J Clin Nutr, 2012. **95**(6): p. 1299-300.
125. Abdulaziz Al-Othman¹, Sara Al-Musharaf³, Nasser M Al-Daghri^{1,4,5,11*}, Sobhy Yakout⁴, Khalid M Alkharfy^{1,6}, Yousef Al-Saleh¹, Omar S Al-Attas^{1,4,5}, Majed S Alokail^{1,4,5}, Osama Moharram⁸, Shaun Sabico⁴, and Sudhesh Kumar⁹ and George P Chrousos⁴, *Tea and coffee consumption in relation to vitamin D and calcium levels in Saudi adolescents*. Nutrition Journal, 2012.
126. Economos, C.D., et al., *Multinutrient-fortified juices improve vitamin D and vitamin E status in children: a randomized controlled trial*. J Acad Nutr Diet, 2014. **114**(5): p. 709-17.
127. Joanne M Holden, L.E.L., and Jacob Exler, *Vitamin D in foods: development of the US Department of Agriculture database*. Am J Clin Nutr, 2008.

128. Kumar, B.V. and T. Mohan, Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. J Clin Diagn Res, 2017. 11(5): p. BC09-BC12.



10. EKLER

10.1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başvuru ve Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADUSOYADI	Prof.Dr.F.Fevzi ERSOY	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Hastalığı Olanlarda Monosit ve Lenfositlerdeki 25 OH D3'ün Reseptör Düzeyinin Ölçülmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 538	Tarih: 19.10.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın bütçesinin Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimim tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARCI
Başkan

Oğr.Gör.Dr.M. Levent OZOĞUL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Arda TAŞATARCI
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. İzzet İNAN
Üye

Prof.Dr. Nezir İSADIMOĞLU
Üye (Başlı)

Doç.Dr. Gülsüm D. BAYSAI
Üye

Doç.Dr. Dilek KIPMEZ KORÖN
Üye

Doç.Dr. Dilek KIPMEZ
Üye

Yrd.Doc.Dr. Mehmet TÜRKAY
Üye

Dr.Özge H. GÖR
Üye

Tuğat ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye