T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK RENAL YETMEZLİKLİ HASTALARDA PARİKALSİTOL VE KALSİTRİOL TEDAVİSİNİN FETUİN A VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Öznur KANIGÜR BAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK RENAL YETMEZLİKLİ HASTALARDA PARİKALSİTOL VE KALSİTRİOL TEDAVİSİNİN FETUİN A VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Öznur KANIGÜR BAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet ……..ii

İngilizce Özet ……iv

Giriş …… 1

Gereç ve Yöntem …….. 16

Bulgular …… 19

Tartışma ve Sonuç…….. 28

Kaynaklar …….. 36

Teşekkür …….. 46

Özgeçmiş …….. 47

ÖZET

Vasküler kalsifikasyon, kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı artmış mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Ektopik kalsifikasyonun inhibitörü olan fetuin A düzeylerinin, hemodiyaliz hastalarında azaldığı ve kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte; fetuin A ile inflamasyon belirteçlerinin korelasyonu ve D vitamini tedavisinin serum seviyeleri üzerine etkilerine dair çalışmalar kısıtlıdır. Biz de çalışmamız da KBY'li hastalarda; parikalsitol ve kalsitriol tedavisi ile fetuin A ve inflamasyon belirteçlerinin serum seviyelerinin değişimini ve birbirleri ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya üç farklı diyaliz merkezinden toplam 71 hemodiyaliz (HD) hastası katılmış olmakla birlikte; çeşitli sebeplerle hastaların çalışmadan çıkarılması nedeni ile; 3.ay değerlendirmesi 47, 6. ay değerlendirmesi 26 hasta üzerinden yapıldı. Demografik özellikleri, primer ve sekonder hastalıkları, mevcut tedavileri kaydedilen hastalara, rastgele yöntemle parikalsitol ve kalsitriol tedavisi başlanarak; bazal, 3. ve 6. ay biyokimyasal, hematolojik, inflamatuar belirteçleri ve fetuin A düzeyleri çalışıldı.

Parikalsitol ve kalsitriol tedavisi verilen iki grup arasında; hematolojik, biyokimyasal, inflamatuar belirteçler ve fetuin A düzeylerinin bazale göre seviyeleri ve yüzde değişimleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak bazal fetuin A ile vücut kitle indeksi (VKI) arasında anlamlı pozitif korelasyon, HD süresi ve CRP ile anlamlı negatif korelasyon tespit ettik. Ayrıca böbrek kaynaklı hastalıklardan dolayı diyalize giren hastalarda fetuin A değeri belirgin yüksek iken, hipertansiyon nedeni ile diyalize girenlerde ise belirgin düşük saptandı.

Sonuç olarak; çalışmamızda fetuin A ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkileri açısından iki tedavi arasında fark saptamadık. Bulgular; her iki tedavinin de fetuin A üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi olmadığını

düşündürmekle birlikte bulgularımızın daha geniş çaplı çalışmalarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, fetuin A, inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, kalsitriol, parikalsitol.

SUMMARY

Comparison of Effects of Paricalcitol and Calcitriol Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease on Fetuin A and Inflammation Markers

Vascular calcification is associated with high levels of mortality and morbidity related to cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease. Although fetuin A which is inhibitor of ectopic calcification, is downregulated in hemodialysis patients and closely related to cardiovascular mortality has been shown in a lot of study; studies about correlations of fetuin A to inflammation markers and effects of vitamin D therapy on serum levels of fetuin A are limited. In our study; we aimed to evaluate changing in levels of fetuin A and inflammation markers with paricalcitol and calcitriol teraphy and relationship between fetuin A and inflammation markers in patients with chronic kidney disease.

Although 71 patients on hemodialysis from three different dialysis center were enrolled in this study; some patients were excluded because of various reasons and so; third month evaluation were done on 47 patients and sixth month evaluation were done on 26 patients. After demographical characteristics, primary and secondary diseases, current therapy of patients were obtained, patients were treated randomly with paricalcitol or calcitriol. Samples for biochemical, hematological, inflammatory markers and fetuin A were measured before therapy and after 3rd and 6th month.

There were no significant differences between groups treated with paricalcitol or calcitriol at the biochemical, hematological, inflammatory markers and fetuin A levels either at baseline or end of follow up and in terms of percentage changes. But we found out significant positive correlation between body mass index and fetuin A, significant negative correlation between fetuin A and hemodialysis vintage and CRP. At the same time; fetuin A levels were discovered clearly high at the patients on

hemodialysis because of diseases related to kidney; while clearly low at the patients on hemodialysis origined hypertension.

In conclusion; we didn't find out significant difference between two treatment regime about effects of inflammation markers and fetuin A levels. Although findings have been suggested that there were no positive or negative effects on fetuin A within both treatment; further studies with large scale comparing to our findings are needed to be performed.

Key words: Chronic renal failure, fetuin A, inflammation, vascular calcification, paricalcitol, calcitriol.

GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); glomerüler filitrasyon hızında (GFR) azalma olsun ya da olmasın, böbrekte 3 ay ya da daha uzun süren yapısal veya fonksiyonel bozuklukların eşlik ettiği; idrar, kan, görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasarın olması veya; böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFR' nin 3 ay ya da daha uzun süre 60 ml/ dk / 1.73 m^{2}'den düşük olması şeklinde tanımlanır. National Kidney Foundation'a (NKF) göre KBY 5 evreye ayrılmıştır (1) (Tablo-1).

Tablo-1:KBY evreleri.

Evre	Tanım	GFR(ml(dk/1.73 m2)
1	Normal veya ↑ GFR ile böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif ↓ GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede ↓ GFR	30-59
4	Ağır derecede ↓ GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

Türk Nefroloji Derneği 2007 kayıtlarına göre, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni ile renal replasman tedavisi olarak 39267 hastaya hemodiyaliz(HD), 5307 hastaya periton diyalizi uygulanmaktadır. KBY nedenleri ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmekle birlikte ülkemizdeki en sık üç neden hipertansiyon (%24.4), diabetes mellitus (%21.1) ve kronik glomerulonefrittir (%9.4) (2).

KBY Hastalarında Kardiyovasküler Risk

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) KBY'de en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 10-30 kat daha fazladır (3, 4). KVH sıklığı normal böbrek fonksiyonlu bireylerde 9.2-14/1000 hasta yılı iken KBY'li hastalarda bu oran 380/1000 hasta yıldır. KBY'li hastalarda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi sıklığı %40-%74 civarındadır (5). KBY'de KVH riskinin yüksek olmasının nedeni; klasik risk faktörlerine ek olarak bu hastalarda hastalığa özgü bir takım risk faktörlerinin de eklenmesidir (6) (Tablo-2).

Tablo-2: KBY'de kardiyovasküler risk faktörleri.

Klasik risk faktörleri	Yeni risk faktörleri
İleri yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Uzamış diyaliz süresi
Yüksek LDL, düşük HDL	Anemi
Diyabet	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon
Fiziksel inaktivite	Malnutrisyon
Aile öyküsü	Bozulmuş Ca/P metabolizması
Menapoz	Trombojenik faktörler
	Ekstraselüler sıvı fazlalığı
	Bozulmuş NO/endotelin dengesi

Vasküler Kalsifikasyon

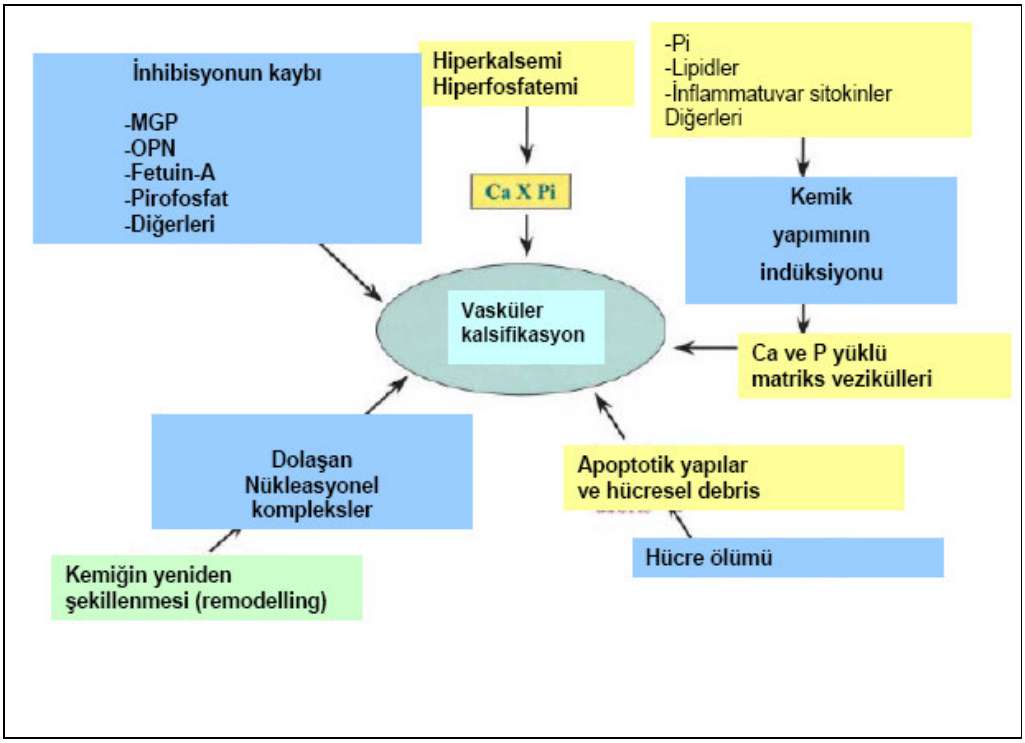
Vasküler kalsifikasyon KBY'de kemik dışı kalsifikasyonun en sık görülen tipidir. Kalsifiye depositler altta yatan patolojiye göre vasküler yapının farklı tabakalarında gelişebilmekle birlikte, hem intimal hem medial tabakayı birlikte tutabilir. İntimal kalsifikasyonlar, aterosklerotik plak içinde

dağınık yama şeklindeki depolanmalardır. Medial kalsifikasyonlar ise intimal lezyonlardan bağımsız şekilde oluşan, elastin liflerle ilişkili, devamlı çizgisel depolanmalardır (7, 8). İntimal kalsifikasyonlar daha yaşlı ve geleneksel risk faktörlerinin eşlik ettiği hasta grubunda gözlenirken, medial kalsifikasyonlar sıklıkla Ca x P dengesinde düzensizlik olan diyaliz süresi uzun genç hastalarda tespit edilmiştir (9). Vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri; yaş, diyaliz süresi, Ca x P seviyesi, Ca içeren fosfat bağlayıcıların dozu, sistemik inflamatuar yanıtın tetiklenmesidir.

KBY'li hastalarda vasküler kalsifikasyonun patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir. Bununla birlikte genel populasyondakine benzer şekilde multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Daha öncesinde hiperfosfatemi ile birlikte artmış Ca x P üretimine bağlı olarak gelişen pasif bir süreç olduğu düşünülürken, şimdilerde yapılan invivo ve invitro çalışmalarda aktif programlı bir süreç olduğu gösterilmiştir (8).

Vasküler Kalsifikasyonun Oluşum Mekanizmaları

Vasküler kalsifikasyon birbirine bağlı birçok mekanizma tarafından aktif olarak düzenlenir (10) (Şekil-1).



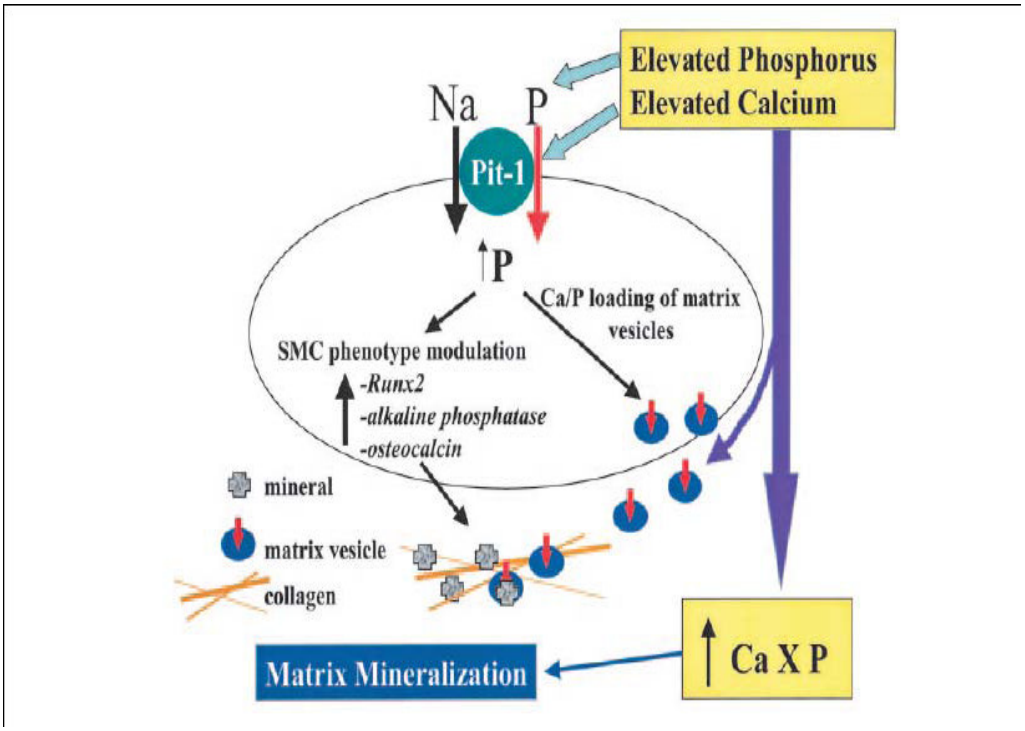
Şekil-1:Vasküler kalsifikasyon mekanizmaları (7).

Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi

Yapılan çalışmalarda koroner ve periferik arterlerdeki kalsifik lezyonların patolojik incelemesinde, kemik proteinlerinin varlığı tespit edilmiştir. Yine, yapılan çalışmalarda insana ait arterlerde osteoblast benzeri mineralizasyon yeteneğine sahip vasküler düz kas hücrelerinin (VSMCs) varlığı gözlenmiştir. Özellikle medial kalsifik lezyonlarda osteopontin, sialoprotein, osteonektin, multinükleer tartrate resistant acid-phosphatase (MTRAP) pozitifliği gözlenmiştir. MTRAP pozitifliği, medial kalsifik lezyonlarda osteoklast benzeri hücrelerin bulunduğu bölgelerde tespit edilmiş olup, bu kalsifiye alanlarda sadece kemik oluşumunun değil aynı zamanda rezorpsiyonunda olabileceğini düşündürmüştür.

VSMCs ve osteoblastlar benzer mezenşimal hücrelerden gelişir. Mezenşimal hücrenin osteoblasta farklılaşmasında core binding factor α-1 (Cbfa1) anahtar rol oynar (8, 11). Jono ve ark. Cbfa1'in; VSMCs'de mineralizasyonu, bir fosfat donörü olan β gliserofosfat varlığında

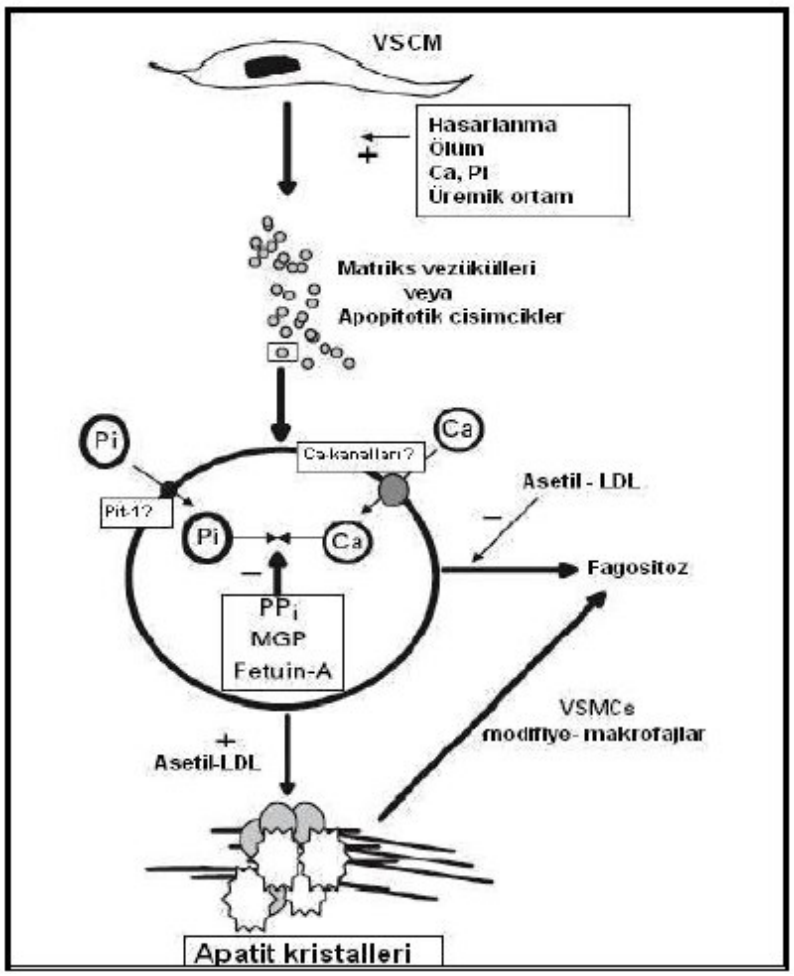
upregulasyon ile gerçekleştirdiğini ve Cbfa1 defektli farelerde kemik mineralizasyonunun olmadığını göstermişlerdir (12). İnvitro çalışmalarda; VSMCs, yüksek doz inorganik fosfat (Pi) düzeylerine maruz bırakıldığında (β gliserofosfattan zenginleştirilerek), osteopontin ekspresyonu, alkalin fosfataz aktivitesi ve mineralizasyonda doza bağlı artış meydana gelmiştir (8, 13). Na/Pi kotransporterinin yarışmalı inhibitörü olan ve fosforun hücre içine girişini bloke eden fosfonoformik asit (foscarnet), osteopontin ekspresyonu ve alkalin fosfataz aktivasyonunu inhibe ederek; kalsifikasyon sürecini durdurur. Bu veriler kalsifikasyonun fosfatın hücre içine alımına bağlı olarak yürütülen aktif programlı bir süreç olduğunu ve vasküler kalsifikasyon için hiperfosfateminin bir risk faktörü olduğunu destekler (8). Hiperfosfatemi gibi hiperkalsemide VSMCs'nin osteoblast benzeri farklılaşmasını ve kalsifikasyonunu indükleyebilir. Yüksek Ca ve P'un, kalsifikasyon üzerine etkileri sinerjiktir (11, 14) (Şekil-2).



Şekil-2: Vasküler kalsifikasyonda Ca ve P modeli (7).

Matriks Vezikülleri

Kemik gelişiminde saptanan hücresel kaynaklı küçük kalıntılara matriks vezikülleri adı verilmiş olup kristalizasyon için başlangıç odağı olarak fonksiyon görürler. Uzamış Ca ve P maruziyeti sonrasında vasküler düz kas hücrelerinden matriks veziküllerinin salındığı, CaPO4 apatitleri ve yaygın kalsifikasyon oluştuğu görülmüştür. Fakat mineralizasyon inhibitörlerinin varlığında matriks vezikülleri kalsifikasyona neden olmamaktadır (14, 15) (Şekil-3).



Şekil-3: Matriks vezikülleri yolu ile vasküler kalsifikasyonun düzenlenmesi (15).

Üremik Faktörler

Çeşitli çalşmalarda KBY'de hasta serumlarında prekalsifik faktörlerin olduğu öne sürülmektedir. Sığır VSMCs; Fosfor, PTH, total ve kemik ALP, CRP düzeyleri yüksek tespit edilen üremik serumda ve kontrol normal serumda inkübe edildiğinde, üremik serumda Cbfa1 düzeyi, osteopontin ekspresyonu ve ALP aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda; üremik serumda, sığır VSMCs'de kalsifikasyonun arttığı ve hızlandığı görülmüştür (8, 16). Vasküler kalsifikasyonu uyardığı düşünülen bir diğer faktör olan kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2), üremik serumda normal seruma göre iki kat fazla tespit edilmiştir. BMP-2 mezenşimal kök hücrelerinde ve kemik iliğinde, etkili bir osteogenetik farklılaşma faktörüdür ve kalsifiye insan arterleri ile vasküler düz kas hücrelerinde ekspresyonu saptanmıştır (17, 18). Serum lipitleri ise diğer bir vasküler kalsifikasyon aktivatörüdür. Üremik hastalarda okside LDL konsantrasyonu artmıştır ve oldukça aterojeniktir. İn vitro çalışmalarda asetilize LDL'nin VSMCs' de osteogenik farklılaşmayı uyararak kalsifikasyonu artırdığı gösterilmiştir (19). Bunların dışında; TNFα, TGF1-α, kalsitriol, kollajen I, hidroksikolesterol ve ileri glikasyon ürünleri de, vasküler düz kas hücrelerinde osteogenik farklılaşmayı uyarır. Vasküler duvarda hücre ölümü ve apoptozis, kalsiyum ve fosfora karşı hücre permeabilitesini arttırarak kalsifikasyonu başlatabilir ve distrofik kalsifikasyon oluşmasını kolaylaştırabilir (20, 21). Tüm bu mekanizmaların yanında; hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi ve sistemik renin angiotensin sisteminin aşırı üretimi sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar; düz kas hücre proliferasyonuna, medial hiperplaziye, artmış damar duvar stresine ve en son olarak osteoblast benzeri hücrelerin damar duvarında birikmesine neden olabilir, (22-27).

Kalsifikasyon İnhibitörleri

Üremik durumlarda vasküler kalsifikasyonu önlemede bir takım düzenleyicı moleküller tespit edilmiştir. Bunlar matriks GIa protein (MGP), pirofosfat, osteoprotegerin (OPG), α-2 Heremans Schimid glycoprotein (AHSG/ fetuin A) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-23)'dür.

MGP, γ-karboksiglutamat (Gla) rezidüsü içeren protein ailesine ait bir ekstrasellüler matriks proteinidir. Gla rezidüleri Ca/P iyonları ve hidroksiapatit kristalleri için artmış afiniteye sahiptir (28, 29). Aterosklerozda kalsifiye alanları çevreleyen özellikle lipitten zengin intimal plaklarda, MGP ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (30). Vasküler kalsifikasyon süresince lokal olarak artmış MGP ekspresyonunun, bir promineralizasyon faktörü olan BMP-2'yi bağlayarak kalsifikasyonun genişlemesini sınırladığı düşünülmektedir.(31).

OPG, kemik yıkımının düzenleyicisi olan TNF ailesinin bir üyesidir ve birçok dokuda üretilmektedir (31). Yapılan çalışmalarda; OPG eksikliği olan sıçan modellerinde ciddi osteoporoz ve medial arter kalsifikasyonu geliştiği, sorumlu genin onarılması ile de tablonun tamamen düzeldiği gösterilmiştir (32). Yine deneysel çalışmalar sonucunda; OPG eksikliğinin artmış kemik dışı kalsifikasyonla ilişkili olması gerektiği düşünülüyorken, insanlarda özellikle de üremik durumlarda olay daha farklı görünmektedir. Nitta ve ark. (33), normal populasyonla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında OPG düzeylerinin artmış olduğunu ve bağımsız şekilde aortik kalsifikasyon ile ilişkili olduğunu net olarak göstermişlerdir.

Pirofosfat, üç farklı bileşen tarafından kontrol edilen etkili bir lokal kalsifikasyon inhibitörüdür. Bunlar ekto nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz-1 (ENPP-1), transmemran protein olan ilerleyici ankilozis lokus (ANK) ve doku nonspesifik alkalin fosfataz (TNAP) dır (34). Pirofosfatla inkübe edilen sıçan damarlarında, yüksek Ca ve P düzeylerine maruz bırakılmalarına rağmen kalsifikasyon gelişmediği gözlenmiştir (35).

FGF-23, KBY'de vasküler kalsifikasyonda rolü olduğu düşünülen kemikte üretilen ve renal proksimal tüpten fosfat geri emilimini azaltarak serum P düzeyini regüle eden bir peptittir (36-38). Renal 1α-hidroksilaz aktivitesini azaltarak ve 24-hidroksilaz aktivitesini arttırarak D vitamini düzeyini azaltır (39, 40). FGF-23 eksik farelerde, hiperfosfatemi ve artmış vasküler kalsifikasyon gözlenirken; hem FGF-23 hem de 1α-hidroksilazın eksik olduğu farelerde bu etki görülmemiştir. Bu da vitamin D'nin

hiperfosfatemik vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (41, 42).

Fetuin A, yaklaşık 56 kDa ağırlığında olan bir serum glikoproteinidir. Erişkinlerde çoğunlukla karaciğerde sentezlenen ve plazmada bol miktarda bulunan (0.4-1 g/l) bir kalsifikasyon inhibitörüdür (28). Aminoasit dizilimi ilk kez 1980'lerde tanımlanmış olup normal serum elektroforezinin α2 bandının büyük bir kısmını oluşturur (43). Fetuin A seviyeleri; akut ve kronik inflamasyonda, tipik negatif akut faz reaktanları gibi düşer. Diyaliz hastalarında CRP ile serum düzeyleri ters ilişkilidir (44). TGF-β'nın solubl antagonistidir (28). Apatit prekürsör minerallerin denovo formasyon ve presipitasyonunu inhibe eder; ancak bir kere oluştuğunda çözemez. Bu nedenle fetuin A, kemik mineralizasyonunu inhibe etmeden dolaşımdaki istenmeyen kalsifikasyonları önleyebilir (8). Kemik iliği stromal hücrelerinde mineralizasyonu inhibe ederek ve kemik matriks proteinlerinin ekspresyonunu suprese ederek TGF-β ve BMP-2'yi bağlar (45, 46). Fetuin A defisitli farelerde hiperkalsemi varlığında iskelet dışı kalsifikasyon gelişir (47). Azalmış Fetuin A düzeyleri artmış KVH riski ile ilişkilidir. Sığır VSMCs' de üremik serumla indüklenen kalsifikasyonu, doz bağımlı olarak inhibe eder. Diyaliz hastalarında Spinal CT ile saptanan koroner arter kalsifikasyonu ile fetuin A düzeyleri ters orantılıdır (48).

İnflamasyon

İnflamasyon mikrobiyal ajanların invazyonu ya da kimyasal, fiziksel travmatik hasarlanmaya karşı organizmanın verdiği lokal koruyucu bir reaksiyondur (49). İnflamasyonun eksikliği yada fazlalığı morbidite ve mortaliteye neden olabileceği için inflamatuar yanıt eksternal ve internal uyaranlarla dengede tutulmalıdır. KBY'de çeşitli yollarla morbidite ve mortaliteyi artıran inflamasyon; akut veya kronik olabilir. Akut inflamasyonu başlatan ve sürdüren medyatörler; prokoagülanlar, fibrinolitikler ve sitokinlerdir. Kronik inflamasyon ise immün sistem ve vaskülarizasyonuda içine alan bir dizi biyolojik kaskad yolu ile olur ve dokuda proinflamatuar

medyatörlerin akümülasyonuna yol açar. Daha sonrasında doku desktrüksiyonu olabilir ve doku onarımı için IL-4, IL-10, TGF-β gibi medyatörler salınabilir (50).

Günümüzde KBY'nin erken evrelerinde (evre 3) immün sistemin aktifleştiği ve KBY de görülen hızlanmış ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, insülin direnci, artmış kas katabolizması, iştah kaybı ve renal osteodistrofi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). KBY de immün fonksiyon bozukuğu ile ilgili yapılan birçok çalışmada, hastalarda etkin olmayan immün yanıtın klinik bulguları gözlenmiştir (52). KBY de hastaların yaklaşık %30-50'sinde renal replasman tedavisi (RRT) öncesinde aktive immün sistemin serolojik göstergeleri pozitiftir ve RRT başlangıcında ve sonrasında da klinik stabilizasyona rağmen devam ettiği gözlenmiştir (53-56).

KBY de kronik inflamasyonun klasik medyatörleri; hipoalbuminemi, malnutrisyon, ateroskleroz, β glukanlar, L-fukoz, esotoksinler, asetat, silikon ve lipopolisakkaritlerdir (57). KBY de buna ilave olarak ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. AGE endotel hücreleri ile etkileşime girerek, inflamasyona ve ateroskleroza yol açar ve renal klirensin azalmasına yol açacak şekilde birikir.

Erişkin üremik hastalarda oksidatif strese karşı koruyucu rol oynayan glutatyon seviyelerinin yapılan çalışmalarda azaldığı gösterilmiştir. Antioksidan tedavinin yararı insanlarda tam olarak kanıtlanamamışsa da Massola Shimizu ve ark. (50) ; 5/6 nefrektomili ratlara NAC (N-asetilsistein) verdiklerinde kontrol grubuna göre oksidatif stresin daha çok azaldığını, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ve kilo kazanımının daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Erişkin KBY'de inflamasyona yol açtığı düşünülen diğer faktörler; ileri oksidasyon protein ürünlerinin birikimi, PPAR (peroxisome proliferators-activated receptor), leptin, artmış lipid peroksidasyonudur (58-60). Demir de ayrıca bir pro-oksidan faktördür ve yapılan çalışmalarda intravenöz demir uygulanılan KBY'li hastalarda pro-inflamatuar kemokin monosit kemoatraktan protein-1'in idrar ve plazma ekskresyon hızında artma olduğu gösterilmiştir (61).

KBY'de sitokinlerin primer ya da sekonder medyatörler olup olmadığı bilinmemektedir. Kimmel ve ark., nutrisyon belirteci olan serum albumin düzeyi ile serum IL-13 ve TNF-α düzeyleri arasında pozitif; IL-2, T hücre sayıları ve T bellek hücre fonksiyonları arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Sonuçta serum proinflamatuar sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-13, TNF-α) artmış mortalite ile yakından ilişkilidir (62). Yapılan çalışmalarda KBY'de sağlıklı bireylere göre CRP, IL-6, solubl IL-2 reseptör (sIL2R) düzeylerinde yükseklik, $CD4^+$ ve $CD8^+$ hücrelerinin sayısında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca KBY'de in vitro stimulasyonu takiben kısa sürede TNF-α, IFN-γ, IL-2'yi fazla miktarda üreten $CD28^-$, $D57^+$, $HLA\text{-}DR^+$ hücrelerin dolaşımdaki oranlarıda yüksek bulunmuştur.

CRP, uzun süre önce tanımlanmış majör bir akut faz reaktanıdır. 1,15 kDa ağırlığında olup pentamer yapıdadır ve yarılanma ömrü 19 saattir. Esas olarak karaciğerde sentezlenmekle birlikte az miktarda endotel hücrelerinde de üretilebilir. Hemodiyaliz hastalarında serum düzeyleri sağlıklı kontrollere göre 8-10 kat daha yüksek saptanan CRP, inflamatuar uyaranlara yanıt olarak 1000 katı artabilir (63). Yapılan çalışmalarda CRP'nin nitrik oksit (NO) inhibisyonu yolu ile vazodilatasyonu azaltarak, ANG II (anjiotensin II) stimulasyonu yolu ile vazokonstriksiyonu arttırarak, NO sentetazı azaltıp, endotelin-1 salınımını arttırıp, proinflamatuar medyatör nükleer faktör kappa B yolu ile endotel hücre fonksiyonlarının farklılaşmasını bozmak yolu ile; böbrek hücre dinamiğini değiştirerek, renal kan akımı ve plazma akımı üzerine zararlı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (64-66). Bununla birlikte CRP inflamasyona sebep mi oluyor yoksa sadece inflamasyonun göstergesi mi sorusu tam cevap bulmuş değildir. Ancak hemodiyaliz hastalarında tüm nedenlerden ve kardiyovasküler kaynaklı mortaliteyi arttırdığı kesin olarak gösterilmiştir (63, 67, 68).

KBY'de Kronik İnflamasyonun Nedenleri

KBY'de inflamasyonun ve proinflamatuar sitokinlerin düzeyini arttıran birçok neden varsa da daha tam olarak anlaşılabilmiş değildir (69, 70) (Tablo-3).

Tablo-3: KBY'de kronik inflamasyon nedenleri.

Üremik toksinlerin birikimi, AGE (ileri glikasyon son ürünleri)
Sıvı fazlalığı
Sitokin klirensinde azalma
Genetik faktörler
Ateroskleroz
Persistan enfeksiyonlar
Kalsiyum fosfor dengesizliği ve hiperparatiroidi
HD' de ilave nedenler;
Greft ve fistül enfeksiyonları
Biyouyumsuz diyalizat ve membran
Kontamine diyalizat ve endotoksine maruziyet
PD'de ilave nedenler;
Peritonit veya çıkış yeri enfeksiyonları
Biyouyumsuz diyalizat
Kontamine diyalizat ve endotoksin maruziyeti

Farklı evrelerdeki renal yetmezlikli hastalarda kreatinin klirensi ile sitokinler ve onların solubl reseptörlerinin plazma seviyeleri pozitif koreleyken, sağlıklı bireylere göre IL-6 solubl reseptörlerinin renal atılımı daha düşüktür (54, 71, 72). Üremik toksinlere bağlı inflamatuar yanıtın tetiklenmesi ile AGE oluşur. AGE'nin bir türü olan pentozidin ile CRP arasında pozitif korelesyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (73). İnflamasyonun diyaliz öncesi dönemde aktifleştiği bilinmekle birlikte diyalizin kendisi de inflamasyona neden olabilir. Diyaliz esnasında kan ve diyalizerin teması inflamasyonu uyarır (74). Sitter ve ark. (75), ultrasaf diyalizat

kullanımının konvansiyonel diyaliz ile karşılaştırıldığında CRP'yi daha fazla düşürdüğünü göstermişlerdir. Biyouyumsuz diyalizat kullanımı ise; plazma protein-membran temasına bağlı kompleman aktivasyonu, bakteri kontamine diyalizattan kan kompartmanına geri infilitrasyon ve immünkompetan hücrelerin diyaliz sistemi materyali ile teması yolu ile inflamasyonu uyarabilir (76).

Vitamin D Tedavisinin Vasküler Kalsifikasyon Üzerine Etkileri

Vasküler kalsifikasyon KBY'li hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Geleneksel risk faktörlerine ek olarak mineral metabolizmasındaki değişiklikler KBY'li hastalarda KVH ile ilişkilidir (77-79). Günümüzde tedavide kullanılan çeşitli vitamin D reseptör aktivatörleri/analogları (VDRA) mevcuttur. Vitamin D reseptörüne (VDR) yüksek afinite gösteren, aktif, nonselektif bir bileşen olan kalsitriol ($1,25[OH_2]D_3$); klinikte sıkça kullanılır ve diyaliz hastalarındaki aşırı PTH salgısını baskılamakta hayli başarılıdır (80). Ancak kalsitriol ile yapılan bu etkin tedavi çoğu zaman hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ile komplike olmaktadır (81). Kalsitriol ile benzer reseptör aktivitesine sahip parikalsitol ise kalsitriol tedavisi ile oluşan komplikasyonların üstesinden gelmek için geliştirilen, selektif ve aktif bir D vitamini analoğudur (82, 83). Bu özellik parikalsitolün intestinal kalsiyum taşıyıcı proteinleri üzerindeki azalmış stimülasyon etkisinden ve intestinal VDR'nin upregülasyonundaki başarısızlığından kaynaklanmaktadır (84, 85).

Yapılan çalışmalarda parikalsitol tedavisinin PTH supresyonu üzerine daha etkili olduğu ve serum Ca ve P düzeylerine minimal etkisi olduğu gösterilmiştir (86, 87). Gözlemsel çalışmalar sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılan vitamin D ve analoglarının KBY'li hastalarda yaşam süresini arttırdığını göstermişse de; 60.000 hemodiyaliz hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada; 3 yıl süresince IV parikalsitol tedavisinin IV kalsitriole göre sağkalım üzerinde belirgin olumlu etkileri gözlenmiştir.

Benzer çalışmalarda IV parikalsitol tedavisinin, hastanede kalış oranlarını kalsitriole göre azalttığı gösterilmiştir (88-90).

Kalsitriol ve analoglarının 100'den fazla genin upregulasyonunda ve 50'den fazla genin downregulasyonunda rol oynadığı ve bu genlerin; hücre sikluslarında, proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonunda rol aldığı DNA mikrodizilim teknolojileri ile gösterilmiştir (91). Fizyolojik dozlardaki vitamin D, aterosklerozda rol oynayan bazı adezyon molekülleri ile matriks metalloproteinlerinin ekspresyonunu ve inflamasyonu azaltarak vasküler kaksifikasyondan koruyabilir (92-95).

Hücre kültürlerinde kemik proteinleri üretebilme ve artmış Ca ve P varlığında mineralize olabilme özelliğine sahip VSMCs' deki kemik proteinlerinin her biri vitamin D tepkili elementler (VDREs) içermektedir. Bu nedenle vitamin D'nin sadece kemik mineralizasyonunda değil aynı zamanda VSMCs' lerde de mineralizasyonda etkili olduğu düşünülmektedir (96).

VSMCs'de vitamin D reseptörü (VDR) mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kalsitriol; kültüre edilmiş sıçan VSMCs ve tavşan aorta VSMCs'inde selüler Ca alımını ve VDR sayısını arttırmaktadır. Kalsitriolün 10^{-10} M ve üzerindeki derişimlerde ugulanması halinde, VSMCs proliferasyonunu azalttığı ve epidermal büyüme faktörünün (EGF) VSMCs' nin proliferasyonu üzerindeki stimulan etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir. (97-99).

Kalsitriolün suprafizyolojik dozları ($>10^{-8}$ M) ile yapılan çalışmalarda ise vasküler kalsifikasyonun indüklendiği gözlenmiştir (100). Yine deneysel çalışmalarda VSMCs'de parikalsitolün kalsitriole göre proliferatif yanıtı daha az uyardığı gösterilmiştir (101).

Suresh ve ark.'nın (102) yaptıkları deneysel çalışmada ise kalsitriol ve parikalsitolün sekonder hiperparatiroidizmi düzeltecek yeterlilikteki dozlarda kullanıldığında kalsifasyondan koruduğu daha yüksek dozlarda kullanıldığında ise kalsifikasyonu uyardığı gösterilmiştir.

İnsanlarda ise kalsitriol ve analoglarının vasküler kalsifikasyonu stimüle ya da inhibe ettiğine dair kesin kanıtlar gösteren çalışmalar yoktur (96). Biz bu çalışmamızda HD hastalarında parikalsitol ve kalsitriol tedavisi

ile fetuin A değerlerinin değişimini ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini, aynı zamanda bazal fetuin A değerlerinin demografik özellikler, primer hastalık etyolojisi ve biyokimyasal belirteçlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2008 - Ağustos 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı hemodiyaliz ünitesi, Marmara hemodiyaliz ünitesi ve Bursa hemodiyaliz ünitesinde haftada 3 kez düzenli hemodiyaliz tedavisi alan toplam 71 hasta katıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul komisyonu tarafından 21 Ekim 2008 tarihinde onaylanarak protokole göre hastaların onamı alındı. Çalışmaya katılan hastaların 24'ü çalışmanın ilk üç aylık periyodunu akut enfeksiyon, hiperkalsemi, hiperfosfatemi nedeni ile tamamlayamadan çalışmadan çıkarıldı. 47 hastanın 21'i ise 3. aydan sonra renal transplantasyon (1), exitus (2), PTH seviyelerinin normalizasyonu, hiperfosfatemi, hiperkalsemi, akut enfeksiyon nedeni ile çalışmaya devam edemedi. Bazal ve 3. ay değerlendirmesi 47 hasta üzerinden, 6 aylık değerlendirme 26 hasta üzerinden yapıldı.

