

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PERİTON DİYALİZİ YAPAN KRONİK BÖBREK
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA VİTAMİN D İLE
İMMÜN SİSTEM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM ORMAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HÜLYA TAŞKAPAN

MALATYA-2013

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PERİTON DİYALİZİ YAPAN KRONİK BÖBREK
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA VİTAMİN D İLE
İMMÜN SİSTEM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM ORMAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HÜLYA TAŞKAPAN

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırma Birimi tarafından
2012/53 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŐEKKÖR

İhtisas eğitiminin süresince benden desteğini esirgemeyen, disiplinli ve titiz çalışması ile örnek aldığım, tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren değerli hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Hülya Taşkapan'a teőekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitiminin boyunca tecrübe ve bilgilerini bana aktaran tüm hocalarıma, beraber çalışmaktan onur duyduğum, büyük keyif aldığım uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personele teşekkür ederim.

Yetişmemde büyük emeği olan annem ve babama, benden desteğini esirgemeyen eşim Kübra'ya ve yakında dünyaya gelmesini beklediğimiz kızım Elif'e sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Vitamin D.....	4
2.1.1.Tanım ve Önemi.....	4
2.1.2.Vitamin D Sentezi ve Metabolizması.....	5
2.1.3.Vitamin D Metabolizmasının Kontrolü.....	7
2.1.3.1.25 Hidroksilasyon Kontrolü.....	8
2.1.3.2.1 Alfa Hidroksilasyon Kontrolü.....	8
2.1.3.3. 24 Hidroksilasyon Kontrolü.....	9
2.1.3.4.Böbrek Dışı Dokularda Aktif Vitamin D Sentezinin Kontrolü.....	9
2.1.4.Vitamin D Reseptörü (VDR).....	10
2.1.5.D Vitaminin Etki Mekanizması.....	10
2.1.6.Vitamin D Düzeyleri.....	11
2.1.7.Vitamin D Eksikliği, Sıklığı ve Nedenleri.....	13
2.1.8.Vitamin D Fonksiyonları.....	14
2.1.8.1.Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması Etkileri.....	14
2.1.8.2.D Vitaminin İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	15
2.1.9.Vitamin D ve İmmün Sistem Arasındaki İlişki.....	16
2.1.9.1.Kazanılmış İmmünite.....	17
2.1.9.2.Doğal İmmünite.....	18
2.2. Lökosit Yüzey Antijenleri.....	19
2.2.1.CD3.....	19
2.2.2.CD4.....	19
2.2.3.CD8.....	20
2.2.4.CD45.....	20
2.3.Sitokinler.....	20
2.3.1.IL-4.....	21
2.3.2.IL-10.....	22

2.3.3. IFN- γ	22
2.4. Pentraxin-3.....	23
2.5. Vitamin D ve Kronik Böbrek Yetmezliği.....	23
2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde D Vitaminin Önemi.....	25
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	27
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	36
6. ÖZET.....	41
7. SUMMARY.....	43
8. KAYNAKLAR.....	44

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Vitamin D2 ve D3'ün moleküler yapısı.....	5
Şekil 2: FGF 23 ve vitamin D düzenlenmesi.....	8
Tablo 1: Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu.....	12
Tablo 2: D vitamini eksikliği sebepleri.....	14
Tablo 3: Hasta grubunun etyolojilerine göre dağılımı.....	30
Tablo 4: Hasta grubunun iki ayrı ölümünde birinci ve ikinci değerlerinin istatistiksel Analizi.....	31
Tablo 5: Hasta grubunda aktif D vitamini alan ve almayan hastaların dağılımı...	32
Tablo 6: Aktif D vitamini alan ve almayan hastaların birinci değerlendirmesinin istatistiksel analizi.....	33
Tablo 7: Aktif D vitamini alan ve almayan hastaların ikinci değerlendirmesinin istatistiksel analizi.....	34

KISALTMALAR

BRIO	: Basic Radio Immunoassay Operator
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAMP	: Katalisidin AntiMikrobiyal Peptidi
CD	: Cluster of Differentiation
Cl	: Klorür
CRP	: C Reaktif Protein
CYP 27A1	: 25 Hidroksilaz
CYP 27B1	: 1 Alfa Hidroksilaz
DBP	: D vitamini Bağlayıcı Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
1,25 (OH)₂D₃	: 1,25 Dihidroksikolekalsiferol
7 DHC	: 7 Dehidrokolesterol
25 (OH)D₂	: 25 Hidroksiergokalsiferol
25 (OH)D₃	: 25 Hidroksikolekalsiferol
EBV	: Epstein-Barr virüsü
FGF-23	: Fibroblast Growth Faktör 23
FITC	: Flouresan İsothiocyanate
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GM-CSF	: Granulosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
IFN-γ	: İnterferon Gamma
IL	: İnterlökin
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDa	: Kilo Dalton
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
K-DOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiation
M-CSF	: Monosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör

NKF-KDOQI: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality

Initiation

P	: Fosfor
PE	: Phycoerythrin
PTH	: Paratiroid Hormon
PTX-3	: Pentraxin-3
RA	: Romatoid Artrit
TGF-β1	: Transforming Growth Faktör Beta 1
TLR	: Tool Like Reseptör
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör α
T_{reg}	: Regulator T hücre
UV-B	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VDRE	: D vitamini Cevap Elemanı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez (1,2). İnsanlar D vitamini ihtiyaçlarının neredeyse tamamını güneş ışığı etkisiyle deride sentezlenmesi ile karşılarlar (3). Besinlerle alınan ya da ciltte üretilen D vitamini inaktiftir ve iki kez dönüşüme uğrayarak aktif forma (1,25-dihidroksikolekalsiferol [1,25(OH)₂D₃]) dönüştürülür.

İnflamatuar modülasyondaki rolü de dahil olmak üzere vitamin D'nin iskelet dışı fonksiyonları iyi tanımlanmıştır. Vitamin D nükleer vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla immun ve inflammatuar modülasyonu da içeren yüzlerce gen modülatörü olarak etki etmektedir (4,5). Vitamin D reseptörleri; makrofajlar, nötrofiller, dentritik hücreler ve T lenfositleri de içeren pek çok immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır (4,5).

D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'ün, hem doğal bağışıklık hem de kazanılmış bağışıklık hücre türlerinin diferansiyasyon ve fonksiyonlarını etkilediği ve diferansiyel olarak sitokin üretimini artırdığı gösterilmiştir (6,7). 1,25(OH)₂D₃'ün transforming growth faktör beta 1 ve interkokin 4'ü (IL- 4) de içeren antiinflammatuar sitokinlerin üretimini artırır ve interlökin 6 (IL-6), interferon gamma (IFN- γ), interferon 2 (IL-2), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- alfa) gibi proinflammatuar sitokinlerin üretimini de azaltır (8,9). 1,25(OH)₂D₃ IFN- γ salınımını

inhibe ederek antijen sunumunu ve diğer T hücrelerin toplanmasını sınırlar, böylece proinflamatuvar cevabı down regüle eder. Bunun tersine, $1,25(OH)_2D_3$ IL-4 ve interlökin 10 (IL-10) antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak, T hepler 2 veya regulator T hücreler arasındaki dengeyi düzenler (10,11).

Vitamin D'nin immunmodülatör etkisi aktive edilmiş cluster differantitation 4 (CD4), cluster differantitation 8 (CD8) T lenfositler ve monositler, dentritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerde VDR ekspresyonunun ortaya çıkarılması ile açıklanmıştır (4,5).

1 alfa hidroksilaz, 25 hidroksivitamin D_3 'ün [$25(OH)D_3$] kalsitriole hidroksilasyonunu ve metabolik aktivasyonunu katalize eden bir mitokondrial sitokrom p450 süper aile enzimidir. Aktive makrofaj, dentritik hücre, B ve T hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu onların fonksiyonel vitamin D sentezlemesini sağlar (12,13).

Bazı çalışmalarda, kolekalsiferol ya da ergokalsiferol olarak vitamin D takviyesi yapılmasının, konjestif kalp yetmezliği ve osteoporoz gibi kronik hastalıkları olan hastalarda sitokin profillerini iyileştirdiği gösterilmiştir (14,15).

Diyaliz hastalarına paratiroid hormon (PTH) salınımını baskılamak için aktif vitamin D verilmektedir. Aktif vitamin D dozu PTH seviyesine göre ayarlanmaktadır. Aktif vitamin D günde genellikle bir kez verilmektedir. Vitamin D eksikliği kronik diyaliz hastalarında çok yaygındır (16,17). Bu PTH düzeyine göre ayarlanan aktif vitamin D dozunun D vitamin eksikliği olan diyaliz hastalarında vitamin D'nin immunmodülatör etkisini sağlamak için yeterli olup olmadığı bilinmemektedir. Aktif vitamin D'nin ilaç olarak yarılanma ömrü 4-6 saatten kısadır. Bunun kalıcı bir etki göstermemesi olasıdır. Normal fizyolojik durumlarda aktif vitamin D kaynağı 25 hidroksi vitamin D'dir. Vücut ihtiyacına göre herhangi bir zamanda aktif vitamin D üretebilir. Aktif vitamin D ilaçlarının kısa yarı ömürlü olması sebebiyle aynı etkiyi sürekli olarak elde etmek mümkün olmayabilir.

Kronik böbrek yetmezliği birçok immun yetmezlik tabloları ile birlikte. Pek çok çalışma üremik durumun temelde hücrel immünite olsa da hem hücrel hem humoral bağışıklığı etkilediğini göstermektedir. Son dönem böbrek hastalığı artmış enfeksiyon eğilimi, aşılama azalmış yanıt, B hücrelerince üretilen antikor miktarlarında azalma, hücrel immünite de bozukluk, antijen uyarısına karşı lenfosit proliferasyonunda düşüş, antijenlere gecikmiş immun yanıtta azalma ve CD4/CD8

oranında dūřüklük ile birlikte dir. Bu fonksiyonlardaki eksiklięin klinięe yansıma řekli üremik hastalardaki morbidite ve mortalite ile yakından iliřkilidir (18).

Biz hipotezimizde vitamin D eksikliği olan periton diyalizi hastalarında kolekalsiferol desteğinin proinflamatuvar sitokin IFN- γ , antiinflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10 ve bir immün mediatör olan pentraxin-3 ve serum total lökosit, granulosit, lenfosit ve periferel kan mononükleer hücre altgrupları (CD3, CD4, CD8, CD45) seviyelerinde ve CD4/CD8 oranında herhangi bir değişikliğe yol ağıp ağmadığını göstermek amacıyla tasarladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

2.1.1 Tanım ve Önemi

Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir (19).

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (19).

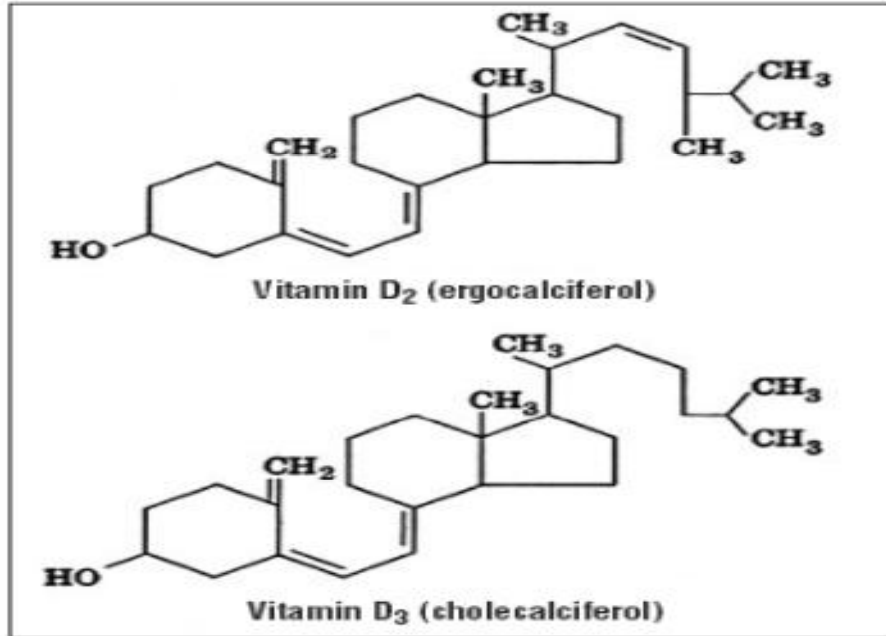
Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (20). Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (21). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (22). 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7- dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D₂ ve vitamin D₃'e dönüştüğünü saptamışlardır (23).

Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor ve parathormon metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli etkileri olduğu: Vitamin D eksikliğinin

raşitizm, osteomalasinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir (24-26).

2.1.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini dört halka sistemi ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sisteminden oluşmaktadır. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D₂ vitamini; 25(OH)D₂] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolde (7DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D₃ vitamini; 25(OH)D₃]. İnsan vücudunda sadece D₃ vitamini sentezlenir (Şekil 1).



Şekil 1. Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı (27)

Bitkisel kökenli D₂ vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (28, 29).

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş

ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (19, 30).

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHC) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif pro D₃ vitamini (7-DHC) pre D₃ vitaminine dönüşür.

Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D₃ vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D₃ vitamini bir α -1 globülin olan DBP'ye (D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır (19, 30).

Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D₃ alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7DHC'e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamini intoksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir (19, 31).

Hayvansal besinlerden alınan D₃ vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D₂ vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (21).

Hem deride sentezlenen, hem de sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynı şekildedir. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamini 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25 hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir (30,32).

Kalsidiol, DBP(D Vitamini Bağlayıcı Protein)'nine bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1- α hidroksilaz (1 α -OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)₂D] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (31).

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek proksimal tubuluslarında olur. Placenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂D₃ yapım yeridir (19,33). Böbreklerde aktif D vitamini 1,25(OH)₂D₃ sentezi serum PTH, kalsiyum (Ca), fosfor (P) düzeylerine göre 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden düzenlenir (34). Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)₂D vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni, 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları “vitamin D bağımlı raşitizm tip 1”den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)₂D₃ vitamini günde 1 micrograma kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3- 6 saattir (19,30).

Birçok çalışmada 25(OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)₂D'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı bildirilmiştir. 1-alfa 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 hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda aktif D vitamininin, daha çok intakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granümatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktif makrofajlarda aktif D vitamininin üretilmesi sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesine neden olmaktadır (35,36).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25(OH)₂D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla “kalsitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (37).

2.1.3. D vitamini metabolizmasının kontrolü

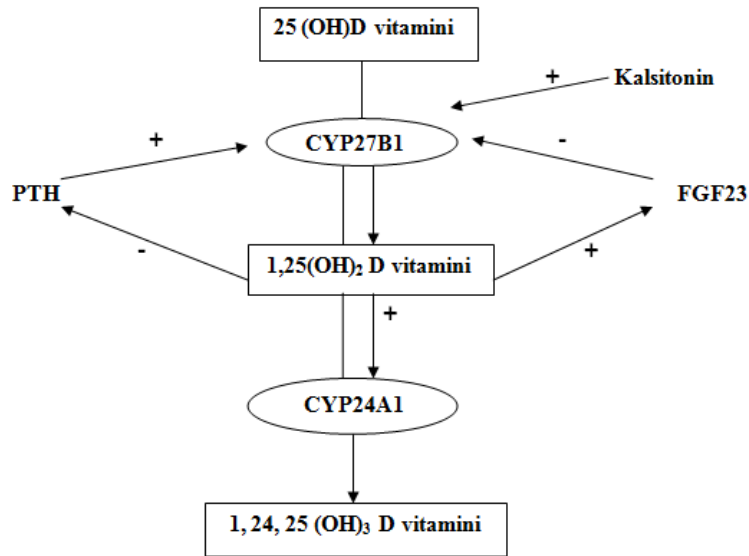
Derideki pro-vitamin-D₃-pre-vitamin D₃ ve vitamin D₃ dönüşümü güneş ışınlarının denetimi altındadır.

2.1.3.1. 25 hidroksilasyon kontrolü:

Karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı D vitamini alımı arttıkça azalmaktadır. Fakat yüksek dozda D vitamini alındığında 25(OH)D sentezindeki bu düzenleme D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir.

2.1.3.2.1-alfa hidroksilasyon kontrolü:

Serum aktif D vitamini düzeyleri sağlıklı erişkinlerde dar limitler içerisinde değişmektedir. Hatta D vitamini zehirlenmesi durumlarında bile normal düzeylerde olabilmektedir. Böbrekte 1-alfa hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve fosfor (P)'dur. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemide renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan fibroblast growth faktör 23 (FGF-23) ve aktif D vitamininin kendisi ise 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır (Şekil 2). Aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF-23 sentezini arttırmasına rağmen, 1-alfa hidroksilaz enzimini süprese ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Yine kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının aktif D vitamini sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir (38-40)



Şekil 2. FGF-23 ve vitamin D düzenlenmesi (41)

2.1.3.3.24 hidroksilasyon kontrolü:

Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda 25(OH)D ve 1,25(OH)₂ D, böbreklerden 24-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif şekillere metabolize olmaktadır (24,25 dihidroksi vitamin D ve 1, 24, 25 trihidroksivitamin D). Bu enzim tercihen 1,25(OH)₂D'ye bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. 24-hidroksilaz enzim aktivitesinin düşük olması, 1,25(OH)₂D düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumda hiperkalsemi yanında intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan 1,25(OH)₂D sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine FGF 23'ün, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (2,42-44).

2.1.3.4. Böbrek-dışı dokularda aktif vitamin D sentezinin kontrolü:

1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile aktif D vitamini sentezinin sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve VDR geni renal hücreler dışında, deri, plasenta, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Aktif D vitamininin buldukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü bildirilmektedir. Bu hücrelerde aktif D vitamini yapımı birincil olarak substrat bağımlıdır. Bu dokularda PTH ve FGF-23'e ait reseptörler bulunmadığından aktif D vitamini yapımı ve denetiminde görev almazlar. Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden negatif geri bildirim de yoktur. Yine bu hücrelerde 24-hidroksilaz enzimi eksprese olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Keratinositler ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF-alfa ve interferon-gamma keratinositlerde aktif D vitamini üretimini artırır. Makrofajların aksine keratinositler de tam fonksiyon gören 24-hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif vitamin D tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur (34, 43, 45).

2.1.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)

Vitamin D'nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır ve total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formdadır. Aktif vitamin D' ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (46,47).

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (48). VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kD'luk molekül ağırlıklı bir proteindir. 8 intron ve 9 eksondan oluşur. Fakat bazı kaynaklar 11 eksondan oluştuğunu belirtir. Bunun nedeni 5' ucunda bulunan I. eksonun IA, IB ve IC olarak isimlendirilmesinden kaynaklanır (49). VDR, amino ucunda 20 aminoasit uzunluğunda A/B domeni (Ekson I), C domeni denilen 20-90 arasında aminoasitten oluşan bir DNA bağlanma domeni (Ekson II-III), 90-130 aminoasit arası bir bağlayıcı bölge, 130-423 aminoasit arası bir ligand bağlanma bölgesi (Ekson IV-IX) içeren bir yapıya sahiptir (47,50). Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (zinc finger) (47).

2.1.5. D vitamininin etki mekanizması

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür (Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini aktive ederek gerçekleştirmektedir (non-genomik etki). D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun % 0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (43).

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını kat ettikten sonra her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir ligant bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. VDR geninin hedef gende eksprese olabilmesi için retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir.

Böylece, aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (vitamin D responsive element, VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1,25(OH)₂D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-represörlerle denetlenmektedir.

Böylece, VDR gen ekspresyonu marifeti ile Ca bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up regüle edilerek aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir. VDR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, Ca metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Diğer yandan aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak sureti ile MAP veya cAMP gibi ikinci habercileri aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (non-genomik etki). Aslında D vitamini nükleer reseptörü ligantına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir (43,44).

2.1.6. D vitamini düzeyleri

D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂ D vitamin ve 25(OH)D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir (51,52). D vitamininin biyolojik olarak aktif şekli 1,25(OH)₂D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından

sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamin değerleri etkilenmemektedir (53). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısa ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamin yetersizliği varsa bağırsaktan kalsiyum emilimi azalmakta ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (51, 52, 54).

D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D vitamini düzeyi 15 ng/ml (37,5 nmol/L) altına indiğinde parathormon düzeyi arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15 ng/ml olarak kabul edilmektedir (55,56).

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) rehberine göre dolaşımdaki 25(OH)D₃ düzeyini 5 ng/ml'den düşük ise ciddi vitamin D eksikliği, 5-15 ng/ml arasında ise hafif vitamin D eksikliği, 15-29 mg/ml arasında ise vitamin D yetersizliği, 30 mg/ml den yüksek ise normal vitamin D düzeyi, 150 mg/ml'den yüksek ise vitamin D intoksikasyonu olarak değerlendirilmektedir (57). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 kronik böbrek hastalarında kalsidiol [25(OH)D₃] düzeylerinin ölçülmesini ve vitamin D eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir (58).

Tablo 1. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu (57)

25(OH) D vitamini düzeyi (ng/mL)	Yorum
<5	Ciddi Eksiklik
5-15	Hafif Eksiklik
15-29	Yetersizlik
30-100	Yeterlilik
>150	Zehirlenme

2.1.7. D Vitamini eksikliği sıklığı ve nedenleri

D vitamini eksikliği büyük bir sağlık sorunudur. Sadece çocuklarda değil, sağlıklı genç, orta yaşlı ve yaşlılar da siktir. Güneş ışığı görmeyen, sürekli çalışan veya güneş koruyucu kullanan öğrenciler ve genç erişkinler risk altındadır. Ülkemizde sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda (Batı Anadolu bölgesinde) özellikle sonbahar ve kış dönemlerinde bireylerin, özellikle yaşlıların, kadınların %70-75'inde vitamin D eksikliği olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de kış mevsiminde adölesanların %59'unda, yaz mevsiminde ise %25'inde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Vitamin D eksikliği oranları; Orta Doğu'da %80-84, Asya'da %60-65, Avrupa'da %50-55 ve Latin Amerika'da %50'dir (59-62). Yakın zamanda yapılan çalışmada doğurganlık çağındaki Afrika kökenli kadınlarda kış sonunda %41 oranında vitamin D eksikliği saptanmıştır (3). Sağlıklı yaşlı Avrupalılarda yapılan Seneca çalışmasında erkeklerin %36 'sında, kadınların %47 'sinde 25(OH) D düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olduğunu göstermiştir (63). Gonzalez ve ark.'ları hemodiyaliz hastalarının %97'sinde D vitaminin normalin altında olduğunu, %17'sinde D vitamini yetersizliği, %66'sında orta düzeyde eksiklik, %14'ünde ciddi eksiklik olduğunu saptamışlardır (64). Yakın zamanda LaClair ve ark.'larının yaptığı çalışmada coğrafi bölge dikkate alınmaksızın, orta ve ciddi kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda 25(OH)D₃ eksikliği ve yetersizliğinin yüksek sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (65).

Taşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik periton diyalizi yapılan 273 hastada %92 oranında D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır. Bunların %43'ünde ciddi vitamin D eksikliği, %48,4'inde orta düzeyde vitamin D eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (25).

Tablo 2. D vitamini eksikliği sebepleri (66)

1)Emilim yetersizliği
a) Yetersiz güneş ışığı(ırk, yaşam şekli, güneş koruyucular, coğrafi konum vs.)
b) Diyetteki yetersizlik
c) Emilim bozukluğu(inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, gastrektomi/barsak cerrahisi, pankreatik yetmezlik)
2) 25 hidroksilasyonda bozukluk
a) Karaciğer hastalıkları(siroz, alkolik karaciğer hastalığı)
b) İlaçlar(antikonvüsanlar ve rifampin)
3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk
a) Hipoparatiroidi
b) Böbrek yetmezliği
4) Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma
a) Böbrek yetmezliği
b) Nefrotik sendrom

2.1.8. D Vitamininin fonksiyonları

2.1.8.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin (1,25(OH)₂ D vitamini) VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (67). Organizmada 25(OH)D vitamin düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmakta, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Nutrisyonel rikets D vitamini ve kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum

dengeğini barsaktan emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır (2,67). PTH normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive eder. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini arttırır. D vitamini, PTH ve kalsiyum dengesinde D vitaminin yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D vitamini (eşik değer) düzeyidir. İskelet kaslarında D vitamini reseptörleri mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür ve maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (51,54).

2.1.8.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂D vitaminine yanıt vermektedirler (51,53). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH)D vitaminini 1,25 (OH)₂D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edilmektedir (51,68). 1,25(OH)₂D vitamini direk veya indirek olarak hücre poliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptozis ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin poliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (51,69). 1,25(OH)₂D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tüberkulozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂D üretimi mikobakteriyum tüberkulozisi ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kalsitriol peptidinin sentezinin artmasına neden olur (70). 1,25 (OH)₂ D vitamini renin sentezini inhibe eder, insulin üretimini arttırır ve myokard kontraktilesini arttırır (71).

25 (OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler de yüksektir (72,73). Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (74). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmış (75,76). D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabet sıklığı artmıştır

(77,78). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 defa UV-B ışına maruz kalanlarda serum 25(OH)D vitamin düzeyinin yaklaşık %80 arttırdığı ve kan basıncının normalleştirdiği gözlenmiştir (79). D vitamin yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (80,81). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (82). Küçük şehirlerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış vardır (83).

2.1.9. D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki

Vitamin D'nin immün sistem hücrelerinin gelişimi ve düzenlenmesi üzerine etkileri olduğu da gösterilmiştir. Bakteriyal ve viral enfeksiyonlara karşı immünolojik cevapta artış ve otoimmün hastalık gelişiminin engellenmesi gibi önemli etkileri vardır. Katyonik antimikrobiyal peptitler immün sistemin doğal antibiyotikleri olarak bilinmektedir. Bunlardan katelisin LL-37 fizyolojik koşullarda direkt antimikrobiyal aktiviteye sahiptir, hayvan modellerinde de güçlü antiendotoksin aktivitesi olduğu gösterilmiştir (84). Adrian F. Gombert ve ark. yaptıkları bir çalışmada, aktif vitamin D'nin katelisin antimikrobiyal peptiti (CAMP) kodlayan genin ekspresyonunu, dolayısıyla antimikrobiyal etkiyi arttırdığını göstermiştir (25). D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki başlangıçta gözlemsel klinik çalışmalara dayandırılıyordu. Örnek olarak; multiple skleroz (MS) ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) gibi bazı kronik sistemik hastalıklar; Kanada, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yani kuzey yarım kürede sık görülmektedir. Bu bölgelerin ortak özelliği özellikle kış aylarında güneş ışınlarının D vitamini yapımı için yetersiz olmasıdır (41-85). Yeni prospektif çalışmalarda; güneş ışığı dikkate alınmaksızın ağızdan yüksek doz D vitamini alımının tip 1 DM, MS ve romatoid artrit (RA) riskini azalttığı hipotezini desteklemektedir (85-88).

2.1.9.1. Kazanılmış immünite:

D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. Timus ve T hücrelerinde vitamin D reseptörünün bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise VDR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrılır. Bunlar Th1 (enflamatuar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuar T-hücreler) (43, 85, 86). Th 1 hücreleri; proenflamatuar sitokinler, IFN-gamma, interlökin 2 (IL-2) ve TNF alfa üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresele immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite).

Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuar sitokinler, IL4 ve interlökin 5 (IL5) üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-enflamatuar sitokinleri (TGF-beta-1, IL-1, IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, interlökin 3 (IL-3) ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek anti-enflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuar sitokinler aslında tip 1 DM, MS, RA ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenesinde de görev almaktadırlar. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek interlökin 12 (IL-12) salınımını inhibe ederken, anti-enflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar. Yine, Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatuar(Treg) hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin (Treg) anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerinin (Treg) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayısı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Th17 ise birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır. Aktif D vitamini;Th17 üzerine inhibitor etki yaparak

otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır (42, 43, 45, 89).

D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Bir başka deyişle; kazanılmış immün cevabın D vitamini tarafından baskılanması enfeksiyon ajanlarına karşı verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir (26).

2.1.9.2. Doğal immünite:

İnvazif patojenlere karşılık veren ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan tool-like reseptör (TLR)'lerin aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliği vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptitler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Bu antimikrobiyal peptitler içerisinde katelisidin çok önemlidir. Yim ve arkadaşları sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda bronş epitelyum hücrelerinde katelisidin sentezinin azaldığını göstermiş ve katelisidin sentezini arttırmak için inhaler 25(OH)D vitamini kullanılabileceğini belirtmişlerdir (90). Bazı çalışmalarda 25(OH)D vitaminin adjuvan tedavi olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (91,92). Yine, epidermiste bir enfeksiyon olduğu zaman keratinositlerde TLR reseptörü uyarılır ve Katelisidin eksprese olur. Böylece D vitamini doğal immün sistem etkileşimine bağlı olarak organizma çevresel patojenlere karşı bir ölçüde korunmuş olmaktadır. Yine doğal immün sistemin önemli düzenleyicilerinden olan kalprotektin ve S-100 proteinleri de aktif D vitamini etkisiyle artmaktadır (43, 87, 93).

2.2. Lökosit Yüzey Molekülleri

Hücreler yüzeylerinde bulunan glikoprotein yapısındaki farklı tip reseptörler sayesinde organizmadaki diğer tipteki hücrelerle etkileşime girmektedir. Farklı tipteki lenfosit alt gruplarının bulunmasından sonra immunologlar bu hücrelerin birbirinden ayırt edilmesi için çeşitli metodlar geliştirmeye çalışmışlardır. Bu metodun temelinde

selektif olarak farklı alt grupları tanıyan antikorların üretimi amaçlanmıştır (94). Monoklonal antikorlar tarafından tanınan hücre yüzey molekülleri antijen olarak tanımlanmakta ve bu moleküller tarafından farklı tipteki hücre populasyonlarının ayrımı yapılabilmektedir. Bu hücre yüzey molekülleri farklı kategorilerde sınıflandırılabilir. Örneğin bu moleküllerin bazıları belli hücre tipleri ve bu hücrelerin maturasyon aşamalarında eksprese edilirken aynı hücrelerin aktivasyon ve farklılaşma fazlarında da değişiklik gösterebilmektedir. Hücre yüzeyindeki bu antijenik yapılar günümüzde CD (Cluster of Differentiation) farklılaşma kümeleri olarak adlandırılmaktadır. Böylece her CD molekülü lökosit yüzeyinde bulunan farklı bir antijenik yapıyı temsil etmektedir (95,96). Örneğin T lenfositler özgün yüzey belirteci olan CD3 ile, iki temel alt grubu ise CD4 ve CD8 yüzey belirteci ile özgün olarak tanımlanabilmektedir.

2.2.1. CD3

T lenfositlerde bulunmaktadır. CD3 kompleksi gama (γ), delta (δ), epsilon(ϵ), zeta (ζ) ve eta(η) polipeptid zincirlerinden oluşur. T lenfosit reseptör kompleksinin hücre içinde kalan bölümünü oluşturur. TCR heterodimerleri ile yan yana bulunur. En önemli görevi T lenfosit aktivasyonunda rol oynamasıdır. Sinyalin hücre içine naklinden sorumlu temel bir sinyal iletim molekülüdür. T lenfosit algacının hücre yüzeyine sunumunu ve bütünlüğünün korunmasını sağlar (97-99).

2.2.2. CD4

Yardımcı T (Th) lenfositlerin başlıca belirleyicisidir. CD4 molekülü glikoprotein yapıda olup 55 kDa(kilo dalton) ağırlığında tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. CD4+ T lenfositlerin, antijen sunan hücrede bulunan MHC Sınıf II molekülüne bağlanmasında ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak rol oynar. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) CD4 molekülüne bağlanır (97, 98, 100).

2.2.3. CD8

Sitotoksik T lenfositlerin yüzey belirleyicisidir. Periferik kan T lenfositleri CD8 molekülü ya CD8 α zincirinden oluşmuş bir homodimer ya da CD8 α ve CD8 β zincirlerinin birlikte oluşturdukları heterodimer yapısındadır. CD8 molekülü hem MHC sınıf I molekülüne tutunmayı sağlamakta hem de sinyal iletimini kolaylaştırmaktadır (97, 98, 100).

2.2.4. CD45

Lökositlerin ortak antijenidir. Lenfosit, monosit, granülosit ve timositlerde bulunur. Alt gruplardan CD45RA antijenle karşılaşmamış lenfositlerde (naif), 45RO ise bellek lenfositlerde bulunur (101, 102).

2.3. Sitokinler

Bağışık ve bağışık olmayan çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, hücreler arası ilişkileri, bağışık yanıt ve enflamatuvar olayları düzenleyen bağışıklık düzenleyici sinyal proteinleridir.100'den fazla sitokin tanımlanmıştır (103-106). En önemli sitokin üreten hücreler, Th lenfositler ve makrofajlardır. Sitokinler, doğal ve adaptif bağışıklığın aktivasyon ve efektör fazında üretilerek bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar (104, 107-109).

Genellikle uyarılan hücreler tarafından salınırlar. Bir sitokin farklı hücreler tarafından üretilir. Sitokin sentez ve salınımı kısa süreli, kendini sınırlayan bir olaydır. Yarı ömürleri kısadır. Sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Etkilerini hedef hücredeki özgül algaçlara bağlanarak yaparlar. Sitokin algaçları transmembran proteinleridir. Hücre dışı kısım sitokini bağlar, hücre içi kısım ise sinyal iletimini sağlar (103-106,110).Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya aditif etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler. Bir sitokin birçok farklı hücre tipine etki edebilir (pleiotropi).Yani aynı sitokinin birden fazla etkisi olabilir (104-106, 108, 110). Sitokinin etki yeri sitokini salgılayan hücrenin

kendisi (otokrin etki), çevresindeki hücreler (parakrin etki) ya da dolasına salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (endokrin etki). Sitokinler, etkilerini genelde lokal olarak gösterirler (103, 105-107).

Fonksiyonlarına göre sitokinler 4 gruba ayrılabilir:

1. Doğal bağışıklığa aracılık eden sitokinler: TNF, IL-1, IL-6, Tip I interferonlar.

2. Lenfosit aktivasyonu, proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenleyen sitokinler: IL-2, IL-4, transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β).

3. Bağışıklık aracılı enflamasyonu düzenleyen sitokinler: IL-5, IL-10, IL-12, interferon gama (IFN- γ).

4. Hematopoezi uyaranlar: IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), monosit-makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF).

Sitokinler, proinflatuar (IL-1, IL-6, TNF- α) ve antiinflatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) olarak da ayrılabilir. Th1 lenfositler TNF- α , IFN- γ , IL-2 ve IL-12'yi; Th2 lenfositler IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ü; Treg hücreler ise TGF- β salgılayarak Th17 hücreler IL-17 salgılayarak etkilerini gösterirler (103, 106, 107, 110, 111, 112).

