



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON ve HEMODİALİZ HASTALARINDA SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D VE
NÜKLEER FAKTÖR- κ B DÜZEYLERİNİN YORGUNLUK SENDROMU İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Muhammed Sezai Bazna

Tez Danışmanı: PROF. Dr.HÜLYA TAŞKAPAN

MALATYA – 2014

İÇİNDEKİLER.....	3
TABLolar LİSTESİ.....	4
KISALTMALAR.....	5
TEŞEKKÜR.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	9
1.1 Böbrek Hasarının Patofizyolojisi	11
1.2.İnsidans ve Epidemiyoloji	11
1.3.Evrelendirme	13
1.4.Risk Faktörleri	13
1.5.Üremik Semptomların Patogenezi	14
1.6.Klinik Özellikler	14
1.7.Tedavide Genel Prensipler	16
1.7.1.Hemodiyaliz	19
1.7.2.Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)	20
1.7.3.Renal Transplantasyon	20
2.VİTAMİN D	
2.1.Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi	21
2.2 Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörler	23
2.3.Vitamin D Durumunun Belirlenmesi	24
2.4. Kronik böbrek yetmezliğinde D vitaminin önemi	25
2.5.D vitamini eksikliği ve kronik yorgunluk sendromu arasındaki ilişki	26
2.6.Kronik yorgunluk sendromu, bir vitamin D direnç durumu mu?	27
2.7. Vitamin D ve Bağışıklık Sistemi	28
3.SİTOKİNLER	
3.1.Nükleer faktör kappa b	29
3.2.İnterlökin-1 ve İnterlökin-1 β	29
3.3.Tümör Nekrozis Faktör	30
3.4.İnterlökin 4.....	30
3.5.İnterlökin-6 ve Soluble İnterlökin-6 Reseptörü.....	31
3.6.İnterlökin-8	31
3.7.İnterlökin 10.....	31

3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	32
3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri	32
3.2 Verilerin Toplanması	32
3.3 Anket Uygulaması	33
3.3.1.Kısa-Form 36.....	33
3.4 Anket Skorlaması	34
3.4.1 SF-36 alt ölçek skorlaması.....	34
3.4.1.1 SF-36 ham skala puanının hesaplanması.....	34
3.5 Teknik Bilgiler	35
4.İSTATİKSEL ANALİZ	36
5. BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	43
6. ÖZET.....	46
7. ABSTRACT.....	48
8.EK	49
9. KAYNAKLAR.....	51

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri

Tablo 2: Kronik Böbrek Yetmezliği tanı kriterleri

Tablo 3: Üremik semptomlar

Tablo 4: 2010 yılı sonu itibari ile RRT alan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı

Tablo 5: Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri

Tablo 6: Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri

Tablo 7: Hemodiyaliz esnasında görülebilen komplikasyonlar

Tablo 8.Kısa form (Short form-SF)36

Tablo 9: SF-36 'da alt ölçeklerin hesaplanması için ortalamaya alınan sorular

Tablo 10 : SF-36 Skorlama Anahtarı

Tablo 11: Dönüştürülmüş puanın hesaplanmasında kullanılan puan tablosu

Tablo 12:Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

Tablo 13:Hemodiyaliz, periton diyalizi hastaların ve sağlıklı kontrollerinsitokin ve D vitamini değerlerinin karşılaştırması

Tablo 14: SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Alt Gruplarının Puanlarının Hesaplanması

Tablo 15. Periton diyaliz hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeylerinin ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının demografik, biyokimyasal parametrelerle ve sitokinlerle korrelasyon sonuçları

Tablo 16. Hemodiyaliz hastalarında serum 25(OH)D vitamini, NF-κB düzeyleri ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının demografik, biyokimyasal parametrelerle ve sitokinlerle korrelasyon sonuçları

Tablo 17. Periton diyalizi hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeylerinin ve SF-36 canlılık/bitkinlik puanlarının SF-36 alt ölçekleri ile korelayon sonuçları

Tablo 18. Hemodiyaliz hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeyleri ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının SF-36 alt ölçekleri ile korelasyon sonuçları

Şekil 1. Renal ve Ekstrenal D vitamini üretimi, Düşük 25 (OH) D vitamini eksikliğinin sonuçları

Şekil 2:Aktif D vitamini kullanımı

KISALTMALAR

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

PTH: Parathormon

NF-κB : Nükleer faktör kappa-B

iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz

COX-2: Siklooksijenaz 2

ROT: Reaktif oksijen türleri

RNT: Reaktif nitrojen türleri

MAPK: "mitogen activated" protein kinaz

LPS: Lipopolisakkarit

VDR: Vitamin D reseptörü

CFS: Kronik yorgunluk sendromu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

NKF/KDOQI: National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NKF-KDIGO: National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes

NHANES III: The National Health and Nutrition Examination Survey III

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

RRT: Renal replasman tedavisi

25 (OH)D₂: 25 Hidroksiergokalsiferol

25(OH)D₃: 25 Hidroksikolekalsiferol

1,25 (OH)₂D₃: 1,25 Dihidroksikolekalsiferol

HD: Hemodiyaliz

PD: Peritondializ

HLA: Human lökosit antijen

RAS: Renin Anjiotensin Sistemi

UV-B: Ultraviyole B

IL: İnterlökin

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör

sIL-6R: Soluble İnterlökin-6 Reseptörü

TNF: Tümör nekrosis faktör

TEŞEKKÜR

Derin bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, insani ve ahlaki değerleri ile her zaman örnek aldığım ve bana bu çalışmamın planlanmasında, tamamlanmasında desteğini esirgemeyip, her konuda yardımcı olan, yanında yetismekten onur duyduğum saygıdeğer bölüm başkanımız ve tez hocam Prof.Dr.Hülya Taşkan'a;

İç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle bana her zaman yol gösteren, iyi hekimlik adına önemli bir rol modeli olan tüm hocalarıma;

Aynı zamanda çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm İç Hastalıkları asistanlarına, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına ;

Rotasyon eğitimim sırasında bana her konuda yardımcı olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin yapım aşamasında desteklerini esirgemeyen Fatma Özyalın ve biyokimya çalışanlarına;

Bugünlere gelmemi sağlayan, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, çok sevdiğim annem, babam, ablalarım ve kardeşlerime;

Her konuda her zaman yanımda olduğunu hissettiğim canım eşim Elif Bazna 'ya ve canım oğlum Tarık Abdullah ve doğacak kızıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Dr.Muhammed Sezai Bazna

1.GİRİŞ VE AMAÇ

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, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı ile karakterize olan bir patofizyolojik bir süreçtir.

Kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum, fosfor, parathormon (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 (1).

D Vitamini, vücutta kemikte kalsiyum metabolizması, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli ve olumlu etkileri vardır. D vitamini eksikliğinin, raşitizm hastalığı yanı sıra multipl skleroz, romatizmal eklem iltihabı, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere belirli kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açmaktadır. Vitamin D nin kan basıncı üzerinde de düzenleyici görevi vardır (2-4).

Nükleer faktör kappa-B (NF-κB) indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz 2 (COX-2) gibi oksidatif strese yanıt olarak eyleme geçen ve birçok genin ekspresyonunda ve inflamatuvar genlerin üretiminden sorumlu olan redoks-duyarlıtranskripsiyon faktörüdür (5). NF-κB, IL-1, TNF-α, reaktif oksijen türleri (ROT),

reaktif nitrojen türleri (RNT), hipoksi/anoksi, hiperoksi, sitokinler, protein kinaz C aktivatörleri, "mitogen activated" protein kinaz (MAPK) aktivatörleri, lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel veya viral ürünler ve UV radyasyon tarafından aktive edilebilir. NF-κB doğal ve immünite genlerinin her ikisini de düzenler; bu genlerin içinde proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, lökosit adhezyon molekülleri ve inflamatuvar enzimler vardır (6-7).

Kronik NF-κB aktivasyonu kronik halsizlik sendromunda ve birçok inflamatuvar durum ile ilişkisi gösterilmiştir (8). Birincil olarak NF-κB aktivasyonu proinflamatuvar yanıtı götürürken, daha sonra vitamin D ye bağlı antiinflamatuvar yanıtı gelişmektedir. NF-κB aktivasyonu oksidatif hasara neden olmaktadır (7). Aktif vitamin D metaboliti 1,25(OH)₂D₃ vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak NF-κB aktivasyonu baskılayan bir transkripsiyon faktörünü oluşturmakta ve ayrıca redoks dengesini iyileştirmekte, çeşitli düzeylerde inflamasyonu dengelemektedir. Ancak bu denge yeterli kalsiyum ve 25(OH) D bulunduğunda gerçekleşmektedir. Vitamin D yetersizliği ile sürekli NF-κB aktivasyonu, nitrosatif-oksidatif stres, redoks imbalans, kronik inflamasyon ve yorgunluk semptomu arasında ilişki gösterilmiştir (9,10).

Biz bu çalışmamızda periton ve hemodiyaliz hastalarında 25 (OH) D, NF-κB, TNF-α, interlökin-1beta (IL-1β), interlökin-4 (IL-4), interlökin 6(IL-6), soluble interlökin-6 reseptörü(sIL-6R), interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10), yaşam kalitesi ve yorgunluk semptomunun karşılaştırılması ve serum 25 (OH) D düzeyinin bu parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümü mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalmaktadır. Azalma hızı, altta yatan nedenlere göre büyük değişkenlik göstermektedir. Bu azalmanın sonucu olarak böbrek, sıvı-solüt ve metabolik-endokrin dengeleri ayarlama fonksiyonunu kaybetmektedir (11–15).

Kronik böbrek yetmezliği için ortak bir tanım kabul edilmiş ve çeşitli kılavuzlarda yayınlanmıştır (14–18). National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) kılavuzuna göre KBY tanı kriterleri (2002) tablo 1’de verilmiştir (15).

Tablo 1: Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri (2002) (15)

1. Azalmış veya normal GFR ile birlikte, ≥ 3 ay süren böbrek hasarı ile birlikte yapısal veya fonksiyonel böbrek patolojisinin
a) Patolojik veri veya
b) İdrar ya da kan testlerindeki bozukluklar ya da görüntüleme teknikleri ile belirlenen bozukluklar ile ortaya konması
2. Böbrek hasarı olup olmamasına bakmaksızın GFR'nin ≥ 3 ay < 60 ml/dk/1.73 m ² olması
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) çalışmasının 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda KBY tanı kriterleri daha geliştirilmiş olarak verilmiştir. Bu sınıflamaya göre böbrek nakli yapılmış hastalar da KBY

sınıflamasına dahil edilmişlerdir. Tablo 2’de KBY’nin KDIGO çalışmasına göre kriterleri verilmiştir.

Tablo 2: Kronik Böbrek Yetmezliği tanı kriterleri (2013) (12)

KBY tanı kriterleri (herhangi birinin > 3 ay varlığı)	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir ya da daha fazla)	a) Albuminüri (AER \geq 30 mg/24 saat; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3mg/mmol]) b) İdrar sediment patolojileri c) Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar d) Histolojik patolojiler e) Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar f) Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFR	GFR<60 ml/dk/1.73 m ²

AER: Albumin atılım oranı ACR: albumin kreatinin oranı GFR Glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların semptom ve klinik bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetmezliğinin gelişme hızı ve derecesi ile yakından ilişkilidir. Hastalardaki ilk semptomlar noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir (19,20). Glomerüler filtrasyon hızı 20-25 ml/dk/1.73 m² olduğunda hastalarda Tablo 3’de örnek olarak verilen üremik semptomlar görülmeye başlamaktadır (11,12,14,15).

Tablo 3: Üremik semptomlar (11)

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi,
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, parotit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı
Hematoloji-İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma
Kardiyovasküler	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomiopati
Pulmoner	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

Cilt	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi
Metabolik-Endokrin- Kemik	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, üremik kemik hastalığı

1.1.Böbrek Hasarının Patofizyolojisi

Böbrek hasarının ilk aşamasında kalp, beyin gibi diğer çok kanlanan dokulardan daha fazla kan akımı (yaklaşık 400 ml/100gr) böbreğe gelmektedir (17). Bunun sonucu olarak gerçekleşen hiperfiltrasyon, glomerül kapillerlerini hemodinamik hasara duyarlı hale getirir ve dolaşımda bulunan zararlı biyomolekül ve ilaçlar kan akımı ile böbreğe daha çok taşınacağından böbrek dokusu belirgin olarak zarar görür (17,21,22). Artan glomerüler basıncın glomerül membran bariyerini hasara uğratmasına bağlı olarak membran, negatif anyonik makromoleküllere karşı geçirgenlik kazanmaktadır. Bunun sonucunda, plazma proteinleri glomerüler filtrata geçer ve proteinüri tablosu gelişir. Elektrolit, su, küçük molekül ağırlıklı yapıları içeren filtrat, büyük molekül ağırlıklı proteinleri de içeren anormal filtrat haline dönüşmüştür (17, 22, 23).

Nefron vaskülaritesinde oluşan ardışık yeni yapılanmalar (glomerüllerde kıvrılmalar ve peritubuler kapiller ağ oluşumu) ve glomerüllerden tübüllere doğru olan akım, glomerüler hasarın tübülointerstisyel alana da yayılmasını kolaylaştırır ve tübüler epitel hücreleri de anormal filtrata maruz kalırlar (17). Glomerüllerde oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıkan sitokinler, büyüme faktörleri gibi bazı mediyatörler (17,24), glomerüler dolaşımın temeli olan peritübüler dolaşımı bozarak glomerüllerde interstisyel hasarı başlatır. Bunun yanında glomerüler perfüzyondaki en ufak bir artış, peritübüler kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Böylece hasarlı nefron, renal hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan halini almış olmaktadır (17,25).

Glomerüler endotel, mezanşiyal, visseral ve pariyetal epitel hücreleri, podositler ve bu hücrelerin ekstraselüler matriksleri nefronun temel bileşenleridir. Bu bileşenlerin herhangi birinde oluşan hücre-hücre komşuluğu veya kemokin, sitokin, büyüme faktörleri gibi mediyatörler ile diğer bileşende de hasar oluşturur (17).

1.2.İnsidans ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek yetmezliği tüm dünyada yaygın hale gelmiş, önemli bir endemik hastalıktır. Batı ülkelerinde erişkin toplumun %10-15'ini etkileyen bu kronik hastalık, tedavi

maliyetlerinin giderek artmasına yol açmaktadır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması [The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)] ve NKF raporuna göre Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 26 milyon kişi KBY tanısı almış ve 20 milyon kişi ise başka hastalıklar nedeni ile KBY riski taşımaktadır (14–19,26–32).

Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görüldüğü ülkeler Meksika, Tayvan, Japonya ve ABD'dir. Kırkdan fazla ülke ve bölgede yapılan araştırmalara göre Türkiye ilk 10 arasına girmektedir (18).

Türkiye'de yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı konmaktadır ve prevalansı %15,7'dir (16,33). Türk Nefroloji Derneği'nin kayıtlarına göre Aralık 2010'da renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren SDBY nokta prevalansı, milyon nüfus başına (çocuk hastalar dahil) 853 olarak saptanmıştır (16).Renal replasman tedavi insidansı ise 264 olarak hesaplanmıştır. (16).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarına RRT uygulanmaktadır (14–19, 34, 35).Hemodiyaliz ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir (16). Bunu izleyen diğer RRT yöntemleri ise periton diyalizi (34) ve böbrek naklidir (36,37). Böbrek nakli, her iki yönetime göre hem maliyet hem de uzun dönem sağ kalım açısından avantajlıdır. Ülkemizde böbrek nakli sayısı önceki yıllara göre artsa da kadavra vericilerinde istenilen artış olamamaktadır (16,36).

Kronik böbrek yetmezliğinde değişik etiyolojiler etken olmaktadır.Türk Nefroloji Derneği'nin 2010 yılı kayıt verilerine göre ülkemizdeki bir yıllık dönemde KBY hastalarının etiyolojileri Tablo 4 de gösterilmiştir (16).

Tablo 4: 2010 yılı sonu itibari ile RRT alan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (16)

Tanı	n	%	
DM	Tip 1 DM	1744	4,4
	Tip 2 DM	10252	26,1
Hipertansiyon	10681	27,2	
Glomerülonefrit	2939	7,5	
Polikistik böbrek hastalıkları	1930	4,9	

Pyelonefrit	1236	3,2
Amiloidoz	806	2,1
Renal vasküler hastalık	319	0,8
Diğer	3562	9,1
Etiyolojisi bilinmeyen	5376	9,1
Kayıp (bilgi yok)	392	

Kronik böbrek yetmezliği hastaları, normal topluma göre kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları nedeniyle artmış ölüm riski taşımaktadırlar (14– 19,26,28,29,31,32,38–41). Güney Amerika’da RRT alan hastaların yarısı KVS hastalıkları, Hong Kong’da ise yaklaşık %30-40’ı infeksiyon nedeni ile yaşamlarını kaybetmektedir (18).Ülkemizde ise en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%53.0).Bunu malignite, serebrovasküler hastalık ve infeksiyonlar izlemektedir (16).

1.3.Evrelendirme

Kronik böbrek yetmezliğinin evrelendirmesi, böbrek fonksiyonunun derecesine göre NKF/KDOQI ve KDIGO kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır (15).

Tablo 5: Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri (12,14, 15, 19)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m2)
I	Normal GFR ile birlikte böbrek hasarı varlığı	≥90
II	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60–89
III	Orta derecede azalmış GFR	30–59
IV	Ciddi azalmış GFR	15–29
V	Böbrek yetmezliği veya diyaliz	< 15

1.4.Risk Faktörleri

KBY fizyopatolojisini incelemek için geliştirilen sıçan modelleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, hastalık için risk faktörleri açıklığa kavuşturulmuştur (Tablo 6)

Tablo 6: Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri

1. Sistemik Hipertansiyon	2. Glomerüler Hipertansiyon
3. Proteinüri	4. Hiperlipidemi
5. Diyet proteini	6. İntraglomerüler koagulasyon
7. Interstisiyel nefrit	

1.5. Üremik Semptomların Patogenezi

Kronik böbrek yetmezliği sadece böbrek fonksiyonlarında değil tüm vücut işlevlerinde bozukluğa neden olur. Böbrek yetmezliği geliştikçe böbreklerin fizyolojik, metabolik ve endokrin işlevlerinde progresif bir kayıp oluşur. Bunun sonucunda normalde sağlıklı böbrekler tarafından vücuttan atılan metabolitler birikmeye başlar (42). Üremik semptomların patogenezinin çeşitli toksinler sorumlu tutulmuştur. Üremide biriken solütler molekül ağırlıklarına göre düşük (300 dalton), orta (300-12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Üremik semptomlardan, orta molekül ağırlıkla solütlerin daha çok sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde orta molekül ağırlıkla solütlerin birikmesinin nedeni, bu maddelerin böbrek aracılığı ile atılması ve/veya böbrekte yıkılmasıdır.

1.6. Klinik Özellikler

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY'nden etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yok kabul edilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar herhangi bir semptom vermeyebilir.

Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince SDBY'nden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritim bozulur ve hastalarda noktüri başlar. KBY olan hastalarda SDBY'ne kadar su, sodyum ve

potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Örneğin sağlıklı bir insan normal şartlarda kısa sürede 3 litre sıvı alsa, bu sıvıyı kısa sürede vücuttan uzaklaştırabilirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada bu miktar sıvı alımı hipervolemiye yol açabilir. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir.

Distal tübülü ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değerini 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir.

Buna ek olarak KBY hastalarındaki diğer sıvı elektrolit bozuklukları hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hipokalsemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi görülebilir.

Kompanzasyon mekanizmaları sonucu glomerüler filtrasyon değerini 30 ml/dakikanın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır. Nefron başı üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır. Glomerüler filtrasyon değerini 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir (43).

KBY seyrinde görülen iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst formlar da görülebilmektedir (43).

KBY hastalarında sistemlere ait görülebilecek semptom ve bulgular;

-Sinir sistemi

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar

-Gastrointestinal sistem

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit

-Hematoloji-İmmünoloji

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma

-Kardiyovasküler sistem

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

-Pulmoner sistem

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

-Cilt

Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, cilt nekroz, kalsiflaksis

-Metabolik, Endokrin sistem

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

-Kemik

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit

-Diğer

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

1.7.Tedavide Genel Prensipler

KBY olan bir hastada tedavideki temel yaklaşım aşağıdaki gibi olmalıdır;

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi etkileyen reversible faktörlerin düzeltilmesi

3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması

4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süresinin artırılması

5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır. Kreatinin proteine bağlanmadığı, böbrekte metabolize olmadığı ve proksimal tübülde reabsorbe edilmediği için ideal bir belirteçdir. Kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilirler. Bu gibi nedenlere bağlı altta yatan faktörlerin düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlemlenebilir. Bundan dolayı bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır.

KBY'nin ilerlemesini önlemek için primer hastalığın tedavisi yanı sıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında diyetin protein içeriğinin kısıtlanması gelmektedir. Ancak bu konu son yıllarda üzerinde en çok tartışılan konulardan birisidir. Klinik çalışmalar başta diyabetikler olmak üzere KBY sürecindeki hastalarda düşük proteinli diyetin yararını göstermiştir. KBY sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerüloskleroza hızlandırır ve üremik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda protein kısıtlamasının yararı tartışmalıdır (43).

Kreatinin klirensi 70-25 ml/dk arasında olan erken dönem hastalarına günlük 0.6-0.8 g/kg, en az % 75'i yüksek değerlikli protein içeren 35 kcal/kg/gün enerji veren düşük proteinli diyet tavsiye edilmektedir. Hızlı progresyon gösteren erken dönem hastalarına ve kreatinin klirensi <25 ml/dk olanlara 0.3-0.4 g/kg protein içeren çok düşük proteinli diyet verilebilir. Ancak çok düşük protein verilen hastaların esansiyel amino asit veya bunların azot içermeyen ketoanalogları ile desteklenmeleri gerekir. Diyalize girmeyen SDBY olan hastalarda da günlük protein alımı 0.3- 0.4 g/kg'a indirilebilir ancak bu durumda da esansiyel amino asit desteği gereklidir. Son yıllarda, malnütrisyon gelişme riski nedeni ile, protein kısıtlamasının yapılmaması şeklinde görüşler giderek ağırlık kazanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarına 1 g/kg/gün ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarına 1.2-1.5 g/kg/gün protein verilebilir. Malnütrisyonundan kaçınmak için hastaların protein dışı kaynaklardan minimum 35 kcal/kg/gün enerji almaları sağlanmalıdır (43).

İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. KBY sürecindeki hastalarda kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Birleşik Ulusal Komitenin 6. raporuna göre hipertansiyonla komplike diyabetik nefropatili olgularda kan basıncı 120/80 mmHg'ya indirilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinüri günde 1 gramdan fazla ise hedef kan basıncı 125/75 mmHg ve 1 gramdan az ise hedef kan basıncı 130/85 mmHg olmalıdır. Klinik çalışmalar anjiotensin konverting enzim inhibitörü ilaçların ek avantajlar sağladığını göstermiştir. Bu grup ilaçlar glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar. Kontrendikasyon yoksa özellikle erken dönem hastalarında anjiotensin konverting enzim inhibitörleri tercih edilmelidir. Geç dönemdeki hastalarda (kreatinin klirensi<25ml/dk) ise glomerüler filtrasyon değerinde ani düşme ve hiperkalemi görülebileceği için yakın izlem ile kullanılmalıdır (43).

Hiperlipidemi için diyet tedavisi yetersiz kalırsa öncelikle HMG Co-A redüktaz inhibitörleri olmak üzere ilaç tedavisine başvurulabilir (43).

KBY'nin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Sıvı ve elektrolit tedavisinde hastanın böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutulmalıdır. Böbrek son dönem yetmezliğe kadar normal koşullardasıvı, sodyum ve potasyum dengesini sağlar; bu nedenle SDBY'ne ulaşmamış hastalarda normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum kısıtlamasına gerek yoktur ama bu hastalarda fazla sıvı, sodyum veya potasyum yüklenmesinin hiponatremi, hipervolemi, hiperpotasemi gibi sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır (43).

İdrarla atılan günlük solüt yükün yaklaşık 600 mOsm ve bu hastalarda idrarın izostenürik (ozmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg) olduğu hatırlanırsa solüt birikimi olmaması için hastanın günde 2 litre idrar çıkarması sağlanmalıdır. Akciğerler, dışkı ve ter ile de günde yaklaşık 1 litre sıvı kaybedilir. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde en az 3 litre sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında SDBY dönemine kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur; hatta tuz kaybeden nefrit varsa tuz desteği gereklidir. SDBY gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

1.7.1.Hemodiyaliz

Hemodiyalizde Genel Prensipler:

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın sıvı ve solüt içeriğinin bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile toksik maddelerden arındırılarak hastaya geri verilmesidir. HD prensipleri basittir. Yarı geçirgen bir membranın bir tarafından kan akarken; diğer tarafından suda ozmotik olarak dengeli elektrolitler ve glukoz içeren diyaliz sıvısı akar. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yarı geçirgen membranın porları su molekülleri ve küçük molekül ağırlıklı solütlerin diyalizata geçmesine izin verirken, proteinler ve kan hücreleri gibi daha geniş solütler kanda kalır. Membran boyunca solüt geçisi diffüzyon veya ultrafiltrasyonla olur. Membran boyunca solütlerin net geçiş oranları kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradientinin büyüklük ve yönüne bağlıdır, gradient en büyükken bu geçişte en fazla olur. HD sırasında maksimum konsantrasyon gradientini sağlamak için kan ve diyaliz sıvısı karşıt yönlerde akarlar.

Membran boyunca moleküllerin diffüzyon oranı onun molekül ağırlığına ve diffüzyona karşı membran direncine de bağlıdır, bu oran molekül ağırlığının artması ve membran direncinin artmasıyla azalır. Hemodiyaliz sisteminin major komponentleri kan dolaşımı ve diyalizat dolaşımıdır. Kan hastadan vasküler yol kanülü ile arteriyel segmentten diyalizöre pompalanır ve sonra diyalizörden hastaya venöz segmente geri döner. Heparinle antikoagülasyon ekstrakorporal kan dolaşımında pıhtılaşmayı önlemek için temeldir (55).

Kronik hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanır. Yetersiz diyaliz bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir nedendir (56). Tablo 7’de hemodiyaliz esnasında görülebilen komplikasyonlar görülmektedir.

Tablo 7:Hemodiyaliz esnasında görülebilen komplikasyonlar

1. Hipotansiyon	11. Kas krampları
2. Bulantı kusma	12. Bas ağrısı
3. Göğüs ağrıları	13. Kaşıntı
4. İlk kullanım (first use sendromu)	14. Anafilaksi
5. Ateş ve titreme	15. Diseqlurium (dengesizlik)
6. Aritmi	16. Kardiyak tamponat sendromu
7. İntrakraniyal kanama	17. Konvulsiyon
8. Hemoliz	18. Hava embolisi

1.7.2.Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Periton diyalizi, SDBY olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden biridir ve son yıllarda ülkemizde giderek kullanımını artmaktadır.. İlk periton diyalizi uygulaması 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyonuna yol açmaları peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılması esaslarını oluşturmaktadır. Periton diyalizi sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyonla diyalizata geçerek vücuttan uzaklaştırılır. Ultrafiltrasyon diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) oluşturduğu, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna geçerek vücuttan sıvı çekilmiş olur (57, 58). Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyalizat sıvısı bulunmaktadır.Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3-4 kez dışarı boşaltılır ve peşinden yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkindir (57).

1.7.3.Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon SDBY'nin seçkin tedavi yöntemidir. Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyon ile 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95, kadavradan yapılan transplantasyonda ise % 80-85 civarındadır. Ülkemizde yapılan transplantasyonların yaklaşık % 23'ü kadavra iken, bu oran batı ülkelerinde % 80'dir (59).

Böbrek transplantasyonu yapılması için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır; uyum kuralları kan transfüzyonundaki gibidir. Rh sisteminin ise

bir önemi yoktur. Doku grubu olarak bilinen HLA sisteminde de uyum olmalıdır. Transplantasyonda en iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır. Vericide alıcıda olmayan A, B, DR antijenleri arttıkça alıcının böbreği reddetme olasılığı artmaktadır. Alıcının takılan böbreği kabul etmesini minör doku uygunluk antijenleri de etkilemektedir. Hastanın primer böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyon sayısı ve daha önceki transplantasyonlar da başarıyı etkileyen faktörlerdir.

Gerekli hazırlıklardan sonra vericiden alınan böbrek koruyucu sıvıdaki işlemi takiben alıcının iliak fossasına retroperitoneal olarak yerleştirilir. Renal arter, ven ve üreterin uygun teknikle anastomozu yapılır (60).

2.VİTAMİN D

2.1.Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi

Vitamin D ciltte sentezlenen ve diyetle alınan steroid bir hormondur. İnsanlar D vitamini ihtiyacı için güneş ışığına ihtiyaçları vardır (61-63). Çocuklarda ve yetişkinlerde D vitamininin en önemli kaynağı cildin Ultraviyole B (UV-B) etkisiyle (290-315nm) 7-Dehidrokolesterol'den previtamin D3'e (kalsiferol) fotolitik konversiyon ile dönüştürülür. Yetişkinlerde ciltte hafif bir pembelik oluşturacak kadar güneş ışığı banyosu 24 saat sonra 20.000 IU vitamin D oral alımına eşdeğer bulunmuştur (63). Ek olarak D vitamini yağlı somon balığı, ringa balığı ve uskumruda oldukça zengindir. Ancak yağda çözünebilir olduğundan bu balıkların etinden ziyade yağlı dokuları ve karaciğerlerinde çok daha zengindir. Maya ve mantarlar güneş ışığına UV ye maruz kaldıklarından büyük miktarlarda ergosterol sentezlerler ve D vitamini için mükemmel kaynaklardır (64). Ergosterol D2 vitamininin provitaminidir ve sadece bitkilerde bulunur.

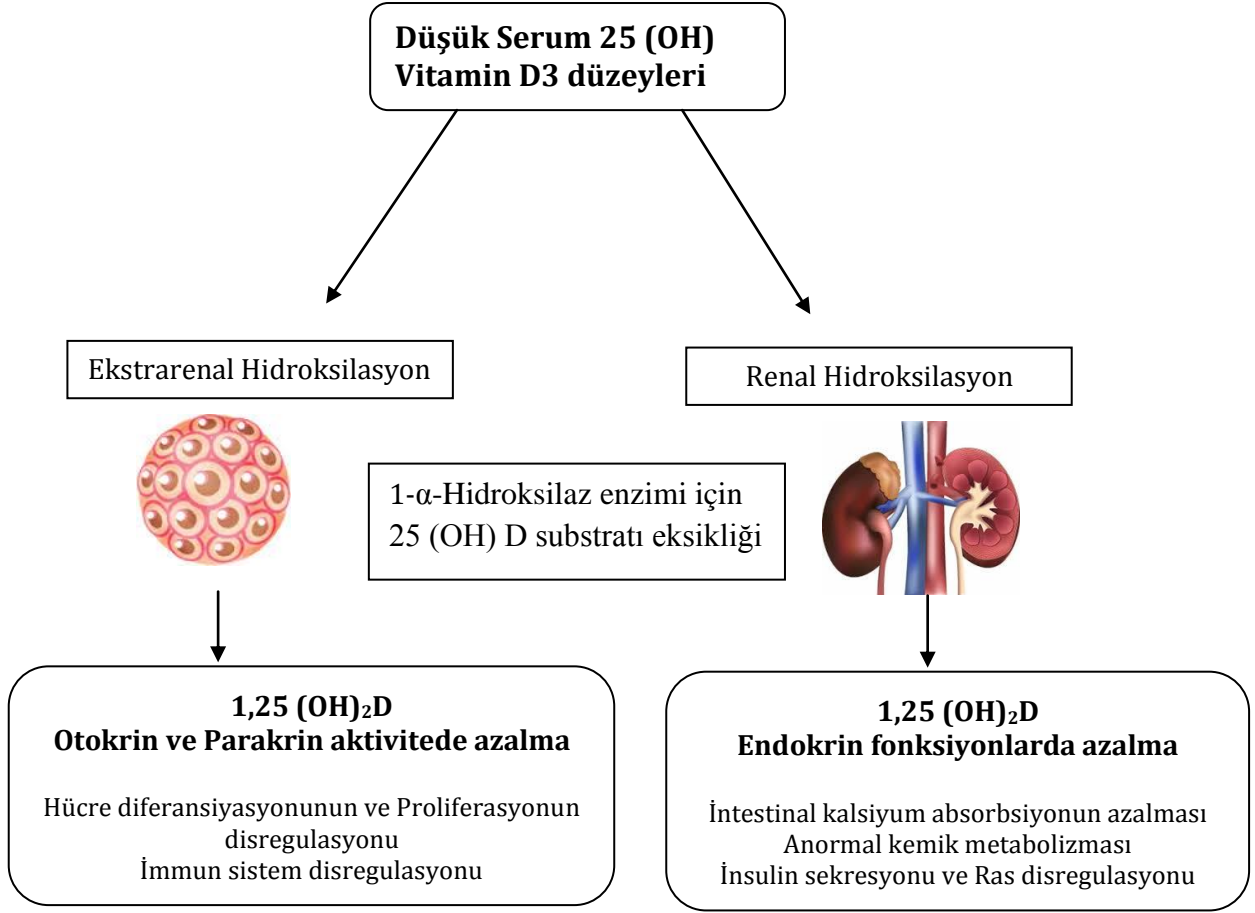
Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da süt ve bazı sütürünleri D vitamini ile güçlendirilmiştir. Kalsiyum ve D vitamini ile güçlendirilmiş portakal suları da vardır (65).

UVB etkisiyle previtamin D3'e dönüştükten sonra termal izomerizasyon ile vitamin D3'e (kalsiferol) dönüştürülür. Oral olarak alınan D2 ve D3 vitaminleri ince bağırsaktan safra yardımıyla emilir. Vitamin D3 emilimi daha efektiftir. Emilen D vitamini dolaşımda spesifik bir α -globulin olan D vitamini bağlayan protein ile birlikte bulunur. D vitamini yarılanma ömrü 19-25 saattir. Ancak yağ depolarında uzun süre saklanır (66).

Vitamin D₂ ve D₃ aktivasyon için öncelikle karaciğerde 25-Hidroksilaz basamağından geçmelidir. Oluşan 25-(OH)D, D vitamininin vücutta ki ana formudur. Ondokuz günlük biyolojik yarılanma ömrü vardır. Serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri vitamin D için marker olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte serum 25(OH) vitamin D düzeyleri genellikle 25(OH) vitamin D₂, 25(OH) vitamin D₃ düzeylerinin ikisini de yansıtmaktadır. 25-(OH) D₃, ekstraselüler kalsiyum seviyelerinin azalması böbrekte 1- α -Hidroksilasyon'u uyarır. Böylece karaciğerde üretildikten sonra 25-(OH) D₃, D vitaminini bağlayan globulinle dolaşım sistemiyle böbreğe taşınır ve böbrekte 1- α -Hidroksilaz yardımıyla 1-25-(OH)₂ vitamin D₃'e (kalsitriol) dönüştürülür. 1-25-(OH)₂ D₃ vitamin D'nin aktif formudur ve vücutta fizyolojik görevleri üstlenen formudur. Vitamin D'nin kalsiyum hemostazındaki görevlerinin yanısıra pleotropik, immünmodülatör etkileri, kan basıncı regülasyonu, insülin sekresyonunun kontrolü gibi görevleri mevcuttur (68). 1- α -Hidroksilasyon basamağı kalsiyum hemostazının sağlanması için ana kontrol noktasıdır. Kalsiyum veya fosfatın diyetle bağlı eksikliği enzim aktivitesini artırır. PTH (paratiroid hormon) 1- α - Hidroksilaz'ın potent bir uyarıcısıdır. Bununla birlikte prolaktin ve östrojen de 1- α -Hidroksilaz'ı uyarır.Tersine yüksek kalsiyum fosfat ve D vitamini alınımı 1- α -Hidroksilaz aktivitesini baskılar. Hipokalsemi hidroksilazı, PTH üzerinden dolaylı olarak etkileyebildiği gibi doğrudan da aktive edebilir (69).

Kalsitriol PTH sekresyonunu negatif feed back ile inhibe eder. Kalsitriol'ün etki mekanizması VDR (Vitamin D Reseptörü) üzerinden gerçekleşir.VDR steroid ve tiroid hormon reseptörü süpergen ailesinin bir üyesidir. Kalsitriol aynı zamanda fonksiyonel VDR ye gerek duyan nongenomik etkiler de gerçekleştirir (67,70,71).

Ekstrarenal 1- α -Hidroksilasyon birçok dokuda gösterilmiştir. Bu vitamin D etkilerini göstermede büyük bir gelişmedir (68). Renal ve ekstrarenal 1- α -Hidroksilaz aktivitesinde 25 (OH) D₃ düzeyleri farklı rol oynar. Renal hidroksilasyon daha çok diyetle alınan kalsiyum, fosfat, PTH ve 1-25- (OH)₂ D₃ ün metabolitleri tarafından kontrol edilir. Bundan dolayı 1-25 (OH)₂ vitamin D₃ düzeyleri 25 (OH) D'nin çok düşük serum düzeyleri dışında göreceli olarak sabittir (67,72,73). Ekstrarenal 1- α -Hidroksilaz aktivitesi ise 25 (OH) vitamin D düzeylerine bağımlıdır (72). 25(OH) vitamin D eksikliği ekstrarenal 1- α -hidroksilaz aktivitelerini (substrat eksikliği) azaltır. Hakim hipotez; kronik vitamin D eksikliği, kronik doku ve serum 1-25-(OH)₂ D₃ eksikliğine yol açar. Bu da iskelet sistemi dışı hastalıklarda artışa neden olur. Bununla birlikte ekstrarenal 1- α -hidroksilaz sistemik hormonlardan da etkilenmez. Sistemik feedback mekanizmalarının olmamasının nedeni 25 (OH) D nin kısmi eksikliğinde bile iskelet dışı etkilerinin kompanse edilmesi gerekliliğidir.(Şekil 1)



Şekil 1. Renal ve Ekstrenal D vitamini üretimi, Düşük 25 (OH) D vitamini eksikliğinin sonuçları. RAS (Renin Anjiotensin Sistemi) 68

2.2 Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörler

Etnik köken: Yüksek melanin düzeyleri 25 (OH) D vitamin sentezini azaltır, bu nedenle Afrikan Amerikalılarda Vit-D eksikliği riski artmıştır.

Vücut kitle indeksi: Obesite düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkilidir.

Coğrafik ve mevsimsel faktörler: 37° kuzeyin üzerinde ve ya 35° güneyin aşağısında yaşayan bireylerde, kış süresince azalmış UVB alanlarda 25 (OH) D vitamin eksikliği için risk artar. 25 (OH) D vitamin düzeyleri genellikle yazın ileri dönemlerinde ve sonbaharın başında yüksek düzeydedir.

Yaş: İleri yaşlarda ciltte 25 (OH) D vitamin sentezi azalır. Bunun nedeni 7-Dehidrokolesterol içeriğinin azalmasıdır.

Kullanılan çeşitli ilaçlardan: Tiazid diüretikler D vitamini düzeyini artırırken, antikonvülzanlar, kortikosteroidler, simetidin, anti tbc ajanlar, teofilin ve orlistat D vitamini düzeylerini azaltır (74).

2.3.Vitamin D Durumunun Belirlenmesi

Total 25(OH)D vitamin'nin dolaşımdaki düzeyleri vitamin D durumunu göstermektedir. Dolaşımdaki total 25 OH vitamin D; 25 (OH) D₂ ve 25 (OH) D₃'ü içerir. Bunlar 1,25 (OH)₂ D₂ ve 1,25 (OH)₂ D₃ gibi aktif metabolitlerin direk prekürsörleridir (63).

Serum kalsitriol düzeyleri; vitamin D durumunu göstermede kullanışlı değildir. Çünkü serum da 25(OH)D vitamininden 1000 kez daha konsantre halde bulunur.Serum kalsiyum, fosfat ve PTH düzeylerinden etkilenir. Bununla birlikte kalsitriol, 25(OH)D vitamini düzeyleri düşük olmasına rağmen normal sınırlarda olabilir veya sentezi hiperparatiroidi nedeniyle artmış olabilir (75).

D vitamininin yeterli olduğunu söyleyebilmek için mineral hemeostazı kadar minimum serum 25(OH)D düzeylerinde 1,25 (OH)₂ D' nin normal olması sekonder hiperparatiroidizmin olmaması, optimize intestinal kalsiyum absorpsiyonu varlığı ve kemik anormalliklerinin olmaması gereklidir. Bu kriterlere istinaden birçok uzman vitamin D yetersizliğini 25(OH)D düzeylerinin en az 20-30ng/ml (50-75nmol/L) arasında olması, vitamin D yetersizliğini 25(OH)D düzeyinin 20ng/ml (50nmol/L)' den daha düşük olması, ciddi eksikliğini ise 10ng/ml(25nmol/L)'nin altında olması şeklinde tarif etmişlerdir (63,76-78).

Uzun süre ciddi vitamin D eksikliği hemen daima osteomalazi gelişimi ile bağlantılıdır. Orta düzeyde vitamin D eksikliği (10-20ng/ml(25-50nmol/L) arası) bazı otörler tarafından yetersizliği gibi tanımlanmıştır (75,79,80,81). Ancak 25(OH)D düzeyinin kemik sağlığı için en az 20ng/ml(50nmol/L) olması gerektiğine herkes katılmıştır (80). Bununla birlikte başka otörler serum 25 (OH) D düzeylerinin 30ng/ml(75nmol/L) veya daha üzerinde olması sağlandığında yalnızca mineral hemeostazı ve iskelet sistemi için değil, iskelet sistemi dışındaki diğer etkilerinin de daha iyi olduğunu kanıtladılar (63,76-78). Bununla birlikte serum düzeyleri 50-75nmol/ml arasında olan histolojik ve histomorfometrik kemik bilgilerini içeren yöntemlerle incelenen bazı olguların, vitamin D eksikliği bulgularını taşıdıklarına yönelik kanıtlar bulunmuştur. Buna istinaden kemik metabolizması için, vitamin 25(OH) D'nin 50- 75nmol/ml serum düzeylerininin bile hala optimal olmadığı düşünülmektedir (82).

Önveriler 25(OH) Vitamin D düzeyinin 75 nmol/L'den daha yüksek düzeylerinin iskelet dışı etkileri ve vitamin D ilişkili hastalıklardan korunmak için gerekli olduğunu göstermiştir (83,84).

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, osteomalazinin 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 (2-4).

2.4. 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, rezidüel renal kitlenin azalması ayrıca, hiperfosfatemi, metabolik asidoz ve üremik toksinlerin 1- α hidroksilaz aktivitesini baskılaması olduğu düşünülmektedir (44). Hemodiyaliz hastalarında orta düzeyde plazma 25(OH)D₃'te azalmanın sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (45).

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 düzeyleri anlamlı şekilde yükselmiş, fosfor , Ca-P çarpımı ve PTH değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (46).

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 (47).

KBY'de böbrekteki 1- α 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 (48).

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 (45). 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 (49).

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 (50).

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 (51). Shah ve ark.'larının yaptığı D vitamini eksikliği ve 4 hafta haftalık ergokalsiferol tedavisine yanıt ile ilgili pilot çalışmada kas güçsüzlüğünde azalma olduğunu buldular (52).

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 (53).

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 öğelerindendir. 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 (54).

2.5.D vitamini eksikliği ve kronik yorgunluk sendromu arasındaki ilişki

Sadece tiroid hastalıkları, demir ve B12 Vitamini eksikliği gibi yaygın hastalıkların kronik yorgunluk haline yol açmamaktadır. D vitamini eksikliği de yorgunluk ve fonksiyonel rahatsızlıklar gibi spesifik olmayan semptomlara sebep olmaktadır (8). Bu semptomlara D vitamini eksikliğinin yanısıra enfeksiyonlar, alerji ve yaygın intoleranlar, ağrılar, uyku

bozukluğu, duygudurum ve kişilik değişiklikleri gibi rahatsızlıklar da kronik yorgunluk sendromuna yol açmaktadır (8,85).

Kronik yorgunluk sendromu ve Vitamin D yetersizliği semptomları arasındaki dikkat çekici benzerlik Dr. Med. Anna Dorothea Hoeck'ı kronik yorgunluk sendromu hastalarını kolekalsiferol ile tedavi etmeye yönlendirmiştir. Kronik yorgunluk hastaları kısa sürede tedaviye cevap vermişler (85).

10ng/ml(25 nmol/L) seviyesinin altındaki Vitamin D yetersizliği ciddi yorgunluk ve kişilik değişimlerine, depresyon benzeri belirtilere, kronik uyku sorunlarına, çoklu intoleransa, bağırsağın düzgün çalışmamasına ve uzun sürede multi-sistem semptomlara ve çoklu sistem hastalıklarına yol açar (8,85).

Özellikle, bağışıklık sistemi D vitamini tedavisinden fayda görmektedir (96-104). Vitamin D bağışıklık sisteminin temel tepkisini güçlendirmektedir (96-101). Fakat bağışıklık sekonder immun cevabı düzenler, modifiye eder ve hafifletir (96,100-103) ve hücrelerdeki önemli bir proinflamatuvar haberleşme kontağı olan NF-kappa-B(NF-κB) yi önler (104) ve böylece çoklu mekanizma ile kronik iltihaplanma ve otoimmunitiyi engeller (96-104). Aynı zamanda, immün düzenleyici hücreler hakkındaki son zamanlarda yapılan yeni araştırmalar kronik yorgunluk ve kronik inflamasyon arasındaki bağlantıyı daha açık bir biçimde aydınlatmaktadır (105). Bu durum D vitamini hakkında daha önce yapılan araştırmaların sonuçlarıyla çok iyi uyumaktadır (96).

2.6.Kronik yorgunluk sendromu, bir vitamin D direnç durumu mu?

Genel sağlık için yeterli vitamin D ve kalsiyum depolarının hayati bir öneme sahip olduğundan (88-95), kronik yorgunluk sendromu (CFS) immun bozukluk ve yüksek derecede eşlik eden diğer bozukluklar nedeniyle, literatürde yeterince tartışılmamasına rağmen (86), eksikliği ciddi bir sağlık sorunu olan kronik yorgunluk sendromuna odaklanılmalıdır (91). Kronik hastalık durumunda, vitamin D seviyesi'nin ömür boyu mevsimsel yeterliliği, kalsiyum emilimini artıracaktır (91,92); kalsiyum telafisi vücudun mevcut kalsiyum açığını yeniden depolayacaktır (87,88,91,92); böylece, yüksek vitamin D eksikliğini ve direncini azaltacaktır (88,108,109).

Hem kalsiyum eksikliğinin (106) hem de yüksek oksidatif stresin (107), enzimatik ve diğer biyolojik fonksiyonlarla protein yapımında önemli değişikliklere yol açtığı

unutulmamalıdır. Her iki durumda kronik yorgunluk sendromu hastalarında gözlemlenen vitamin D direncine ciddi anlamda katkı sunabilir.

Bu karşı duruşun üstesinden gelebilmek için, devam dozları yeterince yüksek olmalı. 25(OH)D₃ değerleri 40ng/ml (100nmol/L) den yüksek olmalıdır (93,108). Ergokalsiferol daha az etkili olduğundan (fakat yine de 25(OH)D₃ değerlerini yükseltir), eğer bulunabilirse, kolekalsiferol tercih edilen bileşimdir (89). En azında 2.000IE (50mcg) kolekalsiferol olmalı fakat günlük sıklıkla 10.000IE(250mcg) seviyesindeki dozlar gereklidir (108,109). Kalsiyum miktarı, 300-600 mg tekli dozlarında günde 3-4 kez verilmek suretiyle en az 1200 mg olmalıdır (87,88). Ciddi rahatsızlıklarda ihtiyaç duyulan kalsiyum günlük 2400 mg ye kadar çıktığı belirtilmektedir (87,88,90,109).

Son olarak ama en önemlisi, kolesterolün kimyasal bir türevi olan kolekalsiferol önemli bir antitoksidandır (110) ve redoks dengesini yeniden sağlayabilir (106). Bu iki özelliğiyle kolekalsiferol kronik yorgunluk sendromun'da fazladan yararlı olduğu kabul edilmektedir.

Özetle;hekimler tarafından kronik yorgunluğun birincil bir zihin hastalığı olmadığını fark edilmelidir. Vitamin D eksikliği ya da yetersizliği en sık nedendir. Eğer tedavi edilmezse, kalsiyum eksikliği ve vitamin D direnci muhtemelen diğer yetersizliklere bağlı olarak, kronik yorgunluk sendromu gelişecek ve daha sonra birçok hastalık takip edilecektir. Kronik yorgunluk sendromunda vitamin D direnci daha yüksek dozda vitamin D ve kalsiyum ile tedavi edilmeli ve osteoporotik profilaksi uygulanmalıdır.

Yüksek kaliteli klinik çalışmaları, kronik yorgunluk sendromunda hangi doz kalsiyum ve vitamin D'nin optimal ve uygun olduğunun genel bir bakışını elde etmede ve tedavi prensiplerini açığa çıkarmada yardımcı olabilir. Muhtemelen, kronik yorgunluk sendromunun ciddi vakalarında ilaç ile birlikte mikrobesein tedavileri de gerekli olabilir.

2.7. Vitamin D ve Bağışıklık Sistemi

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. Yüksek doz D vitamini alımının özellikle tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmun hastalıkların riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (111-114).

İlk kez 30 yıl önce aktif kalsitriol için reseptörlerin çeşitli neoplastik hücre şeritlerinde buldukları fark edildi (115). Kalsitriolün VDR reseptörüne tutunması ile immün sistem hücrelerinde VDR nin keşfi ve aktive dendiritik hücrelerde (DCS) vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immünitelerde regülatuvar rol oynadığı iddasını gündeme getirmiştir (116).

3.SİTOKİNLER

3.1.Nükleer faktör kappa b (NF-κB)

NF κB, Ranjan Sen ve David Baltimore tarafından 1986'da B lenfositlerin nükleuslarında immünglobulin kappa hafif zinciri geninde enhancer bölgesine bağlanan bir faktör olarak tanımlanmıştır (5). NF-κB, tüm hücrelerde sitoplazmada sessiz halde bulunup nükleusa sadece aktive olduğunda geçen ve burada immün sistem, büyüme ve inflamasyonu denetleyen 200'ün üzerinde geni düzenlemektedir (117).

NF-κB, Rel domaini içeren proteinlerden oluşan bir protein ailesidir.Bu domainler, Rel A (p65), Rel B, c-Rel, p50 (NF-κB1) ve p52'dir (NF-κB2). NF-κB hematopoietik veya solid çoğu tümör hücresi gelişiminde aktif rol oynamaktadır (118). NF-κB normal hücrelerde nadiren aktiftir. Proliferatif fazdayken normal T hücreleri, B hücreleri, timositler, monositler ve astrositlerde aktif NF-κB bulunur. NF-κB'yi inaktif halde sitoplazmada tutan anchorin domaini içeren proteinler gösterilmiştir; bunlar IκB alfa, IκBbeta, IκBgamma, IκBepsilon, bcl-3, p105 ve p100'dür (6).

Tümörlerde NF-κB'nin baskılanmasının proliferasyonu inhibe ettiği, hücre siklusunu durdurduğu ve apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca NF-κB inhibisyonunun tümör hücrelerini kemoterapiye duyarlı hale getirdiği belirtilmektedir (119, 120).

Öte yandan, NF-κB immün sistemin normal çalışması için de gereklidir (121). Sonuç olarak, onkogenler, viral proteinler, karsinojenler, tümör promoterları ve inflamatuvar uyaranlar NF-κB'yi aktive etmekte, aktive NF-κB de hematopoez, transformasyon, apoptozis, proliferasyon, immünite, invazyon, anjiogenez ve metastaz ile ilgili genleri kontrol altında tutmaktadır.

3.2.İnterlökin-1 ve İnterlökin-1β (IL-1,IL-1β)

İnterlökin-1 (IL-1) hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. IL-1'in ana kaynağı monosit-makrofaj sistemidir. Ayrıca fibroblast, sinovyal hücreler ve kondrosit gibi konnektif doku hücrelerinden de salınır (122).

IL-1 sitokin ailesi, IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) sitokinlerinden oluşur (123). IL-1 α ve IL-1 β agonist aktiviteye sahiptirler. Ancak IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve proinflamatuvar özellikleri daha güçlüdür. IL-1 β inaktif prekürsör formda üretilmektedir. IL-1 β 'nın inaktif prekürsör formu serin proteaz ailesinden IL-1 konvertaz enzimi tarafından aktive edilmektedir (122,124).

IL-1, doğal inhibitörü olan tek sitokindir. Mononükleer fagositlerden salınan bu inhibitör, IL-1'e yapısal olarak benzer ve IL-1 reseptörüne bağlanmak için IL-1 ile yarışır. IL-1'in kompetitif inhibitörü olan bu moleküle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) adı verilir (123). IL-1Ra ise, IL-1 molekülüyle fizyolojik olarak antagonist aktiviteye sahiptir. IL-1Ra ve IL-1 seviyeleri bölgesel olarak dokuda IL-1'e ait fizyolojik ve patofizyolojik dengeyi etkiler (125). IL-1Ra'nin çok çeşitli inflamasyon, infeksiyon ve cerrahi sonrası durumda karaciğerden sentezi sayesinde dolaşımda arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar olayların olduğu yerlerde, IL-1 ve IL-1Ra düzeyleri arasındaki denge inflamatuvar yanıtın şeklini belirler (126).

IL-1Ra'nin reseptör üzerindeki etkisinden dolayı ancak 100 katı ve daha fazla oranda IL-1Ra, IL-1'in hedef hücreler üzerindeki etkilerini baskılamaya yetmektedir. Bu nedenle IL-1Ra'nın dokudaki IL-1 etkilerini baskılayabilmesi için aşırı oranda sentezlenmesi ve salınması gerekmektedir (122).

3.3.Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α)

TNF- α kaşektin olarak da bilinen proinflamatuvar potent bir sitokin olup monosit ve nötrofiller için kemotaktik bir ajandır. IL-1'le etkileri benzerdir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki ayrı formu vardır. TNF- α , esas olarak aktif makrofajlardan, IL-1'in uyarılarına benzer uyarıların etkisi ile salgılır. TNF- β ise aktif T lenfositlerce yapılır ve lenfotoksin adını alır. TNF- α kaşeksi, endotoksik şok, inflamasyon, dokunun yeniden şekillenmesi, enfeksiyon, immünite ve sitotoksisite ilişkili fizyopatolojik durumlarda önemli rol oynar (123).

3.4.İnterlökin 4 (IL-4)

IL-4, aktif CD4+ T lenfositler (özellikle Th2) ve mast hücreleri tarafından sentezlenir (128, 131, 133, 134). Esas fizyolojik etkisi allerjik olayları düzenlemektir. IgE antikörlerinin üretimi için temel belirleyicidir. B lenfositlerin proliferasyon, aktivasyon ve diferansiyasyonunu artırır. Aktive olmuş B lenfositlerin gelişmesini ve IgG1 ve IgE üretebilmelerini sağlar (127, 129, 134, 135). 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- α 'nın birçok makrofaj aktive edici etkisini bloke eder. Böylece hücrel bağışık yanıtı baskılar (128, 130, 134, 136).

3.5.İnterlökin-6 ve Soluble İnterlökin-6 Reseptörü (IL-6, sIL-6R)

IL-6, T hücreleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler ve diğer birçok hücre tarafından IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salınan multifonksiyonel bir sitokindir (123). IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etkilere sahiptir (123,138). IL-6 CRP'nin major indükleyicisidir. B lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını, immünoglobülin yapımını artırır. T lenfositlerin aktivasyonunda kostimülatör olarak etki eder, sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırır. Ayrıca IL-2 üretimini uyarır. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür (123).

IL-6'nın biyolojik aktivitesi iki membranlı glikoproteinden oluşan reseptör kompleksine bağlanmasıyla başlamaktadır (138,139). IL-6'nın gp130 ve IL-6R alfa adında iki reseptörü vardır. IL-6R, iki glikoprotein zincirinden oluşup birçok hedef hücrede bulunmaktadır (123). Soluble IL-6 reseptörü (sIL-6R) IL-6 agonisti gibi davranıp IL-6'ya bağlanarak etki ve potansiyelini arttırmakta ve sinyal iletimine yardımcı olmaktadır (138,139).

3.6.İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, inflamasyona katılan birçok hücre tarafından (kan monositleri, alveolar makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve epitelyal hücreler) üretilir. T lenfosit, bazofil, doğal öldürücü hücreler için de kemotaktik faktör rolü vardır (123). Nötrofiller üzerine birçok yoldan etki eder; serbest oksijen radikalleri üretimini ve nötrofil degranülasyonunu uyarır, nötrofil yüzeylerindeki integrinlerin ve kompleman reseptörünün ekspresyonunu artırır. IL-8 salınması için en önemli uyarıcılar IL-1 ve TNF' α dır (122).

3.7.İnterlökin 10 (IL-10)

CD4+ lenfositlerin Th2 alt grubu tarafından üretilen bir sitokindir. Ayrıca bazı aktive B lenfositleri, bazı Th1 lenfositleri ve aktive makrofajlar tarafından da üretilir

(128,129,132,137). IL-10'un inflamasyonda major down regülatör etkisi vardır. Konağın bağışık cevabının inhibitörüdür. Makrofajların sitokin (örn: TNF, IL-1) üretimini ve aktiflesmesini engeller (128,130,133). Th1 lenfositlerinin salgıladığı sitokinlerin üretimini azaltır. Makrofajların T lenfosit aktivasyonundaki işlevlerini engeller. Bu ikinci etkiyi, clas II MHC moleküllerinin ve bazı ko-stimulatörlerin ekspresyonunu azaltarak yapar. Bu etkilerin sonucunda T lenfosit aracılığı ile gelişen bağışık yanıt inhibe edilir (132,133,137).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmamızda periton ve hemodiyaliz hastalarında 25 (OH) D vitamin düzeyinin NF-κB ve kronik yorgunluk hali üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik. Çalışmamız prospektif olarak planlanmıştır. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Periton Diyalizi ve Hemodializ ünitelerinde düzenli olarak takip ve tedavi edilen 58 hasta (Sürekli ayaktan periton diyalizine devam eden 29 hasta [16 erkek, 13 kadın], hemodiyalize devam eden 29 hasta [15 erkek,14 kadın]) ve sağlıklı 20 erişkin [10 erkek,10 kadın] çalışmaya dahil edildi. Diyaliz hastalarından klinik olarak enfeksiyon bulguları olanlar (hepatit B, hepatit C), aktif immünolojik hastalığı olanlar, immunsupresif veya immunomodulator, antiinflamatuvar ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan tüm olgular çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onay formu alındı.

3.2 Verilerin Toplanması

Demografik veriler başlığı altında hastaların yaş, cinsiyet, kronik böbrek hastalığı süresi (tanı anından çalışmanın yapıldığı güne kadar geçen zaman), diyaliz türü, aktif D vitamini kullanma durumu incelendi.

Ayaktan hemodiyaliz hastaları haftada 3 gün 4 saat, 1.6-1.8 m² lik yüzey alanına sahip polisulfan membran dializatörlerden (Polysulfon UF 4.0; Hemoflow F5, Fresenius, Germany) laktat ihtiva eden çözeltilerle hemodiyaliz yapılmaktaydılar.

SAPD hastaları günde dört kez %1.36 ve gerektiğinde %3.86 glukoz içeren veya (Maltoz içeren) İcodektrin içeren periton dializ solusyonlarını kullanarak diyaliz yapmaktaydılar.

Bütün hastalardan vitamin D düzeylerini (serum 25(OH)D), spesifik plazma sitokin konsantrasyonlarını (NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL- 4, IL-6, sIL-6R,IL-8, IL- 10) ve serum

düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, albumin, iPTH, kreatinin, tam kan sayımını ölçmek için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri hemodiyaliz hastalarında diyaliz öncesi alındı. Kan örnekleri NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL- 4, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL- 10 ve 25(OH)D vitamin ölçümü için hızlıca santrifüj edildi ve örnekler diğer ölçümler analiz edilene kadar -20C’de depolandı. Hemogram, biyokimyasal parametreler ve PTH değerleri aynı günün içinde çalışıldı.

3.3 Anket Uygulaması

KBH’nın ve D vitamin eksikliğinin yaşam kalitesi ve yorgunluk hali üzerine etkisini değerlendirmek için diyalize giren hastalara Kısa form (Short Form 36:SF-36) anketi uygulandı.

3.3.1 Kısa-Form 36 (Short Form –SF 36)

Ware tarafından 1987 yılında geliştirilen ölçek, klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel popülasyon incelemelerinde kullanılmak üzere düzenlenmiş bir bireysel değerlendirme ölçeğidir (140-142). 1992 yılında Rand Cooperation tarafından geliştirilip kullanıma sunulmuştur. SF-36 birçok dillere çevrilmiştir (143). Güvenilirliği ve geçerliliği Türk Toplumunu için 1996 yılında Pınar R. tarafından kanıtlanmış bir ölçektir. Son dört haftayı değerlendiren sekiz alt boyut ve 36 farklı maddeden oluşmaktadır (143,144). Fiziksel işlevler, fiziksel sorunlara bağlı kısıtlılıklar, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık/bitkinlik, sosyal işlevler, mental sağlık ve duygusal sorunlara bağlı kısıtlılıklar (145,146) Tablo 8’ de SF- 36 ölçeğinin maddeleri verilmiştir.

Tablo 8.Kısa form (Short form-SF)36

Ölçek Maddeleri	Madde sayısı	Soru numaraları
Madde 1. Fiziksel sağlık	10	3,4,5,6,7,8,9,10,11,12
Madde 2. Fiziksel sorunlara bağlı kısıtlılıklar	4	13,14,15,16
Madde 3. Bedensel ağrı	2	21,22
Madde 4. Genel sağlık	5	1,33,34,35,36
Madde 5. Canlılık/bitkinlik	4	23,27,29,31
Madde 6. Sosyal sağlık	2	20,32
Madde 7. Mental sağlık	5	24,25,26,28,30
Madde 8. Duygusal sorunlara bağlı kısıtlılıklar	3	17,18,19

SF 36 ölçeği ‘0’ dan ‘100’ e kadar puanlandırılmıştır. Ölçekten alınan yüksek puanlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu ifade etmektedir (147-149)

3.4 Anket Skorlaması

3.4.1.SF-36 alt ölçek skorlaması

Her bir alt ölçeğe ait belirlenmiş soruların (Tablo 9) puanları skorlama anahtarında anlatıldığı gibi (Tablo 10) toplanarak ortalaması alınır. Ham skala puanı hesaplaması aşağıda anlatıldığı gibi yapılarak 0-100 arası bir değer elde edilir. Pozitif puanlamaya sahip SF-36 her sağlık alanının puanı yükseldikçe; sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artacak şekilde puanlanmıştır. Örneğin, ağrı skalasındaki yüksek puan, azalmış ağrı durumunu gösterecektir. Ölçek ile sekiz sağlık kavramı ayrı ayrı değerlendirilebildiği gibi, yaşam kalitesi fiziksel ve mental boyut olmak üzere iki ana boyutta da değerlendirilebilir. Genel sağlık algısı alt ölçeğini değerlendiren sorular son bir yılı sorgulayacak şekilde düzenlenmiştir. Ana boyut puanlarının hesaplanmasında her bir ana boyutun altında bulunan alt boyut puanları toplanıp boyut sayısına bölünerek puan hesaplanır. Örneğin fiziksel boyut puanı hesaplanırken; fiziksel fonksiyon, rol kısıtlaması- fiziksel, bedensel ağrı, enerji/canlılık ve genel sağlık anlayışı puanları toplanır ve 5 'e bölünür.

1. Fiziksel Boyut: Fiziksel Fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, bedensel ağrı, enerji / canlılık, genel sağlık algısı

2. Mental Boyut: Sosyal Fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması, mental sağlık, enerji/ canlılık, genel sağlık algısı

Tablo 9: SF-36 'da alt ölçeklerin hesaplanması için ortalamaya alınan sorular

Alt ölçek	Soru sayısı	Ortalamaya katılacak sorular
Fiziksel Fonksiyon	10	3,4,5,6,7,8,9,10,11,12
Rol Kısıtlanması- Fiziksel	4	13,14,15,16
Rol Kısıtlanması- Emosyonel	3	17,18,19
Sosyal Fonksiyon	2	20,32
Bedensel Ağrı	2	21,22
Mental Sağlık	5	24,25,26,28,30
Enerji / Canlılık	4	23,27,29,31
Genel Sağlık Algısı	6	1,2,33,34,35,36

3.4.1.1 SF-36 ham skala puanının hesaplanması:

Tablo 9 ve 10 kullanılarak her bir alt ölçek için alt ölçeklere ait soru puanları toplanarak ham puan elde edilir. SF-36'nın kılavuzunda her bir alt ölçek için en düşük ve olası puanlar gösterilmiştir (Tablo 11). Dönüştürülmüş puan= ham puan- en düşük olası puan/olası puan x 100 formülü kullanılarak her bir alt ölçek için 0- 100 arası dönüştürülmüş bir puan elde edilir ve analizlerde kullanılır.

Tablo 11: Dönüştürülmüş puanın hesaplanmasında kullanılan puan tablosu

Alt ölçek	En düşük olası puan	Olası puan
Fiziksel fonksiyon	10	20
Fiziksel rol kısıtlaması	4	4
Emosyonel rol kısıtlaması	3	3
Sosyal fonksiyon	2	8
Bedensel ağrı	2	10
Mental sağlık	5	25
Enerji/canlılık	4	20
Genel sağlık algısı	5	20

Tablo 10 : SF-36 Skorlama Anahtarı

Soru numarası	Orijinal cevap numarası	Kaydedilen değer
1,2,20,22	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	1	1
	2	2
	3	3
13,14,15,16,17,18,19	1	0
	2	1
21,23,26,27,30	1	6
	2	5
	3	4
	4	3
	5	2
	6	1
24,25,28,29,31	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
	6	6
32,33,34,35,36	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5

3.5 Teknik Bilgiler

25-OH vitamin D 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 (Heppenheim, Germany) cihazında çalışıldı.

TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ölçümü elisa yöntemi ile DIAsource (DIAsource ImmunoAssays S.A.-Rue de Bosquet, 2-B-1348 Louvain-la-Neuve,Belgium) marka kit ile çalışıldı.

IL- 4, sIL-6R ölçümü elisa yöntemi ile Sunred marka kit ile çalışıldı. (Sunred Biological Technology, No 128 Lane 628, Bufen Gyuan Road, Baoshan District , Shonghai, PRC)

NF- κ B, elisa yöntemi ile USCN marka kit ile çalışıldı. (Usnc Life Science Inc., Export Processing Zone Building F, Wuhan,Hubei 430056, PRC)

İntakt PTH Siemens marka Immulife 2000 model cihaz ile çalışıldı (Siemens Medikal Solutions Diagnostics,5210 Pacific Councourse Drive Los Angelaes, CA 90045-6900, USA). Kalsiyum, fosfor, albumin, kreatinin Abott marka Architect c 16000 model cihaz ile çalışıldı.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

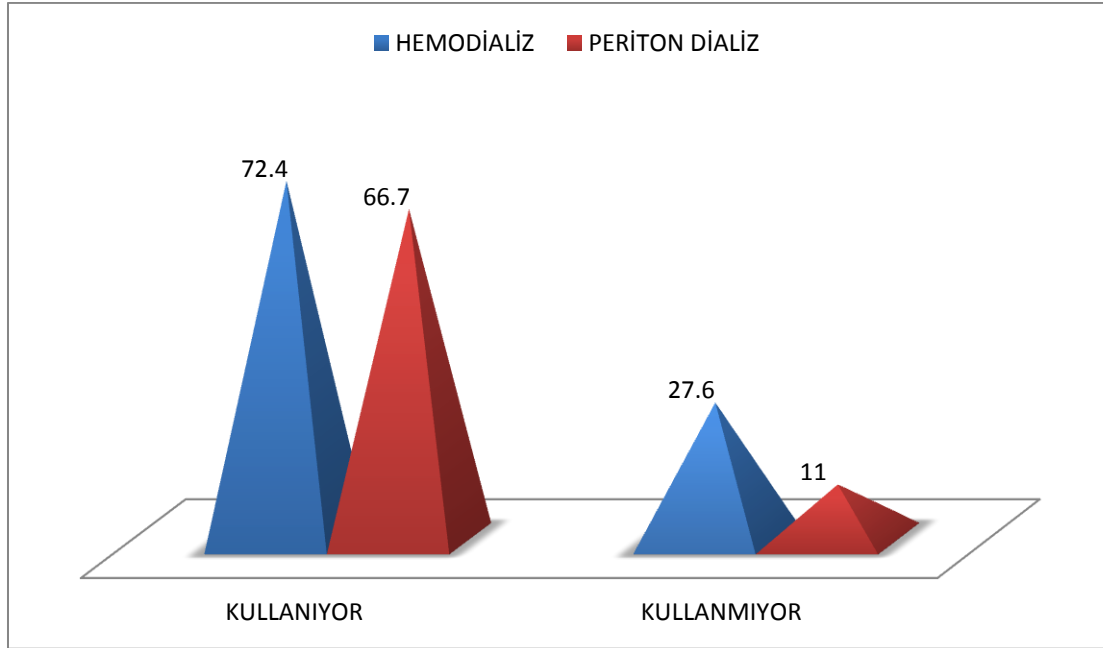
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastaları ve kontrol hastaları arasındaki farklılıklar Kruskal-wallis H ve Mann-Whitney veya One way ANOVA testlerinden hangisi uygunsa o test kullanılarak test edilmiştir.Pearson veya Spearman korelasyon katsayılarıkullanılarak korelasyon gerçekleştirilmiştir.Tüm olasılık değerleri 2-yönlü olarak rapor edilmiştir ve p değeri <0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorilendirilmiş veriler yüzdeler olarak ifade edildi ve X^2 analizi ya da Wilcoxon testinin kullanımı ile karşılaştırıldı.Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.BULGULAR

Hemodiyaliz hastalarında yaş ortalaması $53,6\pm 12,5$ yıl, periton diyaliz hastalarında yaş ortalaması $50,6\pm 13,1$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $47,2\pm 11,0$ yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hemodiyaliz hastalarının %51,7 (15 hasta), periton diyalizi hastalarının %55,2 si (16 hasta), sağlıklı kontrol grubunun %50 (10) erkek idi. Cinsiyet açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,934$). Hastaların diyaliz sürelerine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p:0,434$).

Şekil 2:Aktif D vitamini kullanımı (%)



Aktif D vitamini kullanımı açısından hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında fark saptanmadı (p: 0.773).

Tablo 12:Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

	Periton diyalizi	Hemodiyaliz	p
	N:29	N:29	
Hgb (g/dL)	11,2±1,8	10,6±1,7	0.308
Kreatinin (mg/dL)	9,6±3,1	8,4±2,4	0.120
Albümin (gr/dL)	2,9±0,4	3,1±0,4	0.072
Kalsiyum (mg/dL)	9,2±0,1	8,5±0,7	0.005
Fosfor (mg/dL)	4,8±1,6	4,9±1,5	0.630
PTH (pg/mL)	353,4±251,7	530,7±503,5	0.253

Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının hemoglobin, serum kreatinin, albumin, fosfor ve parathormon düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Serum kalsiyum düzeyi periton diyaliz hastalarında istatistiksel olarak daha yüksek bulundu(p:0,005).

Tablo 13:Hemodiyaliz, periton diyalizi hastaların ve sağlıklı kontrollerin sitokin ve D vitamini değerlerinin karşılaştırması

	Periton diyalizi 29 hasta	Hemodiyaliz 29 hasta	Kontrol grubu 20	p
Cinsiyet (erkek)	%55,2 (16)	%51,7 (15)	%50(10)	0,932
Yaş (yıl)	50,6±13,1	53-6±12,5	47,2±11,0	0,245
NF-κB (ng/mL)	0,4±0,2	0,4±0,3	0,4±0,2	0.870
sIL6r (ng/mL)	52,3±43,9	61,4±54,7	29,5±35,3	0.007 ^{b,c}
IL4(pg/mL)	646,0±501,1	726,9±526,3	382,0±424,2	0.004 ^{b,c}
IL8 (pg/mL)	42,0±39,2	64,5±33,4	83,8±80,5	0.001 ^{a,b}
TNFalfa (pg/mL)	18,6±7,7	22,1±29,2	3,1±2,8	0.000 ^{b,c}
IL1beta (pg/mL)	249,3±64,9	281,2±56,1	381,6±111,3	0.000 ^{a,b,c}
IL6 (pg/mL)	14,6±6,3	44,0±115,1	9,2±7.8	0.002 ^{b,c}
IL10 (pg/mL)	7,2±9,3	4,8±3,0	9,8±13,1	0.085
25 (OH)D (ng/mL)	15,8±12,1	9,6±5,9	7,4±4.5	0.002 ^{a,c}

a: PD-HD, b:PD-kontrol grubu, c:HD-kontrol grubu karşılaştırması

Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında IL-1β ve IL-8 kontrol grubuna göre düşük olup diğer proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, sIL-6R, TNF-α kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0.007, p:0.000, p:0.002 sırası ile). Antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 da kontrol grubunda, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarına göre yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.085). Hemodiyaliz, periton diyaliz hastalarının ve kontrol grubunun NF-κB değerlerinin karşılaştırmasında ise herhangi bir fark görülmedi (Tablo 13).