Dahil edilme kriterleri:

1- 18-65 yaş arası hemodiyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalar

2- PTH>200 pg/ml, Ca < 9,5 mg/dl, P< 5,5 mg/dl

Hariç tutulma kriterleri:

1- Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, Ca x P> 55 mg^2/dl^2, PTH<200pg/ml

2- Romatolojik hastalık öyküsü

3- Malignite

4- Akut yada kronik enfeksiyon varlığı

5- D vitaminine karşı sensitivite öyküsü

6- Gebelik

7- Ciddi kardiyak hastalık öyküsü

8- Akut hepatit varlığı

9- Steroid/NSAİD kullanımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, Vücut kitle indeksi (VKİ), primer ve sekonder hastalıkları, diyaliz süreleri, kullanmakta oldukları tedaviler kaydedildi. Çalışma öncesi vitamin D veya analoğu kullanan

hastaların tedavilerine 2 hafta ara verilerek mevcut tedavinin etkinliğinin geçmesi beklendi (wash out). Hastalardan tedavi öncesi (0. hafta), 12. hafta ve 24. haftalarda 1 gece açlığı takiben hemodiyaliz öncesi direkt arteriyovenöz fistülden venöz kan örnekleri alınarak, hemoglobin (hb), lökosit (wbc), trombosit (plt), üre, kreatinin (cre), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), Ürik asit, ferritin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), paratiroid hormon (PTH), albumin, c reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lipid parametreleri ve fetuin A çalışıldı. Bazal kan örnekleri alınan hastalara rastgele yöntemle 0,02 mcg/kg x 3 kere /hafta (diyaliz sonrası) IV kalsitriol, 0,04-0,1 mcg /kg x 3 kere/hafta IV parikalsitol (diyalizin herhangi bir aşamasında) başlandı ve ilaç dozları 4 haftalık takiplerle titre edildi.

Hastalardan alınan kan örnekleri UÜTF merkez biyokimya ve Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, İmmünoloji BD laboratuvarlarında çalışıldı. Fetuin A düzeyinin ölçülmesi için antikoagülan içermeyen tüplere kan örnekleri alındı. Alınan örnekler oda ısısında 15-20 dk pıhtılaşmasının beklenmesini takiben 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra epandorf kapaklı tüplere uygun miktarlarda konularak -60^0C de saklandı. Çalışma sonunda serum fetuin A düzeyleri, 2-8^0C de muhafaza edilen ticari kantitatif sandviç enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) kiti (Biovendor Laboratory medicina a.s., Czech Republic) kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü. Bu kitle saptanabilen en düşük düzeyler, 0,35 ng / ml idi. Standart eğrinin çizilmesi ve kantitatif değerlerin saptanmasında MAS eksel programı kullanıldı. Serum örnekleri analiz öncesinde tamponda 1/10 000 oranında seyreltilerek ng/ml cinsinden hesaplanarak daha sonra g/l'ye çevrildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar içi ardışık ölçüm değerleri için nonparametrik testlerden Wilcoxon Signed Ranks, parametrik testlerden eşleştirilmiş örneklem testi

kullanıldı. 0. ve 3., 0. ve 6. , 3. ve 6. ay yüzde değişim değerlerinin farklılığına Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Bazı bazal değerlerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar %95 güvenirlik düzeyinde yorumlandı. Sürekli değişkenler için sonuçlarda ortalama değerlerle birlikte değişkenlik ölçütü olarak standart sapma verildi. Değerlendirme sırasında anlamlılık düzeyi $p< 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Hastalar parikalsitol ve kalsitriol uygulanmasına göre rastgele yöntemle iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, diyaliz süreleri, VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında Ca (p:0,13), PTH (p:0,59), P (p:0,631), Ca x P (p:0,9), albumin (p:0,7) değerleri açısındanda anlamlı farklılık yoktu. Hastaların demografik özellikleri Tablo-4'de primer hastalık dağılımları Tablo-5'de, bazal, 3.ay ve 6.ay biyokimyasal, hematolojik ve inflamatuar belirteçlerin ortalama değerleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-4: Hastaların demografik özellikleri.

	Parikalsitol	Kalsitriol	P
Yaş	45±11,6	49±10,4	0,207
HD süresi(yıl)	6,7±5,6	6,1±5,3	0,847
VKI(kg/m^2)	24,8±7,7	24,2±5,3	0,992
Cinsiyet(E/K)	13/11	11/12	0,664

Tablo-5: İki grubun primer hastalık dağılımları.

	Parikalsitol		Kalsitriol		p
	n	%	n	%	
Böbrek kaynaklı	5	%20,8	5	%21,7	0,48
Primeri bilinmeyen	10	%41,7	12	%52,2	0,47
Ht	6	%25	4	%17,4	0,7
DM	2	%8,3	1	%4,3	0,23
Diğer	1	%4,2	1	%4,3	0,18

Tablo-6: 0-3-6.ay ortalama hematolojik, biyokimyasal ve inflamatuar değerler.

	parikalsitol	kalsitriol		parikalsitol	kalsitriol
Fosfor(mg/dl)			ALP(IU/L)		
Bazal	4,09±0,7	4,8±0,8	Bazal	132±66	114±61
3.ay	4,6±1	4,7±0,9	3.ay	115±47	124±64
6.ay	4,5±1	5,2±1	6.ay	108,3±28	100±49
CaxP(mg^2/dl^2)			ALT(IU/L)		
Bazal	35±6,7	42,9±7,1	Bazal	21±11	16±12
3.ay	40,6±8,2	43,8±8,7	3.ay	17±8	13±7
6.ay	39,9±9	49±9,6	6.ay	17±9	24±22
Kreatinin(mg/dl)			Ferritin(ng/ml)		
Bazal	8,9±2,8	9,2±2,4	Bazal	970±709	885±602
3.ay	8,8±2,5	9,7±2,9	3.ay	924±605	905±597
6.ay	7,9±2,7	9±2,3	6.ay	1052±707	1579±1187
Lökosit(µL)			Ürik asit(mg/dl)		
Bazal	6978±1900	6636±2708	Bazal	6,6±1,4	6,8±1,2
3.ay	6832±2159	6667±2490	3.ay	6,3±1,4	6,5±1,2
6.ay	7055±2155	5887±1977	6.ay	6,4±1,3	6,1±1,3
Hemoglobin(g/d)			Albumin(g/dl)		
Bazal	11,5±1,38	11,7±0,8	Bazal	4,2±0,2	4,3±0,2
3.ay	11,4±1,48	11,1±0,9	3.ay	4,3±0,3	4,2±0,2
6.ay	11,7±1,2	11,2±1,2	6.ay	4,1±0,3	4,1±0,3
ESR(mm/s)			CRP(mg/dl)		
Bazal	41,3±18,7	46±30	Bazal	1,9±3,3	1,6±2,3
3.ay	37,3±21	34±17	3.ay	2,3±4,7	2±3,2
6.ay	39,5±20	30,8±29	6.ay	1,5±1,8	1,07±1,8
Fetuin A(g/l)			PTH(pg/ml)		
Bazal	0,58±0,11	0,58±0,08	Bazal	500±195	546±255
3.ay	0,59±0,13	0,6±0,12	3.ay	317±159	380±293
6.ay	0,55±0,15	0,53±0,07	6.ay	399±236	422±427
Kalsiyum(mg/dl)			Üre (mg/dl)		
Bazal	8,6±0,6	8,8±0,5	Bazal	134±40	134±35
3,ay	8,7±0,7	9,2±0,6	3.ay	135±37	123±35
6.ay	8,7±0,4	10,6±3,8	6.ay	116±21	153±113

Hastaların primer hastalık etyolojisine göre inflamasyon belirteçleri ve Fetuin A bazal değerleri karşılaştırıldı (Tablo-7). Böbrek hastalıkları nedeni ile HD' e giren hastalarda fetuin A değeri belirgin yüksek iken hipertansiyon nedeni ile HD'e giren hastalarda daha düşük saptandı. (p:0,046) ESR ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık olmasa da DM grubunun en yüksek değerlere sahip olduğu gözlendi.

Tablo-7: Primer hastalık etyolojisine göre ortalama ESR, CRP, Fetuin A ve p değerleri.

	Böbrek kaynaklı	Primeri bilinmeyen	Ht	DM	Diğer	p
ESR	46,5±24,5	36,6±25,6	48±20,9	69±22,7	17±24,7	0,172
CRP	0,66±0,07	2,2±3,8	1,9±1,7	3,07±3,5	0,83±0,74	0,386
FetuinA	0,64±0,07	0,57±0,1	0,52±0,08	0,57±0,01	0,59±0,01	**0,046***

*= %95 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık.