2.3.1. İnterlökin 4 (IL-4)

IL-4, aktif CD4+ T lenfositler (özellikle Th2) ve mast hücreleri tarafından sentezlenir. 20 kDa ağırlığında olup 5. kromozom üzerinde bulunan genler tarafından kodlanır (104, 107, 110, 113). Temel fizyolojik etkisi allerjik olayları düzenlemektir. IgE antikörlerinin üretimi için temel belirleyicidir. B lenfositlerin proliferasyon, aktivasyon ve diferansiasyonunu artırır. Aktive olmuş B lenfositlerin gelişmesini ve IgG1 ve IgE üretebilmelerini sağlar (103, 105, 113, 114). Th2 lenfositlerin gelişimi için en önemli uyarandır. Th2 lenfositlerin uyarılması eozinofil ve mast hücrelerinin proliferasyon ve etkinliğini artırır. Th1 lenfositlerin ise uyarımı ve işlevlerini baskılar. Makrofajlarda MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-4, makrofaj aktivasyonunu inhibe eder. IFN- γ 'nın birçok makrofaj aktive edici etkisini bloke eder. Böylece hücrel bağışık yanıtı baskılar (104, 106, 113, 115).

2.3.2. İnterlökün 10 (IL-10)

18 kDa'luk bir sitokin olup özellikle CD4+ lenfositlerin Th2 alt grubu tarafından üretilir. Ayrıca bazı aktive B lenfositleri, bazı Th1 lenfositleri ve aktive makrofajlar tarafından da üretilir (104, 105, 108,116). IL-10'un inflamasyonda major down regülatör etkisi vardır. Konağın bağışık cevabının inhibitörüdür. Makrofajların sitokin (örn: TNF, IL-1) üretimini ve aktiflesmesini engeller (104, 106, 110). Th1 lenfositlerinin salgıladığı sitokinlerin üretimini azaltır. Makrofajların T lenfosit aktivasyonundaki işlevlerini engeller. Bu ikinci etkiyi, Klas II MHC moleküllerinin ve bazı ko-stimulatörlerin ekspresyonunu azaltarak yapar. Bu etkilerin sonucunda T lenfosit aracılığı ile gelişen bağışık yanıt inhibe edilir (108, 110, 116). IL-10'un makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri de vardır. Epstein-Barr virüsü (EBV) bir viral IL-10 analogu üreterek bağışıklık sistemini baskılar. Sonuçta B lenfositlerin proliferasyonu ile Burkitt Lenfoma gelişmesine neden olur (104, 106, 108, 117).

2.3.3. İnterferon Gama (IFN- γ) (İmmün ya da Tip II İnterferon)

Birçok interferon tipi tanımlanmıştır. Bunlar aminoasit sırasına göre sınıflandırılır. Tip I interferon grubunda IFN α , β ve ω vardır. Bu grubun antiviral etkinliği fazladır. Tip II interferon grubunda ise antiviral aktivitesi tip I kadar güçlü olmayan IFN- γ yer alır ve bu, immün interferon olarak da isimlendirilir (104, 108, 109). IFN- γ , 21-24 kDa'luk alt gruplardan oluşan homodimer glikoproteindir. Başlıca CD8+ T lenfositler tarafından üretilir. Ayrıca Th1 lenfosit ve naturel killer hücreler tarafından da üretilir. Doğal ve adaptif bağışıklıkta kritik öneme sahiptir. Makrofajların temel aktivatörüdür. IFN- γ uyarımı, makrofajlarda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α gibi sitokinlerin ve nitrik oksitin sentezini indükler. Makrofajların mikrobisidal aktivitelerini arttıran potent bir aktivatördür (104, 106, 108). IFN- γ , nötrofil ve damar endotel hücrelerini aktive eder. NK hücrelerin sitolitik aktivasyonunu arttırır ve CD4+ T lenfositlerin Th1 alt grubuna farklılaşmasını attırır. Th2 lenfositlerin yapımını azaltarak IL-4 üretimini baskılar. IFN- γ , sınıf I ve II MHC molekül ekspresyonunu arttırır. IFN- γ üretimi IL-2 ve IL-12 etkisiyle artarken, IL-4 ve IL-10 etkisi ile inhibe olur (104, 106, 109).

2.4. Pentraxin-3

Kısa pentraksin ve uzun pentraksin olmak üzere pentraksinin 2 subüniği vardır. Kısa pentraksin 25 kDa oluşan bir proteindir. Serum amiloid a ve CRP ile aynı süperfamilyadandır. CRP ve kısa pentraksin karaciğerden primer olarak IL-6 tarafından stimüle edilir. PTX-3 olarak bilinen uzun ptx molekül ağırlığı 440 kDa'dır, IL-1, TNF, IL-6 gibi sitokin ve lipopolisakkaritler tarafından indüklenir. TNF alfa tarafından stimüle edilir ve spesifik olarak kardiyak kasta bol miktarda bulunmakla birlikte (118, 119) dendritik hücre, endotelial hücre, vasküler düz kas hücresi, fibroblast, monosit gibi birçok hücre tipinde üretimi gösterilmiştir (120, 121, 122). Ptx seviyesi sepsis, endotoksomik şok, miyokard enfarktüsü, cerrahi gibi durumlarda dramatik olarak artmaktadır. Ptx in fizyolojik rolü CRP ve serum amiloid proteinine benzer. PTX-3 seviyesi mortalite riskinin arttığı KBY hastalarında yüksek tespit edilmiştir. Tong ve arkadaşları (123) KBY hastalarında sağlıklı kontrollere göre pentraksin 3 düzeylerini daha yüksek tespit edilmiştir. PTX-3 anlamlı olarak kreatinin klirensi, serum albümin, CRP ile korelasyon göstermektedir ve mortalite ile ilişkilidir.

2.5. Kronik böbrek yetmezliği ve D vitamini

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemik halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır.

Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür. KBH hesaplanan GFH'na göre evrelendirilmiştir. Evre 1, GFH'nın iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde

değişikliklerin bulunduğu durumlardır. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nin bulunması (60-89 mL/dk/1.73 m²) durumudur. Evre III de GFH'ında orta derecede azalma (59-30 mL/dk/1.73 m²), Evre IV de ise ciddi GFH azalması (29-15 mL/dk/1.73 m²) söz konusudur. Evre V böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 mL/dk/1.73 m² nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir (124,125).

Kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum, fosfor, PTH ve D vitamini metabolizmasında bozulma olur. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübül hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriol'ün paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. D vitamini eksikliği, emilim eksikliği, 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır (126).

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) kronik böbrek hastalarında kemik metabolizması ve hastalıkları klinik pratik rehberinde D vitamini eksikliği 25 (OH)D'ün 15 ng/ml altına düşmesi olarak tanımlanır. 5-15 ng/ml arası orta, 5ng/ml altında olması ciddi eksikliklerdir. 16-30 ng/dl olması D vitamini yetersizliği (insufficiency) olarak tanımlanır. 25 (OH)D düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olması D vitamini depolarının yeterli olduğunu gösterir (127).

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) kronik böbrek hastalarında kemik metabolizması ve hastalıkları klinik pratik rehberi evre 3-4 KBY hastalarında iPTH'nun belirli değerlerin üzerinde olması durumunda (Evre 3 için PTH sınırları: 35-70pg/ml, Evre 4 için 70-110 pg/ml arası), serum 25(OH)D 15ng/ml'nin altında ise vitamin D₂ (ergokalsiferol) desteği verilmesini önermektedir. Eğer D vitamini eksikliği bulguları varsa (25(OH)D<15ng/ml) daha yüksek dozlarda vitamin D₂ ile tedavi edilmelidir. K-DOQI rehberi evre 3-4 KBY'li (128) hastalarda serum 25(OH)D düzeyi 5ng/dl'nin altında ise önce 12 hafta süreyle haftalık, takiben 6 ay süreyle ayda bir ağızdan 50.000IU vitamin D₂ (ergokalsiferol) desteği verilmesini önerir. Serum 25(OH)D düzeyi 5-15 ng/ml arasında ise 4 hafta süreyle haftada bir,

takiben 6 ay süreyle ayda bir ağızdan 50.000IU vitamin D₂ (ergokalsiferol) desteği verilmesini önerir. Serum 25(OH)D düzeyi 15-30 ng/ml arasında ise 6 ay süreyle aylık ağızdan 50.000IU vitamin D₂ (ergokalsiferol) desteği verilmesini önerir. K-DOQI rehberine göre diyalize giren hastalarda plazma iPTH 300pg/L'nin üzerinde ise aktif D vitamini ile tedavi edilmelidir.

2.6. Kronik böbrek yetmezliğinde D vitaminin önemi

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerledikçe böbrekte 1- α hidroksilaz aktivitesi azalmakta, dolayısıyla kalsitriol üretimi azalmakta ve parathormon düzeyleri yükselmektedir. Bunun başlıca nedeninin, rezidüal renal kitlenin azalması ayrıca, hiperfosfatem, metabolik asidoz ve üremik toksinlerin 1- α hidroksilaz aktivitesini baskılaması olduğu düşünülmektedir (128). Hemodiyaliz hastalarında orta düzeyde plazma 25(OH)D₃'te azalmanın sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (129).

Tokmak ve ark.'nın 64 hemodializ hastasında yaptığı çalışmada, hastalara 9 ay boyunca 20000 İÜ/gün kolekalsiferol verilmiştir. Hastaların %95'inde vitamin D eksikliği mevcutken 9 ay sonunda vitamin D eksikliği olan hastaların %57'sinde normal vitamin D düzeylerine ulaşılmış, hastaların kalsiyum (Ca) düzeyleri anlamlı şekilde yükselmiş, fosfor (P), Ca-P çarpımı ve PTH değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (130).

Eastwood ve ark.'ları KBY'li hastalarda plazma 25 (OH)D₃ düzeyini ölçtüler ve kemik histolojilerini incelediler. Osteomalazinin göreceli olarak sadece daha düşük 25(OH)D₃ seviyelerinde görüldüğünü rapor ettiler ve KBY'ne bağlı osteomalazinin tek başına 1,25(OH)₂D₃ eksikliğinden çok, varolan 1,25(OH)₂D₃ eksikliğine 25 (OH)D₃ eksikliğinin de eklenmesi ile meydana geldiği sonucuna vardılar (131).

KBY'de böbrekteki 1 alfa hidroksilaz enzimi substrat olarak 25(OH)D₃ bağımlıdır. Yüksek miktarda prekürsör 25(OH)D₃ varlığında aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüşüm artacaktır (132).

25(OH)D₃ aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Diyaliz hastalarında 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız olarak PTH düzeyi ile plazma 25(OH)D₃ arasında ters orantı vardır. Ghazali ve ark.'ları düşük plazma 25(OH)D₃'ün hem PTH salınımı için hem de looser zonu (osteomalazi bulgularından) oluşumu için

önemli risk faktörü olduğunu ve mekanizmanın tamamen kalsitriol'den bağımsız olduğunu gösterdiler (129). Yüksek 25(OH)D₃ varlığında 24,25(OH)₂D₃ sentezi de artar. Popovtzer ve ark.'ları 24,25(OH)₂D₃'ün 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız olarak diyaliz hastalarında kemik yıkımını azalttığını göstermişlerdir (133).

Bindal ve Taşkapan diyabeti olmayan 53 priton diyaliz hastası üzerinde vitamin D eksikliği ve insülin direncini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda 25(OH)D₃ düzeyleri ile insülin direnci arasında ters orantı olduğu saptanmıştır (134).

25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃'nin her ikisi kas fonksiyonu için önemlidir. Beşyüzotuz periton diyalizi hastasıyla yapılan çalışmada D vitamini eksikliğinin ağrı, sertlik gibi eklem hastalığı semptom ve bulguları ile doğru orantılı olduğunu bulunmuştur (135). Shah ve ark.'larının yaptığı D vitamini eksikliği ve 4 hafta haftalık ergokalsiferol tedavisine yanıt ile ilgili pilot çalışmada kas güçsüzlüğünde azalma olduğunu buldular (136).