Tablo 14: SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Alt Gruplarının Puanlarının Hesaplanması

	Periton Diyalizi 29 hasta	Hemodiyaliz 29 hasta	p
Fiziksel Fonksiyon	51,5±29,8	33,6±30,2	0.027
Fiziksel Kısıtlama	37,9±49,3	5,7±21,5	0.006
Bedensel Ağrı	54,8±29,4	44,2±28,7	0.165
Genel Sağlık	66,3±12,4	60,3±13,6	0.158
Canlılık/Bitkinlik	42,0±23,9	32,8±18,9	0.144
Sosyal Sağlık	61,1±33,9	48,5±41,1	0.196
Mental Sağlık	68,2±17,9	62,1±21,5	0.327
Duygusal Kısıtlılık	25,2±43,3	14,1±32,8	0.400
Fiziksel Boyut	11,9±2,7	10,0±3,1	0.018
Mental Boyut	12,1±2,3	10,9±2,1	0.090

Periton diyalizine giren hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel kısıtlama, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık/bitkinlik, sosyal sağlık, mental sağlık ve duygusal kısıtlılık puanları hemodiyalize giren hastalara göre daha yüksekti. Fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı kısıtlılıklar ve fiziksel boyut periton diyaliz hastalarında, hemodiyaliz hastalarına göre yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 14)

Tablo 15. Periton diyaliz hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeylerinin ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının demografik, biyokimyasal parametrelerle ve sitokinlerle korelasyon sonuçları

Periton Diyaliz		25(OH)D	NF-κB	Canlılık/Bitkinlik puanı
Yaş	r	-0,096	0,08	-0.354
	p	0,619	0,682	0.060
Diyaliz süresi	r	-0,102	-0,05	-0.281
	p	0,598	0,797	0.140

25(OH)D	r	1	-0,321	-0,152
	p	,	0,09	0.431
NF-κB	r	-0,321	1	-0.190
	p	0,09	,	0.324
Hgb	r	0,02	0,205	0.015
	p	0,918	0,287	0.937
Kreatinin	r	-0,047	-0,204	0,089
	p	0,809	0,288	0,652
Albümin	r	0,34	0,163	0.067
	p	0,071	0,398	0.732
Kalsiyum	r	0,162	0,272	-0.163
	p	0,4	0,154	0.398
Fosfor	r	0,094	-0,155	-0.391
	p	0,626	0,421	0.036
PTH	r	-0,154	0,007	0.137
	p	0,424	0,97	0.477
sIL6r	r	-0,197	0,169	-0.057
	p	0,305	0,382	0.768
IL-4	r	-0,057	0,136	0.035
	p	0,768	0,48	0.857
IL-8	r	0,035	-0,141	-0.058
	p	0,858	0,465	0.765
TNF-alfa	r	-0,074	-0,366	0.118
	p	0,704	0,051	0.541
IL-1beta	r	-0,224	0,307	0.084
	p	0,242	0,105	0.663
IL-6	r	0,08	-0,262	0.315
	p	0,68	0,17	0.096
IL-10	r	0,017	-0,174	-0.093
	p	0,932	0,366	0.632

Periton diyaliz hastalarında D vitamini, NF-κB ve canlılık/bitkinlik düzeylerinin yaş, diyaliz süresi, hemogloblin, kreatinin, kalsiyum, fosfor, PTH ve sitokinlerle (IL-1beta, IL-4, IL-6, sIL6r, IL-8,IL-10 ve TNF-alfa) korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Tablo 16. Hemodiyaliz hastalarında serum 25(OH)D vitamini, NF-κB düzeyleri ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının demografik, biyokimyasal parametrelerle ve sitokinlerle korelasyon sonuçları

Hemodiyaliz		25(OH)D	NF-κB	Canlılık/Bitkinlik
Yaş	r	-0,473	-0,132	-0.226
	p	0,01	0,494	0.266
Diyaliz süresi	r	-0,033	-0,11	0.025
	p	0,866	0,572	0.904
25(OH)D	r	1	0,319	0.138
	p	,	0,091	0.502
NF-κB	r	0,319	1	0.287
	p	0,091	,	0.155
Hgb	r	0,361	0,044	0.023
	p	0,055	0,822	0.910
Kreatinin	r	0,443	0,171	0,035
	p	0,016	0,375	0,386
Albümin	r	0,153	-0,344	0.251
	p	0,428	0,068	0.215
Kalsiyum	r	0,209	0,032	0.460
	p	0,277	0,869	0.018
Fosfor	r	-0,044	0,161	0.139
	p	0,822	0,405	0.497
PTH	r	-0,165	0,013	-0.186
	p	0,392	0,948	0.363
sIL6r	r	0,036	-0,061	0.011
	p	0,855	0,753	0.959
IL4	r	0,233	0,028	0.191
	p	0,224	0,886	0.351
IL8	r	-0,386	0,071	-0.198
	p	0,038	0,713	0.331
TNF-alfa	r	-0,071	0,476	0.016
	p	0,716	0,009	0.940
IL1beta	r	-0,25	0,134	0.028
	p	0,191	0,489	0.892
IL6	r	-0,018	0,19	-0.117
	p	0,927	0,322	0.568
IL10	r	-0,425	0,07	0.088
	p	0,021	0,717	0.668

Hemodiyaliz hastalarında ise serum 25(OH)D düzeyleri, yaş ve proinflatuar sitokin olan IL-8 arasında istatistiksel olarak negatif korrelasyon görüldü. NF kappa ile TNF alfa arasında ise pozitif korrelasyon saptandı (p:0,009). (Tablo 16)

Tablo 17. Periton diyalizi hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeylerinin ve SF-36 canlılık/bitkinlik puanlarının SF-36 alt ölçekleri ile korelasyon sonuçları

Periton Diyaliz		25(OH)D	NF-κB	Canlılık/Bitkinlik
Fiziksel fonksiyon	r	-0,08	0,091	0.677
	p	0,679	0,638	0.000
Fiziksel kısıtlılık	r	0,004	0,077	.421
	p	0,983	0,693	0.023
Bedensel ağrı	r	0,11	-0,058	0.531
	p	0,571	0,766	0.003
Genel sağlık	r	0	0,13	0.070
	p	0,998	0,571	0.719
Canlılık/bitkinlik	r	-0,152	-0,19	1.000
	p	0,431	0,324	,
Sosyal sağlık	r	0,38	-0,016	0.510
	p	0,847	0,936	0.005
Mental sağlık	r	-0,066	0,22	0.407
	p	0,734	0,908	0.029
Duygusal kısıtlılık	r	-0,178	0,065	0.490
	p	0,356	0,739	0.007
Fiziksel boyut	r	-0,085	0,018	0.796
	p	0,661	0,928	0.000
Mental boyut	r	-0,111	-0,058	.785
	p	0,565	0,764	0.000

Periton diyalizi hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeyleri ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının SF-36 alt ölçekleri ile korelasyon sonuçlarında D vitamini ve NF-κB'nin ilgili parametrelerle ilişkisi görülmezken, canlılık/bitkinlik düzeyleri genel sağlık dışında diğer alt ölçeklerin hepsiyle istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 18. Hemodiyaliz hastalarında serum 25(OH)D, NF-κB düzeyleri ve SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının SF-36 alt ölçekleri ile korelasyon sonuçları

Hemodiyaliz		25(OH)D	NF-κB	Canlılık/Bitkinlik
Fiziksel fonksiyon	r	0,21	-0,021	0.596
	p	0,275	0,912	0.001
Fiziksel kısıtlılık	r	0,243	0,017	0.424
	p	0,232	0,934	0.031
Bedensel ağrı	r	0,95	0,224	0.596
	p	0,645	0,272	0.001
Genel sağlık	r	-0,071	0,049	0.055
	p	0,73	0,812	0.788
Canlılık/bitkinlik	r	0,138	0,287	1.000
	p	0,502	0,155	.
Sosyal sağlık	r	-0,336	0,103	0.365
	p	0,093	0,617	0.067
Mental sağlık	r	-0,1	0,406	.652
	p	0,627	0,04	0.000
Duygusal kısıtlılık	r	-0,183	0,053	0.053
	p	0,37	0,796	0.798
Fiziksel boyut	r	0,138	0,109	0.741
	p	0,493	0,589	0.000
Mental boyut	r	-0,056	0,325	0.796
	p	0,785	0,105	0.000

Hemodiyaliz hastalarında serum 25(OH)D ve NF-κB düzeyleri ile SF-36 alt ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarının mental boyut, fiziksel boyut, mental sağlık, bedensel ağrı ve fiziksel fonksiyon puanları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

6.TARTIŞMA-SONUÇ

Sitokinler, vücudun çeşitli iç ve dış uyarılara karşı inflamatuvar cevabının düzenlenmesinde önemli rol oynayan maddelerdir. Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler olmak üzere 2 grup sitokin vardır (151,152). Proinflamatuvar sitokinler çeşitli patojenlere karşı savunma başlatmak için gereklidir. Ancak bazı durumlarda, proinflamatuvar sitokinlerde aşırı uyarılma oluşur ve bu durum vücudun aleyhine olabilir (153). Antiinflamatuvar sitokinler ise inflamatuvar tepkiyi dengelemek için proinflamatuvar

sitokinlerinin üretimini baskılayarak inflamatuvar süreci azaltmaktadırlar (154). Başlıca proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-2 ve antiinflamatuvar sitokinler IL-1 receptör antagonist, IL-4, IL-10, and IL-13 dür (155).

Biz bu çalışmamızda hemodiyaliz, periton diyalizi hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda proinflamatuvar sitokinlerden serum IL-1 β , IL-6, sIL-6R, IL-8, TNF- α ve anti-inflamatuar sitokinlerden IL-4 ve IL-10 düzeylerini ölçtük. Serum IL-8 ve IL-1 β hariç diğer serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Tersine, antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 serum konsantrasyonu hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olarak saptandı. Bu sonuç diyaliz hastalarında proinflamatuvar durum lehine bir dengesizlik olduğunu göstermektedir. Yalnız hemodiyaliz hastalarında inflamatuvar durumu değerlendirdiğimizde, beş proinflamatuvar sitokin(IL-1 β , IL-6, sIL-6R, IL-8, TNF- α) düzeyleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü. Tersine, anti-inflamatuar sitokinlerin serum konsantrasyonu (IL-4 ve IL-10) karşılaştırıldığında, hemodiyaliz hastalarında, kontrol grubuna göre yüksek (IL-10) veya normalden biraz düşük (IL-4) bulundu.

Ayrı bir grup olarak bakıldığında periton diyalizi hastalarında inflamatuvar durum, hemodiyaliz hastalarında gözlemlenen ile benzer sonuçlar göstermektedir. Periton diyalizi hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, üç proinflamatuvar sitokin (IL-8 ve IL-1 β hariç) ve anti-inflamatuar sitokin IL 4'ün konsantrasyonu periton diyaliz hastalarında önemli ölçüde artmış saptandı, oysa, anti-inflamatuar sitokin IL 10 konsantrasyonu ise kontrol grup ile benzerdi. Proinflamatuvar bir duruma doğru açık bir dengesizlik vardı. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları arasında proinflamatuvar sitokin sIL-6R, TNF alfa, IL6 serum düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Serum IL-8 ve IL-1 β düzeyleri hemodiyaliz hastalarında periton diyalizi hastalarına göre daha yüksekti. Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında anti-inflamatuar sitokinler olan IL-4 ve IL-10 düzeyleri arasında farklılık yoktu. Sonuçlarımız hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında proinflamatuvar durum lehine bir dengesizlik olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız literatürde daha önce yayınlanan çalışmalara benzerdi.

Kronik inflamasyon, kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaygındır. Çeşitli çalışmalar, kronik inflamasyonun, diyaliz hastalarında morbidite ve mortaliteye yol açtığını göstermiştir (156). Gerçekten de, üremide böbrek fonksiyonlarının bozulması enfeksiyon ve çeşitli immun sistem anormalliklerine arttırmaktadır. Buna ek olarak tekrarlanan diyaliz

tedavisi, hastalarda lökosit aktivasyonuna ve dolayısıyla sitokin üretimine neden olmaktadır (157). İnflamatuar parametrelerin yüksek seviyeleri hemodiyaliz ya da periton diyaliz hastalarında bildirilmiştir (158,159). Tonbul et al yaptıkları çalışmada hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında CRP, fibrinojen düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı karşılaştırarak benzer sonuçlar bulmuşlardır (160).

NF-κB, immun sistemin ana düzenleyicisi olarak işlev gören bir transkripsiyon faktör ailesidir. NF-κB inflamasyon, proliferasyon ve fibrojeniz genlerini kapsayan böbrek hastalığında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (5). NF-κB, immün sistemi, iltihabi ve stres yanıtları ile bağlantılı olan gen transkripsiyonuna katılan, bir düzenleyici gibidir (6,7). Bizim çalışmamızda NF-κB, çalıştığımız beş proinflamatuvar sitokinden (IL-1β, IL-6, sIL-6R, IL-8, TNF-α) sadece TNF-α ile hemodiyaliz hastalarında pozitif korelasyon saptadık. Periton diyaliz hastalarında ise bir korelasyon saptayamadık.

Birçok son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastalarda yorgunluk semptomu sık bildirilmektedir. Aşırı yorgunluktan, yüksek canlılığa kadar kavramsallaştırılan yorgunluk (161), kronik diyaliz hastalarının 60%- 97% ini etkilediği bildirilmiştir (162,163). Sitokinlerin kanser hastalarında görülen yorgunlukta rol oynadıkları bildirilmektedir (164). Sitokinlerin SDBY görülen yorgunluk semptomundaki rolleri ise iyi bilinmemektedir. Biz periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında sitokinlerin yorgunluk ile ilişkisini inceledik. SF 36 canlılık ölçeği puanları yorgunluk sürekliliğini ölçmek içinde kullanılmaktadır (140-142).Yüksek puan daha fazla canlılık ve daha az yorgunluk yansıtmaktadır. Çalışmamızda diyaliz hastalarında ortalama SF 36 canlılık puanları (Periton hastalarında 42,0±23,9 ve hemodiyaliz hastalarında 32,8±18,9) olarak saptadık ve bu sonuçlar daha önce toplum temelli yapılan çalışmaların ortalama değerlerin oldukça altında (60.9±20.9) idi (165). Sonuçlarımız diyaliz hastalarında yorgunluk semptomlarının varlığını göstermektedir.

Kronik NF-κB aktivasyonun, kronik yorgunluk sendromunda rol oynadığı bildirilmiştir. Romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda kronik yorgunluk eşlik eden bir semptomdur ve hatta klinik nüksten önce gelmektedir. Proinflamatuvar sitokinler ve azalmış ATP havuzu (enerji kaybı) yorgunluğu uyaran iyi bilinen nedenlerdir. Bu arada, kronik inflamatuvar hastalıklar, ama aynı zamanda kronik yorgunluk sendromu ve ilgili bozukluklarda, NF-κB nın sürekli aktivasyonu, nitrozatif-oksidatif stres, ATP havuzunun azalması ve kronik inflamasyon artması sonucu varsayılmaktadır (166).

Schubert ve arkadaşları IL-1, IL-6, CRP gibi inflamatuvar belirteçler ve tümör nekrozis faktör TNF-α'nın kanserle ilişkili yorgunlukla ilişkisini bildirdiler (164). Kwak ve arkadaşlarının Korede 90 terminal dönemdeki inkurabl kanser hastalarında yorgunluk ve IL 6,

TNF- α arasındaki ilişkisini değerlendiren bir çalışmalarında bu iki proinflatuar sitokin düzeyleri ile yorgunluk sempoamları ile arasında ilişkili bulamamıştır (167).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarında yapılan bazı çalışmalar, yüksek proinflatuar sitokin değerlerinin enerji harcanmasında, ölüm oranında ve daha düşük fonksiyonel durum ile ilişkili olduğu göstermektedir (168,169). Jhamp ve arkadaşları 767 hemodiyaliz ve 274 periton diyaliz hastasında yaptıkları bir çalışmada SF 36 ile canlılık skorları ile hastaların yorgunluk durumlarını değerlendirdiler. Çalışmalarında diyaliz hastalarındaki yorgunluktan inflamasyona ek olarak obezite ya da hasta renal replasman tedavisine başladığı andaki mevcut komorbidite faktörleri, yüksek C reaktif protein, antidepresan ilaç kullanımı, egzersiz yapılmaması gibi diğer faktörlerinde rol oynadığı bildirildi (170). Biz çalışmamızda yorgunluk semptomu ile ölçtüğümüz sitokinler ve NF- κ B arasında ilişki saptayamadık.