Hastaların bazal ESR, CRP, Fetuin A değerlerinin; yaş, cinsiyet, HD süresi, VKİ ile ilişkisi değerlendirildi. Fetuin A ile VKI arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,00), HD süresi ile anlamlı negatif korelasyon (p:0,03) saptandı (Tablo-8). Fetuin A ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. Hastaların cinsiyete göre ortalama ESR, CRP, Fetuin A değerleri Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo -8: Bazal Fetuin A, ESR, CRP değerlerinin demografik özelliklerle ilişkisi (p).

	Fetuin A	CRP	ESR
Yaş	0,566	0,856	0,674
VKİ(kg/m^2)	**0,000****	0,548	0,661
HD süresi	**0,030***	0,302	0,086
cinsiyet	0,921	0,186	0,690

*p< 0,05 =%95 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık
**p< 0,01=%99 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo-9:Cinsiyete göre Fetuin A, ESR, CRP'nin ortalama ve p değerleri.

	Fetuin A(g/l)	CRP(mg/dl)	ESR(mm/h)
Kadın	0,57±0,1	1,5±0,5	45±26
Erkek	0,58±0,08	2,1±0,6	42±23
P	0,6	0,186	0,9

Hastaların bazal ESR, CRP ve Fetuin A değerlerinin Ca, P, Ca x P, PTH, albumin, ferritin, üre, kreatinin, ALP, ürik asit, hb, trombosit, lökosit ile ilişkisi değerlendirildi. Fetuin A ile ferritin arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,018,r:-0,344), CRP ile Ca arasında anlamlı negatif (p.0,004, r:-0,35) ferritin ile anlamlı pozitif korelasyon (p:0,008, r:0,384), ESR ile trombosit ve lökosit değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p:0,03, r:0,31, p:0,001, r:0,4) (Tablo-10).

Tablo-10: Bazal ESR, CRP, Fetuin A değerlerinin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi (p).

	Fetuin A		CRP		ESR	
	p	r	p	r	p	r
Ca	0,450	0,1	**0,004****	-0,35	0,814	0,01
P	0,167	-0,2	0,270	0,2	0,270	0,2
CaxP	0,257	-0,2	0,349	0,1	0,400	0,3
PTH	0,402	-0,1	0,840	-0,0	0,113	-0,13
Albumin	0,05	0,285	0,07	-0,260	0,635	0,07
Ferritin	**0,018***	-0,344	**0,008****	0,384	0,31	-0,15
Üre	0,3	-0,15	0,9	0,01	0,2	0,2
Cre	0,5	-0,1	0,6	0,1	0,4	0,1
Hb	0,4	-0,1	0,7	-0,1	0,5	- 0,1
lökosit	0,6	0,1	0,2	0,1	**0,03***	0,31
trombosit	0,3	0,1	0,5	- 0,1	**0,001****	0,4
ALP	0,9	0,01	0,3	- 0,2	0,4	-0,1
Ürik asit	0,06	0,3	0,9	-0,01	0,5	0,1

* p<0,05=%95 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farfklılık
** p<0,01= %99 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık

Fetuin A'nın ESR ve CRP ile ilişkisi incelendiğinde; Fetuin A ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,017 r:-0,357) saptandı. Fetuin A ile ESR pozitif korele idi ancak anlamlı değildi(p:0,6 r:0,1).

Hastaların 0-3.ay değerleri karşılaştırıldı. Parikalsitol grubunda P ve Ca x P değerlerinde anlamlı artış, PTH değerinde anlamlı azalma saptandı (p:0,021,p:0,012,p.0,001). Kalsitriol grubunda Ca değerinde anlamlı artış (p:0,002), PTH, Hb ve ESR değerlerinde anlamlı azalma (p:0,021,p:0,002,p:0,008) saptandı. İki grubun 0-3.ay değerlerinin % değişimi karşılaştırıldığında parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre P değerinde anlamlı artış saptandı (p:0,047). (Tablo-11)

Tablo-11: 0-3. ay ortalama değişim, grup içi ve gruplar arası p değerleri.

	Parikalsitol		**Kalsitriol**		**Gruplararası p değeri**
	Ortalama % değişim	Grupiçi p değeri	Ortalam% değişim	Grupiçi p Değeri	
Fosfor	0,18	**0,021***	0,03	0,596	**0,047***
Kalsiyum	1,4	0,134	3,4	**0,002****	0,148
Caxp	0,19	**0,012***	0,04	0,695	0,101
PTH	-0,29	**0,001****	-0,30	**0,021***	0,882
Üre	0,05	0,943	-0,03	0,108	0,157
Kreatinin	0,02	0,796	0,06	0,244	0,663
Lökosit	-145	0,704	30	0,911	0,530
Hb	-,003	0,692	-,0,05	**0,002****	0,072
Trombosit	0,276	0,513	-0,02	0,248	0,898
ALP	-0,7	0,081	0,01	0,648	0,655
ALT	-0,02	0,107	-0,06	0,229	0,617
Ferritin	1,8	0,570	0,2	0,386	0,349
Ürik asit	-0,02	0,074	-0,03	0,071	0,636
Albumin	0,06	0,504	-0,008	0,328	0,148
ESR	0,09	0,323	-0,09	**0,008****	0,750
CRP	0,44	0,876	0,9	0,987	0,758
Fetuin A	0,04	0,576	0,05	0,336	0,610

* p<0,05= %95 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık
**p<0,01=%99 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların 0-6.ay değerleri karşılaştırıldığında parikalsitol grubunda PTH, ALP ve trombosit değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı azalma(p:0,041,p:0,038,p:0,007) kalsitriol grubunda P, CaxP, ferritin düzeylerinde bazal değerlere göre anlamlı artış(p:0,019, p:0,006, p:0,028), albumin ve HDL düzeylerinde anlamlı azalma(p:0,022, p:0,028) saptandı. Her iki grubun yüzde değişimleri karşılaştırıldığında kalsitriol grubunda

parikalsitol grubuna göre ferritin düzeylerinde anlamlı artış olduğu görüldü (p:0,036) (Tablo-12).

Tablo-12: 0-6 ay ortalama değişim, grup içi ve gruplar arası p değerleri.

	parikalsitol		**kalsitriol**		**Gruplararası p değeri**
	Ortalama % değişim	Grupiçi p değeri	Ortalama %değişim	Grupiçi p değeri	
Fosfor	1,1	0,268	2,3	**0,019***	0,363
Kalsiyum	1,1	0,252	1,6	0,101	0,182
CaxP	-4	0,101	-8,4	**0,006****	0,182
PTH	2	**0,041***	1,5	0,114	0,517
Üre	1,7	0,074	0,5	0,169	0,856
Kreatinin	0,6	0,366	0,46	0,289	0,551
Lökosit	-163	0,733	-154	0,388	0,856
Hb	-0,3	0,382	0,57	0,093	0,053
Trombosit	2,6	**0,007***	0,35	0,721	0,150
ALP	21,3	**0,038***	7,5	0,554	0,551
ALT	1,3	0,187	0,3	0,779	0,391
Ferritin	0,34	0,733	2,1	**0,028***	**0,036***
Ürik asit	1,8	0,062	1,4	0,139	0,586
Albumin	0,1	0,091	0,2	**0,022***	0,660
ESR	1,2	0,205	1,4	0,155	0,816
CRP	0,03	0,975	1,4	0,139	0,391
Fetuin A	1,5	0,121	1	0,314	0,897
T.kolesterol	0,6	0,535	0,5	0,575	0,391
HDL	0,7	0,459	2,1	**0,028***	0,241
LDL	1,1	0,256	1,1	0,241	0,723
TG	0,1	0,918	1,1	0,285	0,623

* p<0,05=%95 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farfklılık
** p<0,01= %99 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların 3-6. ay değerleri karşılaştırıldığında parikalsitol grubunda üre değerlerinde anlamlı düşme (p:0,036), kalsitriol grubunda Ca x P, ALT ve demir replasmanından bağımsız olarak ferritinde artış, CRP düzeyinde düşme (p:0,03, p:0,021, p:0,022, p:0,012) saptandı (Tablo-13).