Wang ve ark.'nın 230 periton diyalizi hastasını ortalama 3 yıl izledikleri çalışmada düşük 25(OH)D₃ düzeylerinin yüksek kardiovasküler olay riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Vitamin D düzeylerindeki 1 log artış ölümcül olan ya da olmayan kardiovasküler hadise riskini %44 azaltmıştır. Sol ventriküler hipertrofisi olmayan ve sistolik fonksiyonları normal olan periton diyaliz hastalarından 25(OH)D₃ düzeyleri >45,7 nmol/L olanların kardiovasküler hadise geçirmeksizin yaşam sürelerinde artma görülmüştür (137).

Sonuç olarak D vitamini sadece çocukları raşitizmden koruyucu bir besin değildir. D vitamini; kalsiyum dengesi, kas-iskelet sistemi, kan basıncının düzenlenmesi, kan şekeri regülasyonu, hücre döngüsünün düzenlenmesi (kanserden koruma), immünmodulasyon (otoimmün hastalıklardan korunma) ve daha birçok vücut fonksiyonu için önemlidir. D vitamini sağlıklı yaşamın temel öğelerindedir. D vitamini düzeyi ölçümü yıllık rutin sağlık kontrollerinin bir parçası olmalıdır. D vitamini besinlerde fazla miktarda bulunmamaktadır. İnsanlar için en iyi ve en güvenilir D vitamini kaynağı olan güneş ışığından yeterince istifade etmek toplum sağlığı için de önem arz etmektedir (138).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız prospektif, randomize olarak planlanmıştır. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Sürekli ambulatuvar ayaktan periton diyalizine devam eden 31 hastadan (15 erkek, 16 kadın, ortalama yaş $48,6 \pm 14,8$ yaş) vitamin D düzeyleri (serum 25(OH)D) ve spesifik plazma sitokin konsantrasyonlarını (IFN- γ , IL- 4, IL- 10), pentraxin-3 ve CD3,CD4, CD8, CD45 ölçmek için kan örnekleri alındı.

Malignitesi olan, klinik durumu stabil olmayan, kronik hastalığı, malnutrisyon gibi inflamatuvar hastalıkları olan, immun supresif tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sürecinde hastaların hiçbirinde inflamasyon ya da enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Tüm hastaların 25(OH)D düzeyleri 20 ng/mL'nin(<50 nmol/L) altındaydı.

Kliniğimizde 25 hidroksi vitamin D düzeyi 30 ng/mL'den(75 nmol/L) daha düşük olan tüm kronik böbrek yetmezliği hastalarına rutin olarak kolekalsiferol reçete edilmektedir. Bu çalışmaya rutin protokolde olduğu gibi 4-8 hata boyunca haftada bir kez 50000 IU kolekalsiferol veya Devit₃ ampul 2-3 ay boyunca ayda tek doz oral olarak alan hastalar alındı. Hastaların almakta olduğu kalsitriol ve alfakalsiferol dozları (hasta bu ilaçlardan herhangi birini alıyorsa) kaydedildi. 25(OH)D seviyeleri tekrar ölçüldü.

Hastalar periton diyalizi kliniğinde dört haftada bir görüldü. Çalışmanın başlangıcında serum düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, albumin, total protein, iPTH, BUN, kreatinin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, crp, tam kan sayımı, ve 25(OH)D₃ seviyesi ölçüldü.

Genel laboratuvar testleri için tüm hastalardan antekübital venden saat 08.30 ile 09.00 arasında venöz kan örnekleri toplandı. Kan örnekleri IL-4, IL-10, IFN- γ , pentraxin-3 ve 25(OH)D vitamin ölçümü için hızlıca santrifüj edildi ve örnekler diğer ölçümler analiz edilene kadar -20°C’de depolandı. Total ve farklılaşmış beyaz kan hücre değerleri ve CD3, CD4, CD8, CD45 ölçümü için flowsitometri cihazı kullanılarak aynı gün analiz edildi.

25-OH vitamin D₃ ölçümü İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında, “Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi” (High performance liquid chromatography)(HPLC) tekniği ile Vitamin D₃ ImmuChrom GmbH kiti kullanılarak, HPLC (Schimadzu, USA) cihazında çalışıldı.

IL4, IL10, Interferon- γ ve pentraxin-3 ölçümü Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO); Radim Spa, Pomezia, Italy marka cihaz ve bu yöntemeye uygun ELİZA kitleri kullanıldı.

Lenfositlerin alt gruplarını (CD3, CD4, CD8, CD45) belirlemek için akım sitometresi (BD FACS CANTO II, USA) cihazı kullanılmıştır. Bu incelemede, periferik kan örneklerinde söz konusu hücreleri belirlemek için önceden hazırlanmış antikor içeren kitler kullanılarak tespit edilmiştir. Lenfositlerin alt gruplarını belirlemek için, CD4 flouresan isothiocyanate (FITC) , CD8 phycoerythrin (PE), CD3 phycoerythrin (PE) ve CD45 flouresan isothiocyanate (FITC) hücre belirleyicilere yönelik Beckman Coulter marka monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Negatif kontrol için yine Beckman Coulter marka Mouse IgG1-FITC ve IgG1-PE monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Periferik kan örneklerindeki lenfosit sayımı için eritrositler lyse solüsyonu ile ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra 100 mikrolitre EDTA’lı kan ve 20 mikrolitre antikor karıştırılarak 20 dakika bekletilip üzerine 2 cc lyse solüsyonu eklendi.10 dakika karanlıkta bekletildi.1500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Üst kısmı atılıp, 2 cc BPS eklenip tekrar 1500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Üst kısmı atıldı. Sonra üzerine 500 mikrolitre (0,5 cc) BPS ilave edilip akım sitometri cihazında lazer okuyucudan geçirilerek, yüzeyinde antikor taşıyan hücrelerin sayımı ve oranı cihazda otomatik olarak okunmuştur.

İstatiksel Analiz:

Bütün sayısal değişkenler ortalama ve \pm SD şeklinde verildi. Tekrar edilen ölçümler paired T- testi ya da Wilcoxon signed rank testinden uygun olanına göre analiz edildi. Alfakalsiferol alan ve almayan hastalar arasındaki farkları Mann- Whitney U ya da Student'in T dağılımı uygun oldukları yerlerde kullanıldı. Belirtilen bütün olasılık değerleri çift kuyruklu test olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorilendirilmiş veriler yüzdeler olarak ifade edildi ve X^2 analizi ya da Wilcoxon testinin kullanımı ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Otuz bir periton diyalizi hastasının 16'sı kadın, 15'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması $48,6 \pm 14,8$ yıldır.

Hastaların 12 tanesi (%23,5) hipertansiyon, 5 tanesi (%9,8) kronik glomerulonefrit, 4 tanesi (%7,8) bilinmeyen, 4 tanesi (%7,8) diğer, 3 tanesi (%5,9) diyabetes mellitus, 3 tanesi (%5,99) nefrolitiazis nedeni ile kronik böbrek yetmezliğine sahipti (Tablo3).

Tablo 3: Hasta grubunun etyolojilerine göre dağılımı

	N	%
Hipertansiyon	12	23,5
Kronik Glomerulonefrit	5	9,8
Bilinmiyor	4	7,8
Diğer	4	7,8
Diyabetes Mellitus	3	5,9
Nefrolitiazis	3	5,9

Hasta grubunun birinci ve ikinci ölçümünün değerlendirilmesinde serum 25(OH)D, PTH, WBC, CRP, interferon- γ düzeyinin iki ayrı ölçümü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$). 25(OH)D, PTH ve WBC değeri ilk ölçümde yüksek tespit edilirken, CRP ve interferon- γ ikinci ölçümde yüksek tespit edildi. CD3, CD4, CD8, CD45, interferon-4, interferon-10, pentraxin değerlerinin iki ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Table 4: Hasta grubunun iki ayrı ölçümünde birinci ve ikinci değerlerinin istatistiksel analizi

	1. ölçüm	2. ölçüm	
	Ortalama±Standart sapma	Ortalama±Standart sapma	p
	N:31	N:31	
Bun (mg/dL)	59,1±18,3	57,5±15,4	0,364
Kreatinin (mg/dL)	9,4±2,8	9,2±2,6	0,366
Albumin (gr/dL)	3,1±,4	3,1±,5	0,315
Kalsiyum (mg/dL)	9,1±,8	9,1±,9	0,825
Fosfor (mg/dL)	4,7±1,1	4,9±1,2	0,215
PTH (pg/mL)	543,0±462,2	450,4±388,0	0,004
Demir (µg/dL)	63,7±28,8	60,2±24,1	0,322
Demir b. Kap. (µg/dL)	169,1±47,8	171,4±42,7	0,724
Ferritin (ng/mL)	478,8±417,1	454,7±422,0	0,050
CRP (mg/dL)	1,16248±2,0	1,28587±1,4	0,008
WBC (10 ³ /mL)	8,2±2,1	7,8±2,3	0,042
Lenfosit(%)	19,15±5,71	20,03±9,5	0,938
HGB (g/dL)	10,7±1,3	10,3±1,5	0,041
PLT (10 ³ /mL)	253,7±67,1	251,6±62,9	0,761
25(OH)D (ng/mL)	6,1±2,1	39,7±10,9	0,000
Cd3 (%)	73,3±9,4	73,7±8,7	0,953
Cd4 (%)	44,1±8,4	43,9±9,4	0,802
Cd8 (%)	32,6±9,3	33,9±8,6	0,210
Cd45 (%)	97,4±4,2	97,9±5,2	0,176
CD4-8(%)	1,53±0,74	1,43±0,65	0,117
İnterlökin4 (pg/mL)	2,3±1,3	2,1±1,1	0,236
İnterlökin10 (pg/mL)	9,8±6,7	9,1±5,4	0,095
İnterferony (IU/mL)	0,1±,1	0,1268±,1	0,030
Pentraxin-3 (ng/mL)	0,61±0,43	0,71±0,78	0,496

Tablo 5.Hasta grubunda aktif D vitamini alan ve almayan hastaların dağılımı

	N	%
Aktif D vitamini alan	24	77,4
Aktif D vitamini almayan	7	22,6

Çalışmaya dahil olan hastaların periton diyaliz devam süresi $66,19 \pm 57,1$ aydı. Serum 25 (OH) D seviyesi için bazal değeri $6,1 \pm 2,1$ ng/dL ve kolkasiferol replasmanından sonra ki 25 (OH)D seviyesi $39,7 \pm 10,9$ ng/dL ($p < 0,05$) idi. Hastaların 24'ü (% 77.4) PTH'ı kontrol etmek için al fakalsiferol kullanmaktaydı (Tablo 5). Al fakalsiferolün dozu günlük olarak $0,48 \pm 0.35$ mc.' dır. Kolekasiferol replasmanı boyunca al fakalsiferol dozunda herhangi bir değişiklik yoktu.