Çalışmamızda, SF 36 ve tüm alt ölçekleri periton diyalizi hastalarında, hemodiyaliz hastalarına göre yüksekti. Fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı kısıtlılıklar ve fiziksel boyut periton diyaliz hastalarında, hemodiyaliz hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu.

Vücutta yeterince 25(OH)D olduğunda, 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ böbrek ve diğer dokularda lokal üretimi, hücrel ihtiyaçlara göre ayarlanmaktadır. Ancak 25(OH)D düşük olması durumunda hemostazın bozuk olduğu, (171) metabolik açıdan aktif vücut bölgelerinde, özellikle yüksek ROS ve NO üretimini artmış dokularda 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ lokal üretim azalmaktadır. D vitamini NF- κ B aktivasyonunu, DNA nın NF- κ B a kısmen bağlanmasını bozarak baskılamaktadır (9)

Diyaliz hastalarında çok yüksek PTH düzeylerini azaltmak için aktif D vitamini kullanılmaktadır. Aktif D vitamini dozu PTH düzeyine göre ayarlanmaktadır. Çoğunlukla aktif D vitamini günde bir kez reçete edilmektedir. Aktif D vitaminin yarılanma süresi ortalama 4-6 saat kadardır. D vitamini eksikliği kronik diyaliz hastalarında çok yaygındır. Sadece kısa süreli etki sağlayan aktif D vitamini kullanmanın vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan hastalarda vücut fonksiyonlarına ne kadar katkıda bulunduğu açık değildir.

Çalışmamızda 25(OH)D ve SF 36 canlılık ölçümleri arasında herhangi bir bağlantıyı saptayamadık. Hem hemodiyaliz ve hem de periton diyalizi hastalarında NF- κ B ve serum 25 (OH)D arasında ve yorgunluk semptomu arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Ancak çalışma grubumuzda belirgin vitamin D eksikliği mevcuttu. Periton diyalizi hastalarının 25 (OH)D düzeyleri 15,8 \pm 12,1 ng/ml, hemodiyaliz hastalarının 9,6 \pm 5,9 ng/ml idi. Hastalarımızda mevcut olan vitamin D eksikliği serum 25(OH) düzeyleri ile yorgunluk

ölçekleri olarak kullandığımız SF 36 canlılık ölçekleri ve NF-κB ile ilişki bulamamamıza neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin lehine bir artış vardır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında yorgunluk semptomu ve vitamin D eksikliği yaygındır. Çalışmamızda serum NF-κB, 25 (OH)D düzeyleri ile yorgunluk semptomu arasında ilişki bulamamakla birlikte benzer bir çalışmanın vitamin D düzeyleri yeterli olan daha fazla sayıdaki hastayı da içeren daha büyük gruplarda yapılması daha farklı sonuçlar doğurabilir.

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında görülen D vitamini yetmezliği inflamasyonu arttırmaktadır. NF-κB, immün sistemin ana düzenleyicisi olarak işlev gören bir transkripsiyon faktör ailesidir. NF-κB aktivasyonu proinflamatuvar yönde etki etmektedir. Vitamin D yetersizliği ile sürekli NF-κB aktivasyonu gerçekleşmekte ve kronik inflamasyon ve kronik yorgunluk haline sebep olmaktadır.

Bizim çalışmamızda amacımız, periton ve hemodializ hastalarında serum 25 (OH) D, NF-κB, proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilen (IL-1β, IL-6, sIL-6R, IL-8, TNF-α) ve anti-inflamatuvar olan (IL-4 ve IL-10) düzeyleri, yaşam kalitesi ve yorgunluk semptomlarını karşılaştırmak ve serum 25 (OH) D ve NF-κB nin yorgunluk semptomları ile ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamıza 78 hasta (Sürekli ayaktan periton diyalizine devam eden 29 hasta [16 erkek, 13 kadın], hemodiyalize devam eden 29 hasta [15 erkek, 14 kadın]) ve sağlıklı 20 erişkin [10 erkek, 10 kadın] dahil edildi. Diyalize giren hastalarımıza yorgunluk halini gösteren ve güvenilirliği kabul edilen Short Form 36 (SF 36) anketi uyguladık. SF 36 canlılık/bitkinlik puanlarını yorgunluk göstergesi olarak değerlendirdik.

IL-8 ve IL-1β hariç diğer serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Antiinflamatuvar sitokin olan (IL-10) serum düzeyi hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu sonuç diyaliz hastalarında proinflamatuvar durum lehine bir dengesizlik olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda diyaliz hastalarında ortalama SF 36 canlılık/bitkinlik puanları (Periton hastalarında 42,0±23,9 ve hemodiyaliz hastalarında 32,8±18,9) olarak

saptadık ve bu sonuçlar daha önce toplum temelli yapılan çalışmaların ortalama değerlerin oldukça altında idi.

Çalışmamızda ne hemodiyaliz ve ne de periton diyalizi hastalarında serum 25(OH)D düzeyleri ile yorgunluk ölçekleri olarak kullandığımız SF 36 canlılık puanları arasında herhangi bir korelasyon saptayabildik. Hem hemodiyaliz ve hem de periton diyalizi hastalarında NF-κB ve serum 25 (OH) D arasında ve yorgunluk semptomu arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Çalışma grubumuzda belirgin vitamin D eksikliği mevcuttu. Periton diyalizi hastalarının 25 (OH)D düzeyleri 15,8±12,1 ng/ml, hemodiyaliz hastalarının 9,6±5,9 ng/ml idi.

Sonuç olarak hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında proinflatuar sitokinlerin lehine bir artış vardır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında yorgunluk semptomu ve vitamin D eksikliği yaygındır. Çalışmamızda serum NF-κB, 25 (OH)D düzeyleri ile yorgunluk semptomu arasında ilişki bulamamakla birlikte benzer bir çalışmanın vitamin D düzeyleri yeterli olan daha fazla sayıdaki hastayı içeren daha büyük gruplarda yapılması daha farklı sonuçlar doğurabilir.

In peritoneal and hemodialysis patients the relationship among serum 25(OH) D and NF-κB and fatigue syndrom

ABSTRACT

In patients with chronic renal failure vitamin D deficiency increases inflammation. NF-κB is a family of transcription factors that functions as a master regulator of immune response. In vitamin D deficiency leads to NF-κB activation and chronic inflammation and chronic fatigue.

In our study we aimed to compare levels of 25(OH) D and NF KB, proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, sIL-6R, IL-8, TNF-α) and antiinflammatory cytokines (IL-4 ve IL-10) and life quality, fatigue symptoms in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and evaluate the relationship among fatigue symptoms and serum 25 (OH) D and NF-κB levels. In our study 78 patients (29 Continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [16 male, 13 female], 29 hemodialysis patients [15 male,14 female]) and 20 age matched healthy controls [10 male,10 female] were included. We used Short Form 36 (SF 36) to evaluate fatigue symptoms in dialysis patients. We took vitality scores of SF 36 as predictors of fatigue symptoms.

Except IL-8 and IL-1 β , levels of all proinflammatory cytokines were higher in both hemodialysis and peritoneal dialysis patients compared to those of controls. As anti-inflammatory cytokines IL10 levels were lower in both hemodialysis and peritoneal dialysis patients compared to those of controls. This indicates that dialysis patients, there is an imbalance that favors a proinflammatory state. In our study we found vitality scores of SF as 36 42,0 \pm 23,9 in peritoneal dialysis patients and 32,8 \pm 18,9 in hemodialysis patients and these results were below a community-based average score.

In our study in neither hemodialysis nor peritoneal dialysis patients we detected a relationship between serum 25(OH)D levels and vitality scores of SF 36. In both hemodialysis patients and hemodialysis patients NF- κ B and serum 25(OH)D levels were not correlated. However, there was severe vitamin D deficiency in our study group. In peritoneal dialysis patients serum 25 (OH)D levels were 15,8 \pm 12,1 ng/ml, and 9,6 \pm 5,9 ng/ml in hemodialysis patients (p >0.05).

As a conclusion both hemodialysis and peritoneal dialysis patients there is an imbalance that favors a proinflammatory state. In hemodialysis and peritoneal dialysis patients fatigue symptoms and vitamin D deficiency is very common. Even though we could not show any relationship among serum NF- κ B, 25 (OH) D levels and fatigue symptoms a similar study performing in big groups and including more patients with vitamin sufficient might find different results.

EK-1

SF 36 YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME SKALASI

1. Genel olarak sağlığınıza için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz ?

- Mükemmel (5)
- Çok iyi (4)
- İyi (3)
- Orta (2)
- Kötü (1)

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz ?

- Bir yıl öncesine göre çok daha iyi. (5)
- Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi. (4)
- Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı. (3)
- Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü. (2)
- Bir yıl öncesine göre çok daha kötü. (1)

Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlı mı ? Kısıtlıyorsa ne kadar ?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
3.Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	(1)	(2)	(3)
4.Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK ve ağır olmayan sporları yapmAK gibi orta dereceli etkinlikler	(1)	(2)	(3)
5.Günlük alışverişte alınmaları kaldırmak ve taşımak	(1)	(2)	(3)
6.Merdivenle çok sayıda kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
7.Merdivenle bir kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
8.Eğilmek ve diz çökmek	(1)	(2)	(3)
9.Bir-iki kilometre yürütmek	(1)	(2)	(3)
10.Birkaç sokak öteye yürütmek	(1)	(2)	(3)
11.Bir sokak öteye yürütmek	(1)	(2)	(3)
12.Kendi kladine banyo yapmak ve giyinmek	(1)	(2)	(3)

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
13.İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı ?	(0)	(1)
14.Hedeflediğinizden daha azını başardınız ?	(0)	(1)
15.İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu ?	(0)	(1)
16.İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi ? (daha fazla çaba gerektirdimi)	(0)	(1)

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
17.İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı ?	(0)	(1)
18.Hedeflediğinizden daha azını başardınız ?	(0)	(1)
19.İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz ?	(0)	(1)

20. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya konuşmalarınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi ?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

21. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu ?

- a) Hiç (6)
- b) Çok hafif (5)
- c) hafif (4)
- d) Orta (3)
- e) Şiddetli (2)
- f) Çok şiddetli (1)

22. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hemde ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi ?

- a) Hiç etkilemedi(5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıkıştığınız göz önünde bulundurarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23.Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
24.Çok sınırlı bir insan oldunuz mu ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
25.Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
26.Kendiniz sakin ve uyumlu hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
27.Kendinizi enerjik hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
28.Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
29.Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
30.Kendinizi mutlu hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
31.Kendinizi yorgun hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

32. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkta etkiledi ?

- a) Her zaman (1)
- b) Çoğu zaman (2)
- c) Bazen (3)
- d) Nadiren (4)
- e) Hiçbir zaman (5)

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır ?

Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33.Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
34.Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
35.Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
36.Sağlığım mükemmel.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

KAYNAKLAR

1. Nefroloji El kitabı 2007 4.baskı, sayfa 288,295 Bolum Yazarları; Ahmet Ugur Yalcın, Tekin Akpolat
2. 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
3. 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
4. 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
5. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer binding protein NF- κ B by a posttranslational mechanism. Cell 1986; 47: 921-928.
6. Karin M, Delhase M. The I κ B kinase (IKK) and NF- κ B : key elements of proinflammatory signalling. Semin Immunol 2000; 12: 85-98.
7. Bharti AC, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. Biochem Pharmacol 2002; 64: 883-888.
8. Höck AD. Fatigue and 25-Hydroxyvitamin D levels. J Chronic Fatigue Syndr 1997; 3: 117-127.
9. Sun J, Kong J, Duan Y, et al. Increased NF- κ B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291: E315-E322.
10. Reynolds KJ, Vernon SD, Bouchery E, Reeves WC: The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost Effectiveness Resource Allocation* 2004, 2:4.
11. Akpolat T, Utağ C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Yalcın A. U. ed. Kronik Böbrek Yetmezliği İstanbul, Güzel Sanatlar Matbaası, 2011:273-305
12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013(3);1
13. Yağcı N, Ağırca D. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinin Mobilite ve Denge Üzerine Etkisinin İncelenmesi: Kontrollü Bir Çalışma, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2012; 21 (3): 262-266

14. Levey A. S, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et. al. Definition and classification of chronic kidney disease : A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney International*, 2005;67: 2089–2100
15. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKFK/DOQI),2002:43-45
16. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. Türkiye’de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon Raporu, İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2011: 61–70
17. Matovinović M.S. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases - eJIFCC <http://www.ifcc.org>, 03 Mart 2013 tarihinde ulaşılmıştır.
18. Atlas of Chronic Kidney Disease in The United States, United States Renal Data System 2011 ANNUAL DATA REPORT Volume One, Chapter twelve, 2011:291–302
19. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease *American Journal of Kidney Diseases*, 2006;47(5):16–21
20. Agarwal R, Light R. P., Bills J. E., Hummel L. A. Nocturia, Nocturnal Activity, and Nondipping, *Hypertension*, 2009;54(3): 646–651.
21. Choudhury D., Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury, *Nature Clinic Practice Nephrology*, 2006;2(2):80–91
22. Palatini P., Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension [Editorial] *Nephrol Dial Transplant* (2012) 0: 1–7
23. Menon M. C., Chuang P. Y, He C. J. The Glomerular Filtration Barrier: Components and Crosstalk, *International Journal of Nephrology* 2012:1-9
24. Kalman S. Renal zedeelenmede sitokinler ve büyüme faktörleri, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002;11(3):140-143
25. Pillebout E, Burtin M, Yuan H. T, Briand P, Woolf S. A, Friedlander G. et. al. Proliferation and Remodeling of the Peritubular Microcirculation after Nephron Reduction, *American Journal of Pathology*, 2001;(159)2:547-558
26. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives- a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes, *Kidney International* 2007; 72(3):247-259
27. Aydın Z, Gürsu M, Uzun S, Karadağ S, Tatlı E, gumnu A.Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2012; 21(1): 66-71