Tablo 6: Aktif D vitamini alan ve almayan hastaların birinci değerlendirmesinin istatistiksel analizi

	Aktif D vitamini alanlar	Aktif D vitamini almayanlar	p
	Ortalama±Standart sapma	Ortalama±Standart sapma	
	N:24	N:7	
Yaş (yıl)	46,42±14,7	55,71±13,6	0,127
Diyaliz süresi (ay)	64,33±59,04	72,57±53,67	0,473
Bun (mg/dL)	61,83±19,03	49,86±12,49	0,127
Kreatinin (mg/dL)	9,317±3,02	9,79±2,31	0,661
T.protein(gr/dL)	6,79± 0,6	6,8±0,71	1,00
Albumin(gr/dL)	3,15±0,37	3,07±0,5	0,502
Kalsiyum(mg/dL)	9,12±0,79	8,92±0,61	0,502
Fosfor(mg/dL)	4,75±1,05	4,73±1,38	0,835
PTH(pg/mL)	658,37±463,89	147,39±86,65	0,000
Demir(µg/dL)	65,79±31,01	56,71±19,92	0,800
Demir b.kap.(µg/dL)	164,8±48,21	183,77±46,96	0,391
Ferritin(ng/mL)	429,25±398,98	648,78±465,15	0,234
CRP(mg/dL)	1,18±2,11	1,09±1,5	0,908
WBC(10 ³ /mL)	8,11±1,76	8,59±3,1	0,800
Lenfosit(%)	19,18±5,67	19,07±6,31	0,945
HGB(g/dL)	10,75±1,40	10,44±0,93	0,502
PLT(10 ³ /mL)	255,83±73,01	246,57±44,85	0,800
25(OH)D(ng/mL)	6,15±1,96	5,87±2,55	0,982
Cd3(%)	74,62±9,72	68,87±6,88	0,029
Cd4(%)	45,4±8,63	39,87±6,58	0,139
Cd8(%)	32,13±9,49	34,3±9,01	0,627
Cd45(%)	97,31±4,74	97,71±2,22	0,661
Cd4-8(%)	1,62±0,8	1,26±0,49	0,341
İnterlökin4(pg/mL)	2,43±1,32	1,99±1,23	0,729
İnterlökin10(pg/mL)	10,07±7,41	8,66±3,8	0,563
İnterferon-γ(IU/mL)	0,14±0,03	0,16±0,04	0,341
Pentraxin-3(ng/mL)	0,62±0,48	0,56±0,23	0,836

Alfakalsiferol alan ve almayan hastaların total serum kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, crp, demir, ferritin seviyesi, trombosit, lenfosit sayısında, CD4, CD8, CD4/ CD8 oranında ve CD45, IL4, IL10, interferon γ , pentaxin-3 seviyelerinde kolekalsiferol replasmanı öncesinde ve sonrasında bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo7:Aktif D vitamini alan ve almayan hastaların ikinci değerlendirmesinin istatistiksel analizi

	Aktif D vitamini Alanlar Ortalama \pm Standart sapma N:24	Aktif D vitamini Almayanlar Ortalama \pm Standart sapma N:7	p
Bun(mg/dL)	60,21 \pm 15,08	48,29 \pm 14,08	0,167
Kreatinin(mg/dL)	9,29 \pm 2,77	9,1 \pm 2,06	0,835
Total protein(gr/dL)	6,7 \pm 0,69	6,61 \pm 0,79	0,317
Albumin(gr/dL)	3,14 \pm 0,42	2,94 \pm 0,55	0,295
Kalsiyum(mg/dL)	9,21 \pm 0,83	8,74 \pm 0,93	0,274
Fosfor(mg/dL)	5,04 \pm 1,25	4,46 \pm 1,03	0,167
PTH(pg/mL)	546,04 \pm 390,46	122,46 \pm 78,45	0,000
Demir(μ g/dL)	63,91 \pm 22,73	47,43 \pm 26,21	0,127
Demir b.kap. (μ g/dL)	169,28 \pm 42,67	178,71 \pm 45,38	0,800
Ferritin(ng/mL)	398,85 \pm 380,68	646,07 \pm 529,03	0,234
CRP(mg/dL)	0,99 \pm 1,0	2,29 \pm 2,24	0,33
WBC(10^3 /mL)	7,9 \pm 2,36	7,27 \pm 1,93	0,872
Lenfosit(%)	20,55 \pm 10,26	18,26 \pm 6,81	0,661
HGB(gr/dL)	10,45 \pm 1,6	9,7 \pm 1,01	0,317
PLT(10^3 /mL)	246,5 \pm 66,84	269,14 \pm 46,51	0,473
25(OH)D(ng/mL)	41,37 \pm 10,72	33,77 \pm 10,1	0,139

CD3(%)	75,83±5,1	66,26±14,01	0,33
CD4(%)	44,73±8,56	41,1±12,16	0,695
CD8(%)	34,69±9,14	31,19±5,88	0,274
CD45(%)	98,78±0,86	94,8±10,91	0,627
CD4-8(%)	1,44±0,68	1,39±0,6	0,982
İnterlökin4(pg/mL)	1,96±1,08	2,46±0,93	0,216
İnterlökin10(pg/mL)	9,27±6,0	8,35±3,02	0,872
İnterferon- γ (IU/mL)	0,13±0,05	0,12±0,02	0,908
Pentraxin-3(ng/mL)	0,75±0,86	0,56±0,38	0,860

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmanın amacı vitamin D eksikliği olan periton diyalizi yapan hastalarda vitamin D replasmanının inflamasyonun biyomarkerları olan sitokinlerin dolaşımdaki seviyeleri üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla inflamatuvar sitokin olarak INF-gama, anti inflamatuvar sitokin olarak ise IL-4 ve IL-10'u ve inflamatuvar bir belirteç olan pentraxin'i seçtik.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış inflamatuvar yanıtta ait serolojik göstergelerde belirgin değişiklik olduğu bildirilmektedir (139,140). Kronik hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda aktif D vitamini kullanımının proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır (14, 15, 141).

Harran ve arkadaşları tarafından hemodiyaliz hastalarında 1,25(OH)₂D₃ eksikliği ve 1-alfahidroksi vitamin D₃ (1- α -(OH)D₃) replasman tedavisi ile periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından üretilen TNF- α ve soluble TNF- α reseptörü seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (142). Bu çalışmanın sonucuna göre normalde hemodiyaliz hastalarına renal osteodistrofinin kontrol altına alınması amacıyla verilmekte olan 1- α -(OH)D₃ tedavisinin aynı zamanda TNF- α 'nın in vitro aktivitesini de düzenlediği gösterilmiştir (142).

Tabata ve ark.(143) 4 hafta 0,5 mikrogram/gün dozunda oral 1- α -(OH)D₃ uygulaması sonrası hastaların periferik kanında IL-2 üretiminde artış olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular 1- α -(OH)D₃ tedavisinin hemodiyaliz hastalarındaki IL-2 üretimini iyileştirmekte faydalı olabileceğini ve vitamin D₃ eksikliğinin hemodiyaliz hastalarında IL-2 üretim kusuruna bağlı gelişen hücrel immün bozukluklardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Türk ve ark.(144) tarafından 28 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara oral veya i.v. yoldan pulse kalsitriol verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre oral ve i.v. kalsitriol uygulanmasından sonraki 6. ayda IL-1 beta ve IL-6 seviyelerinde belirgin düşme gözlenmiştir. Bu etki i.v. tedavi alanlarda daha belirgin görülmüştür.

Wu ve ark.(145) 16 hafta süre ile kalsitriol tedavisi verilen 25 hasta (ortalama yaş 58 ± 12 , 13 erkek, 12 kadın) ile yapılan bir çalışmada inflamatuvar markerlar (CRP ve IL-6) ile inflamatuvar sitokinlerde (CD4(+), INF- γ) belirgin düşüş, anti-inflamatuvar sitokinlerde (CD4(+), IL-4) ise yükselme saptandı.

Borazan ve ark.(141) hemodiyaliz hastalarında oral ve i.v. kalsitriol tedavisinin osteoporoz ile ilişkili sitokinler üzerine etkilerini karşılaştırdı. Tedavi sonrası 3. ayda bakılan serum IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyeleri intravenöz tedavi alan grupta bazal değerlere oranla belirgin düşüş gösterirken aynı düşüş oral tedavi verilen grupta izlenmedi. Çalışmacı düşük serum IL-1 ve IL-6 seviyelerinin kalsitriolün proinflamatuvar sitokinler üzerine direkt etkisi ile ortaya çıkabileceğini belirtmiştir (141).

25(OH)D₃ vitamin D'nin insan vücudundaki depo formudur. Vitamin D kas ve yağ dokusunda depolanır ve özellikle kış aylarında yavaş bir şekilde salınır. 25(OH)D₃ dolaşımdaki dominant vitamin D formu olup, bir insandaki D vitamini deposunun en güvenilir göstergesi olarak kabul edilir. 25(OH)D₃ dolaşımında 1,25(OH)₂D₃ (kolekalsiferol)'e göre 1000 kat daha fazla bulunmaktadır. 25(OH)D₃ yarı ömrü 25-30 gün iken kolekalsiferolün yarı ömrü 4-6 saat arasında değişmektedir (17).

Artmış vitamin D alımı ve gün ışığına fazla maruziyet ile kan 25(OH)D₃ seviyelerinin 30 mg/ml üzerinde seviyelere yükseldiği gösterilmiştir. Bu konsantrasyon 1,25(OH)₂D₃'ün böbrek dışındaki kolon, meme, prostat, akciğer, aktive makrofajlar, paratiroid hücreler gibi pek çok doku ve hücre tarafından maksimal üretimi için gereklidir. Diyalize giren veya anefrik kişilerde yüksek doz ergokalsiferol veya 25(OH)D₃ uygulanması 1,25(OH)₂D₃'ün serum seviyelerini arttırmaktadır (146,147).

Bazı araştırmalar kolekalsiferolün TNF- α salgısını baskıladığını ve IL-10 sentezini arttırdığını göstermiştir (148). Ayrıca yüksek kan 25(OH)D₃ seviyeleri ile yüksek IL-10 seviyeleri arasında ilişki olduğuna dair epidemiyolojik veriler mevcuttur (149). Sitokin üreten immün hücreler gibi birçok doku 1- α hidroksilaz enzimi taşımakta ve böylece dolaşımdaki 25(OH)D₃'yi kendi başına kalsitriole çevirebilmektedir (150).

Serum kalsitriol konsantrasyonu çoğunlukla homeostatik mekanizmalarla düzenlenmesine rağmen lokal kalsitriol üretimi dolaşımdaki 25(OH)D₃ konsantrasyonuna bağlıdır (150,151).

Schleithoff ve ark. 9 ay süre ile günlük 50 µg vitamin D desteği verilen kronik kalp yetmezliği hastalarında anti inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un serum konsantrasyonunun arttığı ve proinflamatuvar bir sitokin olan TNF-α'nın serum konsantrasyonunun artışı önlediğini bulmuşlardır (15).

İngilizce literatürde dializ hastalarında sitokin seviyeleri ile kolekalsiferol replasmanı ya da serum 25(OH)D₃ seviyeleri arasındaki direkt ilişkiyi irdeleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Stubbs ve ark. 25 (OH)D₃ yetersizliği olan 7 hemodiyaliz hastasında kolekalsiferol ve parikalsitol tedavisi sonrası inflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirdi (152). Kolekalsiferol takviyesi serum 25(OH)D₃ seviyesini 4 kat arttırırken, 24-hidroksilaz ve monosit vitamin D reseptör ekspresyonunu 3 kat arttırdı. Ayrıca tedavi monosit 1-α-hidroksilaz seviyesini azalttı. Kolekalsiferol tedavisi dolaşımdaki IL-8, IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürmüştür. Çalışmacılar vitamin D tedavisinin dolaşımdaki monositler üzerinde biyolojik etkileri olduğunu ve son dönem böbrek hastalıklı hastalardaki inflamatuvar belirteçlerle ilişkili bulunduğunu kaydetmiştir.

Buchlares ve ark. vitamin D desteği almayan ve 25(OH)D düzeyleri 30 ng/mL'nin altında olan 30 hemodiyaliz hastasına ilk 12 hafta boyunca haftada bir gün 50000 IU, sonraki 12 hafta boyunca haftada bir gün 20000 IU oral kolekalsiferol desteği verdi. Kolekalsiferol desteğinden sonraki 3 ve 6. aylarda yüksek duyarlıklı CRP düzeylerinde belirgin düşüş elde etti. Ayrıca IL-6 seviyesinin de destek sonrası 6. ayda önemli oranda düştüğü görülmüştür (153).

Assimon ve ark. dokserkalsiferol ve ergokalsiferol tedavisi alan 20 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptığı bir araştırmada IL-6 ve TNF seviyelerinde herhangi bir değişiklik gösterememiştir (154).

Bizim çalışmamızda kolekalsiferol desteği proinflamatuvar bir sitokin olan IFN-γ seviyelerinde düşüş ile neticlendiği halde anti inflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-10'un serum seviyelerinde herhangi bir artışa sebep olmamıştır. Vitamin D' nin proinflamatuvar sitokin olan IFN-γ seviyelerinde büyük bir etkisi mevcutken, anti inflamatuvar sitokinler üzerinde herhangi bir etkisinin neden olmadığını tam anlamıyla

belirlemek oldukça zordur. Bu durumun muhtemel bir açıklaması birçok sitokin üzerinde eş zamanlı bir uyarı oluşmasına rağmen, vitamin D'nin her bir sitokini farklı bir yoldan farklı şekillerde etkilemesi olabilir.

Çalışmamızda dolaşımdaki vitamin D düzeyleri ile IL-4 ve IL-10 seviyeleri arasında ilişki bulunamamasının sebebi bilinmemekle birlikte Peterson ve Heffernan'ın 23 hastada vitamin D düzeyi ile IL-10 arasında herhangi bir ilişki bulunamazken TNF- α ile ilişki bulunmuştur (155). Bu sonuç çalışmamız ile uyumludur.

Hastalarımızın %77'si çalışma boyunca alfabalsiferol tedavisi almaktaydı. Alfabalsiferol tedavisi alan ve almayanlar arasında kolekalsiferol replasmanı öncesi ve sonrasında IL-4, IL-10, pentaksin-3 ve INF- γ seviyelerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Khoo ve ark. T hücrelerinin sayısı ve fenotipi üzerine D vitamin seviyelerinin mevsimsel etkileri olup olmadığını inceledi (7). Yılın her üç aylık döneminde 15 sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örnekleri flowsitometri yöntemi ile periferik mononükleer hücreler yönünden incelendi. Çalışma sonuçlarına göre yaz aylarındaki artmış 25(OH)D₃ ve 1-25(OH)₂D₃ seviyeleri, periferdeki CD4 ve CD8(+) T hücre sayımında artış ile ilişkili bulundu. Ayrıca doğal CD4 (+) CD45RA (+) T hücrelerinde yükselme, CD4(+) CD45RO(+) T bellek hücrelerinde ise resiprokal düşüş gözlemlendi. CD4(+) CD45RA(+) T hücre sayısındaki artış, T hücrelerinin timusa göç etme yoğunluğundan daha çok artmış proliferatif aktivite ile ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmalarımızda ise CD3, CD4, CD8, CD4-CD8 oranı CD45 sayısında D vitamini desteği sonrasında önemli bir değişiklik saptanmadı.

Diyaliz hastalarında T ve B hücrelerinin farklılaşmasında defektler olduğunu gösterir pek çok çalışma olmasına rağmen T ve B hücrelerindeki bu fonksiyon kusurunun ortaya çıkış mekanizması henüz ortaya konulamamıştır. T hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunu açıklamak için protein enerji malnütrisyonu, B6 ve D vitamini eksikliği, düşük kan çinko düzeyi, kan transfüzyonu ve serum VLDL düzeyi ile ilgili pek çok hipotez öne sürülmüştür (156-158).

Çalışmamızı sınırlayıcı pek çok sebep vardır. Öncelikle, örnekleme sayısının küçük çaplı olması, çalışmanın gücünü sınırlandırmaktadır. İkinci olarak plasebo ile kontrollü ilaç çalışması olmamasıdır. Vitamin D eksikliği olan tüm hastalarımıza rutin bir yaklaşım olarak kolekalsiferol replasmanı yapmaktayız. Bu çalışma periton diyaliz hastalarında vitamin D eksikliğine rutin yaklaşımda verdiğimiz D vitaminin,

proinflamatuvar sitokin olan IFN- γ , anti inflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-10 ve inflamatuvar mediatör olan pentraxin-3 üzerine etkilerini araştırmaktadır. Son olarak 1,25(OH)₂ D₃ seviyesini ölçemedik. Diyaliz yapmakta olan hastalarda yapılan çalışmalarla, çoğunlukla aktif D vitamini konponentleri kullanılmakta ve 1,25(OH)₂ D₃ eksikliği üzerine odaklanılmaktadır. Bizim çalışmamızda periton diyalizi yapmakta olan ve D vitamin eksikliği mevcut hastalarda proinflamatuvar bir durumu gösterir deliller olduğunu ve bu durumunun D vitamini takviyesi ile geriletebileceğini düşünüyöruz.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz sonuçlar periton diyalizi yapmakta olan ve D vitamini eksikliği mevcut hastalarda D vitamini replasmanı sonrasında proinflamatuvar sitokin olan IFN- γ 'nın azaldığını göstermektedir. Ancak antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-10 seviyelerinde D vitamini replasmanı sonrasında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu değerler arasındaki ilişkiyi net bir şekilde açıklayabilmek için daha geniş prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Vitamin D 'nin kemik metabolizması üzerindeki klasik rolü dışında birçok biyolojik fonksiyonun olduğu oldukça iyi bilinen bir durumdur. Bu çalışmanın amacı vitamin D eksikliği olan peritoneal diyaliz hastalarına kolekalsiferol desteği yapılmasının, pro-inflamatuvar sitokin IFN- γ ve anti-inflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10 ve pentraxin-3 ve serum total lökositlerin yüzdesinde, granülositler, lenfositler ve periferel kan mononükleer hücre alt gruplarında (CD3, CD4, CD8, CD45) ve CD4/CD8 oranında herhangi bir değişikliğe sebep olup olmadığını bulmaktır. Biz 31 sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarının (15 erkek, 16 kadın, yaş ortalaması 48,6 \pm 14,8 yıl) vitamin D durumu (serum 25-hidroksivitamin D₃ [25(OH)D₃]) ve spesifik plazma sitokin konsantrasyonları (interferon-gamma [IFN- γ], interleukin [IL]-4, ve IL-10), pentraxin-3, CD3, CD4, CD8 ve CD45 seviyesi için açlık kan örnekleri olarak analiz ettik. 25(OH)D₃'ün bazal ortalama seviyesi 6,1 \pm 2,1 ng/dL ve kolekalsiferol desteğinin ardından 25(OH)D₃'ün ortalama seviyesi 39,7 \pm 10,9 ng/dL (**p<0,05**). Hastalarımızın 24 tanesi (%77,4) paratiroid hormonu kontrol altında tutmak için alfacalsiferol almaktaydı. Alfa-kalsiferol alan ve almayan hastaların kolekalsiferol desteği öncesi ya da sonrası süreçlerinde hastaların CD4, CD8, CD4/CD8 oranı ve CD45, serum IL-4, IL-10, interferon- γ , pentaxin-3 seviyelerinde bir farklılık olmadı (**p>0,05**). Vitamin D desteğinin ardından CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 oranında ve CD45, serum IL-4, IL-10 ve pentraxin-3 seviyelerinde bir değişiklik olmadı ancak beyaz kan hücre sayısında, IFN- γ seviyelerinde anlamlı bir düşüş oldu (**p < 0.05**).

Sonuçlar: Bizim çalışmamızda kolekalsiferol desteği sonucunda pro-inflamatuvar sitokin IFN- γ seviyesinde düşüş olurken kolekalsiferol tedavisi anti-inflamatuvar sitokin IL-4 ve IL-10 serum seviyelerinde artışa neden olamamıştır. Görülmektedir ki, birçok sitokin üretimini aynı anda stimule eden bir uyaran olduğu halde, her bir sitokinin vitamin D'nin farklı şekillerde etkileyebileceği başka yollardan da türeyebileceği söylenebilir.

7. SUMMARY

It is now well recognized that vitamin D has many biological functions beyond its classical role in bone metabolism. The aim of this study was whether supplementation of cholecalciferol in peritoneal dialysis with vitamin D deficiency would lead any change in the pro-inflammatory cytokine IFN- γ and the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10, and pentraxin-3 and percentage of serum total leukocytes, granulocytes, lymphocytes, and peripheral blood mononuclear cell subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD45) and CD4/CD8 ratio. We analyzed fasting blood samples from 31 (15 males, 16 females, mean age 48,6 \pm 14,8 yrs) continuous peritoneal dialysis patients for vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃]) and specific plasma cytokine concentrations (interferon-gamma [IFN- γ], interleukin [IL]-4, and IL-10), CD3, CD4, CD8 and CD45. Baseline mean 25(OH)D₃ level was 6,1 \pm 2,1 ng/dL and after cholecalciferol replacement mean 25(OH)D₃ level was 39,7 \pm 10,9 ng/dL (**p<0,05**). Twenty four (77,4 %) of the patients were on alphacalciferol to control parathyroid hormone. No difference was found in CD4, CD8, CD4 to CD8 ratio, and CD45, serum IL-4, IL-10, interferon- γ , pentraxin-3 levels between patients on alphacalciferol and not before and after cholecalciferol replacement (**p>0,05**). There was no difference in CD3, CD4, CD8, CD4 to CD8 ratio, and CD45, serum IL-4, IL-10, and pentraxin-3 levels after vitamin D replacement, but there was a significant decrease in white blood cell count, IFN- γ levels (**p < 0.05**).

Conclusion: In our study replacement with cholecalciferol resulted in decreased levels of the proinflammatory cytokine IFN- γ whereas cholecalciferol therapy could not induce an increase in the serum levels of antiinflammatory cytokines IL-4 and IL-10. It seems that although there are stimuli that simultaneously may induce generation of many cytokines, each cytokine is derived from a distinct pathway that may be affected differentially by vitamin D.

8. KAYNAKLAR

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):8-28.
2. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-241.
3. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem*2003;88:296 –307
4. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334–8.
5. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685–98.
6. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80–90.
7. Khoo AL, Koenen HJ, Chai LY, Sweep FC, Netea MG, van der Ven AJ, Joosten I. Seasonal variation in vitamin D₃ levels is paralleled by changes in the peripheral blood human T cell compartment. 2012;7(1):e29250.
8. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974–80
9. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125:1704S–8S.

10. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324:23–33
11. Imazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, Nishimura T. Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res* 2006;27:1–9
12. Hewison, M., Freeman, L., Hughes, S. V., Evans, K. N., Bland, R., Eliopoulos, A. G., Kilby, M. D. et al., Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2003.170:5382–5390.
13. Fritsche, J., Mondal, K., Ehrnsperger, A., Andreesen, R. and Kreutz, M., Regulation of 25-hydroxyvitaminD3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003.102: 3314–3316.15.
14. Inanir A, Ozoran K, Tutkak H, et al. The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. *J Int Med Res.* 2004;32(6):570–582.
15. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):754–759.
16. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis P, Tam P, Memmos D, Katopodis K, Ozener C, Akcicek F, Camsarı T, Ates K, Ataman R, Vlachoianis JG, Dombros N, Utas C, Akpolat T, Bozfakioglu S, Wu GG, Karayaylali I, Arınsoy T, Stathakis Ch, Yavuz M, Tsakiris D, Dimitriades A, Yılmaz ME, Gultekin M, Karayalcın B, Polat N, Oreopoulos DG (2006) Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 66(4):247–255

17. Taskapan H, Wei M, Oreopoulos DG (2006) 25(OH) Vitamin D(3) in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol* 38(2):323–329
18. Sari F, Taskapan H. Good response to HBsAg vaccine in dialysis patients is associated with high CD4+/CD8+ ratio. *Int Urol Nephrol*. 2012 Oct;44(5):1501-6. doi: 10.1007/s11255-011-0043-6. Epub 2011 Aug 2.
19. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
20. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12:19-23.
21. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
22. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922: 77- 81.
23. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das kristallisierte Vitamin D₂, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226
24. Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678-1688
25. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP: Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005; 19: 1067-1077

- 26.** Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A: Vitamin D status,1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Am J Clinical Nutr* 2004; 80 (6): 1717-1720
- 27.** Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36:52-72.
- 28.** Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172:769- 70.
- 29.** DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
- 30.** İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
- 31.** Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S1678-88.
- 32.** Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology &Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: p.847- 875.
- 33.** Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: p.297- 316.
- 34.** Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*2006 Aug; 116(8):2062-72

- 35.** Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: SKarger AG 2003: 1-13.
- 36.** Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8
- 37.** Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-73.
- 38.** Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8253-8.
- 39.** Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene. *J Biol Chem* 2009; 284: 11059-69.
- 40.** Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305-15.
- 41.** Katarina Mirković, Jaap van den Born, Gerjan Navis and Martin H. de Borst, Vitamin D in Chronic Kidney Disease: New Potential for Intervention. *Current Drug Targets*, 2011, 12, 42-53
- 42.** Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64.
- 43.** Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
- 44.** Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.

45. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13: 6-20.
46. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338(2):143-56.
47. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
48. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1998;240(4854):889-95.
49. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsuni S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11(8):1165-79
50. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):203-17.
51. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
52. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
53. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689- 96.
54. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.

- 55.** Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):644-50.
- 56.** Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.
- 57.** Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237
- 58.** Moe SM, Drüeke TB, 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 Int Suppl* 2009; 113: 1-130
- 59.** Unal Y, Kindap T, Karaca M: Redefining the climate zones of Turkey using cluster analysis. *Int J Climatol* 2003; 23: 1045-1055
- 60.** Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, Guclu F, Ozmen B: Vitamin D status among adults in the Aegean Region of Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10: 782
- 61.** Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346 (8969): 207-210
- 62.** Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G: Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15(9): 1856-1862

- 63.** Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–210
- 64.** Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ Vitamin D Insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004;4:503-510
- 65.** LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1026-33
- 66.** Rane PV, Stewart RW, Rouan GW. A case of vitamin D deficiency. *Clinical Vignette* 2006;6(8):371-2.
- 67.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- 68.** Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127(3):256-62.
- 69.** Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87.
- 70.** Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D- mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3.
- 71.** Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48.
- 72.** Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):451-9.
- 73.** Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(21):2287-8.

- 74.** Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
- 75.** Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
- 76.** Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9.
- 77.** Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182: 71- 8.
- 78.** Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
- 79.** Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9292):709-10.
- 80.** McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
- 81.** Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
- 82.** Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
- 83.** Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.

- 84.** Mookherjee N, Rehaume LM, Hancock RE: Cathelicidins and functional analogues as antiseptics molecules. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11 (8): 993-1004
- 85.** Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
- 86.** Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
- 87.** White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008;76: 3837-3843.
- 88.** Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
- 89.** Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.
- 90.** Yim S, Dhawan P, Rangunath C, et al. Induction of cathelicidine in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)₂D. *J Cyst Fibros* 2007; 6(6): 403-10
- 91.** Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6):726-76.
- 92.** Ni Cheallaigh C, Keane J, Lavelle EC, et al. Autophagy in the immun response to tuberculosis: clinical perspectives. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(3):291-300.
- 93.** Adorini L, Penna G, Girratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90: 437-441
- 94.** *Essential Immunology*. Ninth edition. Editorler: Ivan Roitt. Blackwell Science Publishing, 1997.

- 95.** Advancel Immunology. Fourth Edition, Editörler: Male K, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B, Mosby Publishing, 1996
- 96.** Cellular and Molecular Immunology, Fourth Edition. Editörler: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. WB Saunders Company, 2000
- 97.** Punt JA, Singer A. T cell development. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds) . Clinical Immunology Principles and Practice 1nd Ed. St Louis, Mosby , 1997, p.: 157–176.
- 98.** Imboden JB. T Lymphocytes & Natural Killer Cells. In Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). Medical Immunology. 9nd Ed. California , Appleton & Lange , 1997 , p.:130–145.
- 99.** Aybay C. Antijen tanınması, salgısal ve hücresele immün yanıt. Ustaçelebi S.(ed.). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara : Günes Kitabevi, 1999 s.: 177–185.
- 100.** Romagnani S. T–cell subsets (Th1 versus Th2). Ann Allergy Asthma Immunol. 2000; 85(1):9–18;
- 101.** Araslı M. Lökosit yüzey molekülleri. Yılmaz MT. Deniz G.(editörler). Flow Cytometry ve Tıpta Kullanımı. İstanbul: Bilim Medya Grup. Aktüel Tıp Dergisi,1999s:21–32.
- 102.** Poppema S, Lai R, Visser L, Yan XJ. CD45 (leucocyte common antigen) expression in T and B lymphocyte subsets. Leuk Lymphoma. 1996; 20(3–4):217–22.
- 103.** Bolaman Z, Müftüoğlu E, Bilgiç O, Ertan S. İmmünoloji. Müftüoğlu E. Ed.). İzmir, Saray Medikal Yayıncılık;1993 s. :77–100.
- 104.** Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In; Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB (eds). Lange Medical Immunology. 10nd Ed. New York: Lange Medical boks/Mc Graw Hill;2001pp. :148–167.

- 105.** Elgert KDA. Immunology: Understanding the Immune System. New York: Wiley Liss, A Jhon Wiley & Sons Inc Publishing Company;1996 p.:199–217.
- 106.** Abbas AK, Lichtman AK, Rober JS (Eds). Cytokines. Cellular And Molecular Immunology 3rd Ed. Philedelphia: WB Saunders Company: 1997,p. :249–278.
- 107.** Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağısıklık Bilimi. İzmir. Baris Yayınları; 1999Ss.:81–92.
- 108.** Erken E. Sitokinler. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3: 98–109.
- 109.** Vılcek, J. The cytokines: an overview. The cytokines handbook. In: Thomson AW, Lotze MT (Eds). 4nd Ed. Elsevier Science Ltd.2003 p.:3–19.
- 110.** Sharon J. Basic Immunology. Baltimore: Williams & Wilkins A Waverly Company; 1998 p. :107–123.
- 111.** Bi Y, Liu G, Yang R. Th17 cell induction and immune regulatory effects. J Cell Physiol.2007; 211(2):273–8.
- 112.** Marie JC, Letterio JJ, Gavin M, Rudensky AY. TGF–beta1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4+CD25+ regulatory T cells. 2005; 201(7):1061–7.
- 113.** Jansen JH, Fibbe WE, Willemze R, Kluin–Nelemans JC. Interleukin–4. A regulatory protein. Blut. 1990; 60(5):269–74.
- 114.** Takeda K, Kishimoto T, Akira S. STAT6: its role in interleukin 4–mediated biological functions. J Mol Med. 1997; 75(5):317–26.
- 115.** O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in development of Th1 and Th2 cells. Chem Immunol. 1996;63: 1–13.

- 116.** Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993;11: 165–90
- 117.** Gooding LR. Virus proteins that counteract host immune defenses. *Cell.* 1992; 71(1):5–7
- 118.** Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine* 2003;21(Suppl 2):S43-7
- 119.** Napoleone E, Di Santo A, Bastone A, et al. Long pentraxin PTX-3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 782-7
- 120.** Peng N, Liu JT, Gao DF, Lin R, Li R. Angiotensin II-induced C-reactive protein generation: inflammatory role of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006
- 121.** Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J et al. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. *Stroke* 2006; 37: 1200–1204
- 122.** B Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 337–366
- 123.** Mengli Tong, Juan Jesus Carrero, A. Rashid Qureshi, Bjorn Anderstam, Peter Barany, Jonas Axelsson et al. Plasma Pentraxin 3 Patients with Chronic Kidney Disease: Associations with Renal Function, Protein-Energy Wasting,
- 124.** National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) kılavuzu 2002, http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm

- 125.** Nefroloji Dergisi, 2007 yılı, cilt: 3, sayı:38 Dr.Gültekin Süleymanlar Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi
- 126.** Nefroloji El kitabı 2007 4. baskı, sayfa 288,295 BölümYazarları; Ahmet Uğur Yalçın, Tekin Akpolat
- 127.** National Kidney Foundation K-DOQI clinical practise guidelines for bone metabolism and disease. Am J Kidney Dis 2003;2(suppl 3):7-201
- 128.** Gal-Moscovici A, Sprague SM: Role of Vitamin D deficiency in chronic kidney Disease. J Bone Miner Res 2007; 22: 91-94
- 129.** Eastwood JB, Harris E, Stamp Tcb, De Wardener HE: Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. Lancet 1976;2:1209–1211
- 130.** Tokmak F, Quack I, Schieren G, Sellin L, Rattensperger D, Holland-Letz T, Weiner SM, Rump LC: High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 4016-4020
- 131.** Lambert PW, Stern PH, Avioli RC, et al. Evidence for extrarenal production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in man. J Clin Invest 1982; 69: 722-725.
- 132.** Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia? Nephrol Dial Transplant 1997;12: 16 18
- 133.** Popovtzer MM, Levi J, Bar-Khayim Y, et al. Assessment of combined 24,25(OH)2D3 and 1 alpha (OH)D3 therapy for bone disease in dialysis patients. Bone. 1992;13(5):369-377.
- 134.** Bindal ME, Taskapan H: Hypovitaminosis D and insulin resistance in peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol 2011; 43 (2):527-534

- 135.** Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis P, et al. Body pain during daily activities in patients on peritoneal dialysis. *Dialysis and Transplantation* 2005; 2: 58-72
- 136.** Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 362-366
- 137.** Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, Sea MM, Woo J: Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: A 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (6): 1631-1638
- 138.** Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88
- 139.** Stenvinkel P. Inflammation in end- stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supp 8): 33- 8.
- 140.** Pecotis- Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supp 11): 28- 31
- 141.** Borazan A, Ustun H, Cefle A, et al. Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in haemodialysis patients: effects on serum biochemistry and cytokine levels. *J Int Med Res.* 2003;31(6): 489–496.
- 142.** Haran N, Gurwicz S, Gallati H, Shalita B, Bar-Khayim Y. Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 treatment on production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells and on serum concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in hemodialysis patients. *Nephron.* 1994;66(3):262-6.
- 143.** Tabata T, Shoji T, Kikunami K, Matsushita Y, Inoue T, Tanaka S, Hino M, Miki T, Nishizawa Y, Morii H. In vivo effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on interleukin-2 production in hemodialysis patients. *Nephron.* 1988;50(4):295-8.

- 144.** Turk S, Akbulut M, Yildiz A, Gürbilek M, Gönen S, Tombul Z, Yeksan M. Comparative effect of oral pulse and intravenous calcitriol treatment in hemodialysis patients: the effect on serum IL-1 and IL-6 levels and bone mineral density. *Nephron*. 2002 Feb;90(2):188-94.
- 145.** Wu CC, Chang JH, Chen CC, Su SB, Yang LK, Ma WY, Zheng CM, Diang LK, Lu KC. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med*. 2011;223(3):153-9.
- 146.** Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N, Slatopolsky E (1988) Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure. *Kidney Int* 34: 368–375
- 147.** Lambert PW, Stern PH, Avioli RC et al (1982) Evidence for extrarenal production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 69: 722–725
- 148.** Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zügel U, Zuberbier T, Radbruch A, Worm M. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol*. 2008 Aug;38(8):2210-8.
- 149.** Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 242–6
- 150.** Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 31–8
- 151.** Holick MF. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9: 87–98. Ccc
- 152.** Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;21(2):353-61

- 153.** Buchares S, Barberato SH, Stingham AE, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, Custodio MR, Pecoits-Filho R. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr.* 2012 Mar;22(2):284-91
- 154.** Assimon MM, Salenger PV, El-Fawal HA, Mason DL. Nutritional vitamin D supplementation in haemodialysis: A potential vascular benefit? *Nephrology (Carlton).* 2012 Mar;17(3):237-42
- 155.** Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond).* 2008;5: 10.
- 156.** Casciato DA, McAdam LP, Kopple JD, Bluestone R, Goldberg LS, Clements PJ, Knutson DW. Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: improvement after pyridoxine therapy. *Nephron* 1984; 38: 9-16.
- 157.** Golden MHN, Golden BE, Harland PSEG, Jackson AA. Zinc and immunocompetence in protein energy malnutrition. *Lancet* 1978; 1: 1226-26.
- 158.** Bender BS, Curtis JL, Nagel JA, Chrest FJ, Kraus ES, Briefel GR, Adler WH. Analysis of immune status of hemodialyzed adults: association with prior transfusions. *Kidney Int.* 1984; 26: 436