28. DuBose T. D. Jr. American Society of Nephrology Presidential Address 2006: Chronic Kidney Disease as a Public Health Threat—New Strategy for a Growing Problem, *J Am Soc Nephrol* 2007;(18): 1038–1045
29. Hallan S. I Dahl K.I, M Oien C., Grootendorst D. C, Aasberg A., Holmen J., Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey *bmj* 2006; 333(7577):1047
30. Schoolwerth A C, ,Engelgau M.M, MD, Hostetter T. H, Rufo K. H Chianchiano D, McClellan W. M, Chronic Kidney Disease: A Public Health Problem That Needs a Public Health Action Plan, *Preventing chronic disease*, 2006;3(2):57
31. Zhang Q, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review, *BMC public health* 2008;8:117
32. Hebert K. , Dias A., Delgado M. C, Franco E, Tamariz L, Steen D. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population, *European Journal of Heart Failure* 2010;(12):861–865
33. Süleymanlar G,UtaÇ C, Arinsoy T, AteÇ K, Altun B, Altiparmak M.R. A population - based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study *Nephrol Dial Transplant* 2011 (26): 1862–1871
34. Yalçinkaya F, Turner N, Günlemez A, Ekim M, Özkaya N, Çakmak M. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda sürekli ayaktan periton diyaliz (sapd) uygulaması, *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*, 1997;3(4):154-158
35. Fleming G. M, Renal replacement therapy review, *Organogenesis* 2011;7(1):2-12
36. Akpolat T, UtaÇ C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*, Akpolat T, Yalçın A. U. ed. *Renal Transplantasyon ve hasta seçimi*, İstanbul, Güzel Sanatlar Matbaası, 2011:263–265
37. Abecassis M, , Bartlett S. T, , Collins A. J, Davis C. L., Delmonico F. L., Friedewald J. J. et. al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: NKF/KDOQI Conference, *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3(2):263-265
38. Coresh J, Selvin E, Stevens A. L, Manzi J, Kusek W. J, Eggers P, Lente V. F. et.al, Prevalance of Chronic Kidney Disease in the United States *JAMA*, 2007;298(17):2038-2045
39. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2005; 20: 1048–1056

40. London G. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects, *Seminars in Dialysis* 2003;16(2):85-94
41. Mitja Lainščak, Cardiovascular risk in Chronic Kidney Disease, *The Journal Of The International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine* 2009; 20(1):72-75
42. Vanholder R, Vogeleere P, Ringoir S, Uremic toxicity: the middle molecular hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology* 1994; 14: pp: 205-218
43. Süleymanlar G. (2000). *Nefroloji El Kitabı*. Ankara, ss. 155-167.
44. Gal-Moscovici A, Sprague SM: Role of Vitamin D deficiency in chronic kidney Disease. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 91-94
45. Eastwood JB, Harris E, Stamp Tcb, De Wardener HE: Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1209-1211
46. 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
47. 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.
48. Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 16-18
49. 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.
50. Bindal ME, Taskapan H: Hypovitaminosis D and insulin resistance in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2011; 43 (2):527-534
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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

55. Levy J, Morgan, J, Brown E. Oxford Diyaliz El Kitabı (Türkçesi) Usulan _ . Ed Nobel Kitabevi İstanbul 2004.
56. Susan A, Harris C, Edwina A. Patients surviving more than 10 years on haemodialysis. The natural history of the complications of treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: pp: 1226-1233.
57. Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. Ed. Davison A, Cameron D, Grunfeld P, Kerr D, Ritz E, Winearls C. *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology on CD-ROM* 1997.
58. Nissenson A, Fine R. *Dialysis Therapy (Türkçesi)* Süleymanlar G, (ed), Günes Kitabevi Ankara 2005.
59. Erek E. ve ark. (2003). Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu.
60. Koene R, Hoitsma A, The transplant patient: Preparation of the recipient. Ed. Davison A, Cameron D, Grunfeld P, Kerr D, Ritz E, Winearls C, *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology on CD-ROM* 1997.
61. Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. In: Pang PK, Schreiber MP, editors. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*, vol. 3. Orlando (FL): Academic Press, Inc. (Harcourt Brace Jovanovich); 1989. p. 7–43.135
62. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88: 296–307.
63. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
64. Michael F. Holick, MD.in *Vitamin D: Extraskelatal Health in Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* Volume 39, Issue 2, June 2010. *Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 141–160
65. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, et al. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach to enhance vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1478–83.
66. Friedman PA, Sabırlı S, Üresin AY. Kemik Oluşumu ve Mineral hemeostazına Etki eden ilaçlar, Brunton LL. Lazo JS. Parker KL. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli 2009;658-6:1647-1678
67. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8–28.

68. Leventis P and Patel S. in. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47: 1617–1621
69. Bland, R., Walker, E.A., Hughes, S.V., Stewart P.M., and Hewison, M. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology* 1999, 140:2027-2034.
70. Farach-Carson, M.C., and Nemere, I. Membrane receptors for vitamin D steroid hormones: Potential new drug targets. *Curr: Drugs Targets*, 2003, 4:67-76.
71. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338:143–56.
72. Mawer BE, Hayes ME, Still PE et al. Evidence of nonrenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 1991;6:733–9.
73. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987;45:755–63.
74. Pelajo F.C.,Lopez-Benitez J.M., Millet C.L., Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmunity reviews* 9(2010); 507:510.
75. Bouillon R. Why modest but widespread improvement of the vitamin D status is the best strategy *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 693–702.
76. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005; 16:713–716.
77. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 1911–1930.
78. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 681–691.
79. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press,2011.

80. Henry HL, Bouillon R, Norman AW et al. 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 4–6.
81. Rosen CJ. Clinical practice. vitamin D insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 248–254.
82. Priemel M, von Demarshaus C, Klatte TO et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25: 305–312.
83. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 18-28.
84. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010; 39: 381–400.
85. Höck AD. Divalent cations, hormones, psyche and soma: Four case reports. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000;6(3/4):117-131.
86. Holick FM. Vitamin D. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
87. Heaney RP. The calcium economy. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006; 145-162.
88. Heaney RP. Calcium in systemic human health. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, eds. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006;313-317.
89. Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 995-1015.
90. Heaney RP. Bone as the calcium nutrient reserve. In: *Calcium in Human Health*. Weaver CM, Heaney RP, ed. Totowa, New Jersey, Humana Press Inc. 2006:7-12.
91. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1):107-118.
92. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13(1): 6-20.
93. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 10(2):S182-S194.

94. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need *Adv ExpMed Biol* 2008; 624:1-15.
95. Lou YR, Tuohimaa P. Is Calcidiol an active hormone In: *New Topics in Vitamin D Research*. Stolzt VD,ed. New York: Nova Science Publishers 2006: 1-28.
96. Adorini L. Regulation of immune responses by vitamin D receptor ligands. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2005; 631-648.
97. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-1773.
98. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117:803-811.
99. Cohen MS, Mesler DE, Snipes RG, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *J Immunol* 1986; 136:1049-1053.
100. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigenpresentation. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:117-145.
101. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB* 2001; 15:2579-2585.
102. Adorini L. Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol* 2005;233:115-124.
103. Lemire J. Vitamin D₃: Autoimmunity and immunosuppression. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam:Elsevier Academic Press 2005; 1753-1756.
104. Mattson MP. Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum; emerging roles of the transcription factor NF- κ B . *Int Rev Neurobiol* 1998; 42:103-168.
105. Miossec P, Korn Th, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361:888-898.
106. Koren R, Ravid A. Vitamin D and the cellular response to oxidative stress. In: *Vitamin D*. Feldman D, eds. Amsterdam: Elsevier Academic Press, Inc. 2005; 761-770.
107. Kröncke KD, Klotz LO, Suschek CV, et al. Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription. Unique role for NO. *J Biol Chem* 2002; 277:13294-13301.
108. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev* 2008; 66(10):S178-S181.
109. Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):541S-544S.

110. Wiseman H. Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett*
111. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
112. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-478.
113. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837-3843.
114. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
115. Martin Hewison, PhD. In. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme *Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 125-139.
116. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. in Vitamin D in rheumatoid arthritis, *Autoimmunity Reviews* 7 (2007) 59-64
117. Shishodia S, Aggarwal BB. Nuclear Factor- κ B: a friend or a foe in cancer *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1071-1080.
118. Garg A, Aggarwal BB. Nuclear transcription factor- κ B as a target for cancer drug development. *Leukemia* 2002; 16: 1053-1068.
119. Jones DR, Broad RM, Corneau LD, et al. Inhibition of nuclear factor κ B chemosensitizes non-small cell lung cancer through cytochrome release and caspase activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 310-317.
120. Rundall BK, Denlinger CE, Jones DR. Combined histone deacetylase and NF- κ B inhibition sensitizes non-small cell lung cancer to cell death. *Surgery* 2004; 136: 416-425.
121. Beg AA, Sha WC, Bronston RT, Ghosh S, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF κ B. *Nature* 1995; 376: 167-170.
122. Martel-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier JP. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci* 1999; 4: 694-703.
123. Kokuludag A. Sitokinler. In: Gumusdis G ve Doganavsargil E (eds). *Klinik Romatoloji*, Izmir: Deniz matbaası, 1999:39-46.
124. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:2199-2226.

125. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44:1237-47
126. Arend WP The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):323-40.
127. Bolaman Z, Müftüoğlu E, Bilgiç O, Ertan S. İmmünoloji. Müftüoğlu E. Ed.). İzmir, Saray Medikal Yayıncılık; 1993 s. :77–100.
128. 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/McGrawHill; 2001 pp.:148–167.
129. Elgert KDA. *Immunology: Understanding the Immune System*. New York: Wiley Liss, A Jhon Wiley & Sons Inc Publishing Company; 1996 p.:199–217.
130. Abbas AK, Lichtman AK, Rober JS (Eds). *Cytokines. Cellular And Molecular Immunology* 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997, p. :249–278.
131. Bilgehan H. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*. İzmir. Barış Yayınları; 1999 Ss.:81 92.
132. Erken E. Sitokinler. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998; 3: 98–109.
133. Sharon J. *Basic Immunology*. Baltimore: Williams & Wilkins A Waverly Company; 1998 p. :107–123.
134. Jansen JH, Fibbe WE, Willemze R, Kluin–Nelemans JC. Interleukin–4. A regulatory protein. *Blut*. 1990; 60(5):269–74.
135. Takeda K, Kishimoto T, Akira S. STAT6: its role in interleukin 4–mediated biological functions. *J Mol Med*. 1997; 75(5):317–26.
136. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in development of Th1 and Th2 cells. *Chem Immunol*. 1996;63: 1–13.
137. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin 10. *Annu Rev Immunol*. 1993;11: 165–90
138. Sanchez C, Deberg MA, Burton S, et al. Differential regulation of chondrocyte metabolism by oncostatin M and interleukin-6. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(10):801-10.
139. Usón J, Balsa A, Pascual-Salcedo D, et al. Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol*. 1997;24(11):2069-75.
140. Yazıcı K. TS, Biçer A., Yazıcı A., Buturak V.,: Bel ve Boyun Ağrısı Hastalarında Anksiyete Depresyon ve Yaşam Kalitesi. *Klinik Psikiyatri* 2003(6):95-101.

141. Acaray A. PR: Kronik Hemodiyaliz Hastalarının Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2004(8):1-11.
142. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A: Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995, 33(4 Suppl):AS264-279.
143. Saltürk Değirmenci A.G.: Hemodiyaliz Hastalarında Yaşam Kalitesinin Diyaliz Yeterliliği ile İlişkisi. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2006.
144. Zaman M: Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde Çalışan Yardımcı Sağlık Personelinin Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi *Yüksek Lisans Tezi*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2007.
145. Oyan G: Periferik Arter Hastalığı Olan Bireylerin Yaşam Kalitesi ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi;2006.
146. Ergün Y: Osteoporozlu Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Etküleyen Faktörler. *Uzmanlık Tezi*. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2007.
147. Çelik S.: Behçet Hastalığında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Romatoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi*. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2006.
148. Bozdemir H: Karaciğer Transplantasyonu Uygulanan Hastalarda Yaşam Kalitesinin İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi;2006.
149. Egelioğlu N: Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Cinsiyete Göre Yaşam Kalitesinin İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi;2007.
150. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK et al. The rapid assesment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue inventory. *Cancer* 1999;85:1186-96
151. Zimmer S, Pollard V, Marshall GD, Garafalo RP, Traber D, Prough D, Herndon DN: The 1996 Moyer Award. Effects of endotoxin on the Th1/Th2 response in humans. *J Burns Care Rehabil* 17: 491–496, 1996
152. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M: Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 351: 950–953, 1998
153. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM: Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 22: 673–679, 1994

154. Gerard C, Bruyins C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T: Interleukin10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 177: 547–550, 1993
155. Bone RC: Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. *Ann Intern Med* 125: 690–691, 1996
156. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl* 80: 103–108, 2002
157. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C: Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 40: 307–314, 2002
158. Choudhary G, Dudley Jr SC. Heart failure, oxidative stress, and ion channel modulation. *Congest Heart Fail* 2002;8(3):148–55.
159. Grover AK, Kwan CY, Samson SE. Effects of peroxynitrite on sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ pump isoforms SERCA2b and SERCA3a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285:C1537–43.
160. Frémont M, Vaeyens F, Herst C, De Meirleir K, Englebienne P. Antiviral pathway deregulation of chronic fatigue syndrome induces nitric oxide production in immune cells that precludes a resolution of the inflammatory response. *J Chronic Fatigue Syndr* 2006;13:17–28.
161. Lee KA, Hicks G, Nino-Murcia G.: Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res* 36: 291– 298, 1991. [PubMed: 2062970]
162. Chang WK, Hung KY, Huang JW, Wu KD, Tsai TJ.: Chronic fatigue in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 21: 479– 485, 2001. [PubMed: 11799265]
163. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ.: The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: A systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 82– 99, 2007. [PubMed: 17200048]
164. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE.: The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain Behav Immun* 21: 413– 427, 2007. [PubMed: 17178209]
165. Ware JE: *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*, Boston, The Health Institute, New England Medical Center, 1993

166. Frémont M, Vaeyens F, Herst C, De Meirleir K, Englebienne P. Antiviral pathway deregulation of chronic fatigue syndrome induces nitric oxide production in immune cells that precludes a resolution of the inflammatory response. *J Chronic fatigue Syndr* 2006;13:17–28.
167. Sang Mi Kwak, Youn Seon Choi, Ho Min Yoon, Dae Gyun Kim, Seung Hun Song, Young Jae Lee, Chang Hwan Yeom, Su Jin Koh, Jeanno Park, Myung Ah Lee and Sang-Yeon Suh *Palliat Med* 2012 26: 275 originally published online 1 August 2011
168. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, Switzer GE.: Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 2487– 2494, 2005. [PubMed: 15975996]
169. Kamimura MA, Draibe SA, Dalboni MA, Cendoroglo M, Avesani CM, Manfredi SR, Canziani ME, Cuppari L.: Serum and cellular interleukin-6 in haemodialysis patients: Relationship with energy expenditure. *Nephrol Dial Transplant* 22: 839– 844, 2007. [PubMed: 17205966]
- 170) Jhamb M¹, Argyropoulos C, Steel JL, Plantinga L, Wu AW, Fink NE, Powe NR, Meyer KB, Unruh ML; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;4(11):1779-86. doi: 10.2215/CJN.00190109. Epub 2009 Oct 1
171. Koren R, Ravid A. Vitamin D and the cellular response to oxidative stress. In: Feldman D, editor. *Vitamin D*, Amsterdam: Elsevier Academic Press, Inc; 2005. p. 761-770.