Tablo-13: 3-6.ay ortalama değişim,grup içi ve gruplar arası p değerleri.

	parikalsitol		kalsitriol		
	Ortalama% değişim	Grupiçi p değeri	Ortalama% değişim	Grupiçi p değeri	Gruplararası p değeri
Fosfor	0,28	0,776	1,7	0,083	0,077
Kalsiyum	0,6	0,526	0,89	0,373	0,856
Caxp	1,5	0,593	-6,9	**0,032***	0,053
PTH	0,3	0,679	0,66	0,508	0,452
Üre	2,1	**0,036***	0,35	0,721	0,087
Kreatinin	1,1	0,255	0,66	0,506	0,391
Lökosit	-69	0,866	-172	0,582	0,816
Hb	-0,33	0,329	0,1	0,891	0,336
Trombosit	1,2	0,205	0,3	0,760	0,452
ALP	6,3	0,195	1,7	0,819	0,856
ALT	0,9	0,345	2,3	**0,021***	**0,036***
Ferritin	1	0,334	2,2	**0,022***	0,182
Ürik asit	0,9	0,348	0,153	0,878	0,897
Albumin	0,14	0,053	0,12	0,081	0,776
ESR	-0,68	0,862	3,5	0,677	0,336
CRP	1,4	0,155	2,4	**0,012***	0,150
Fetuin A	1,3	0,179	1,9	0,052	0,698

* p<0,05=%95 güvenirlilik düzeyinde anlamlı farfklılık

Hastaların grup içi 0-3, 3-6, 0-6. ay yüzde değişimlerinde ESR, CRP, Fetuin A değerlerinin birbirleri ile, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkileri değerlendirildi.

0-3 ay yüzde değişimlerine bakıldığında parikalsitol grubunda Fetuin A ile hb arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,03), CRP ile Ca arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,014) lökosit ile pozitif korelasyon (p:0,01), ESR ile P, Ca x P, ferritin, üre, kreatinin arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,002, p:0,002, p:0,000, p:0,03, p:0,006) saptandı. Kalsitriol grubunda fetuin A ile ESR arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,007), CRP ile ürik asit arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,002) saptandı.

3-6. ay yüzde değişimlerine bakıldığında kalsitriol grubunda ESR ile PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,039), fetuin A ile anlamlı negatif korelasyon (p:0,013) saptandı.

0-6. ay yüzde değişimlerinin değerlendirilmesinde kalsitriol grubunda CRP ile Ca x P arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,004) olduğu görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar KBY' de başlıca morbidite ve mortalite nedenidir ve vasküler kalsifikasyon insidansı bu hastalarda gittikçe artmaktadır (103, 104). KBY'de vasküler kalsifikasyon direkt grafilerde ilk kez 1976 yılında tanımlanmıştır. 1969-1977 yılları arasında ölen hastaların otopsilerinde vasküler kalsifikasyon sıklığının %50-70 gibi dikkate değer bir oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir (105, 106). Yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun KBY'de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ve temelinde üremiye bağlı vasküler kalsifikasyon aktivatörlerinin (hiperkalsemi, hiperfosfatemi, BMP-2, okside LDL gibi) serumda artışının yanı sıra düzeyi azalmış kalsifikasyon inhibitörlerinin (Fetuin A, MGP gibi) ve inflamasyonun rolü büyüktür (107-110).

Vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinden Fetuin A yaklaşık 56 kDa ağırlığında olan bir serum glikoproteinidir. Erişkinlerde çoğunlukla karaciğerde sentezlenen ve plazmada bol miktarda bulunan (0.4-1 g/l) bir kalsifikasyon inhibitörüdür (28). HD hastalarında normal renal fonksiyonlara sahip kontrol grupları ile karşılaştırıldığında serum Fetuin A seviyelerinin daha düşük olduğu ve kalsifikasyonu inhibisyon özelliğinin azaldığı; seruma Fetuin A eklenmesi ile etkilerinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterlmiştir (111).

KBY'de vasküler kalsifikasyon ile Fetuin A ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiye dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalar genellikle hayvan deneyleri şeklinde ya da KBY'li hastaların tek seferlik örneklemlerinde fetuin A ile biyokimyasal ve inflamatuar belirteçlerin karşılaştırılması ve çeşitli yöntemlerle (EBCT, USG, x-ray vb) koroner kalsifikasyon skorlaması ya da arteriel sertlik ölçümlerine dayanmaktadır. KBY'li hastalarda kullanılan medikal tedavilerin fetuin A üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar ise Ca içeren ve içermeyen fosfat bağlayıcı tedavilerin etkileri ile ilgilidir. Kalsitriol ve analoglarının vasküler kalsifikasyona katkıları ile ilgili deneysel çalışmalar mevcuttur; ancak fetuin A

ile ilişkili ya da ilişkisiz vasküler kalsifikasyon üzerine etkileri ile ilgili kesin kanıtlar gösteren insan çalışmaları yoktur.

Biz, bu çalışmamızda HD hastalarında parikalsitol ve kalsitriol tedavisi ile fetuin A değerlerinin değişimini ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini, aynı zamanda bazal fetuin A değerlerinin demografik özellikler, primer hastalık etyolojisi ve biyokimyasal belirteçlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bilindiği gibi yaş ve HD süresi kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir ve bu bir çok çalışmada gösterilmiştir (112, 113). Braun (114), Guerin (115), Goodman (116) ve Raggi (117); yaş ve HD süresi arttıkça kalsifikasyonun arttığını yaptıkları çalışmalarda farklı görüntüleme yöntemleri ile göstermişlerdir.

Zheng ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada ise, vasküler kalsifikasyonun belirteçlerinden olan fetuin A ile koroner arter kalsiyum skorlaması arasında belirgin ters ilişki gözlenirken fetuin A ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Oikawa ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada Fetuin A ve HD süresi arasında anlamlı negatif korelasyon görülürken; Wigger ve ark.'nın (120) çocuk ve genç erişkinlerle yaptığı çalışmada yaş ve cinsiyet ile fetuin A düzeyleri arasında ilişki görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile fetuin A arasında korelasyon saptanmazken HD süresi ile Fetuin A arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (p:0,03, r:-0,32). Bu bulgular; Oikawa, Zheng ve Wigger ile arkadaşlarının çalışmalarını desteklemektedir.

KBY'li hastalarda beslenmeyi etkileyen birçok faktör bulunmakta ve malnutrisyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (121). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan en basit yöntemlerden biri olan vücut kitle indeksinin (VKİ) kalsifikasyonla ilişkisini incelemek için Cianciolo ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada VKI, kalsifikasyondan koruyucu bir faktör olarak karşılarına çıkmıştır. Yüksek VKI'ne sahip hastalarda

koroner arter kalsiyum skorlaması (CACS) belirgin olarak düşük tespit edilmiştir.

Kras´niak ve ark.'nın (123) çalışmasında ise CACS ve VKI arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ve KBY'de hızlanmış kalsifikasyon için risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Pertosa ve ark. (3) ise fetuin A' nın kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında bazal fetuin A ile VKI arasında anlamlı değilse de pozitif korelasyon saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda, VKI her iki hasta grubunda normal sınırlarda olup; fetuin A ile arasında anlamlı pozitif korelasyon (p:0,000, r:0,492) bulunmuştur., Bu bulgu, Canciolo'nun çalışmasındaki gibi yüksek VKI'nin kalsifikasyondan koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.

KBY'de hipertansiyon (Ht) ve diabetes mellitus (DM) bilinen geleneksel risk faktörleridir (124). Vasküler kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin A; insülin reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonu nedeni ile artmış KVH riski ile ilişkili olan metabolik sendrom ve insülin direncini indükler (125). Yapılan bir çok çalışmada DM ile vasküler kalsifikasyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. (117, 126) KBY olmayan olgularda yapılan bazı çalışmalarda fetuin A ile DM riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve fetuin A; DM için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (127, 128).

Ht geleneksel risk faktörü olarak bilinmekle birlikte fetuin A ile direkt ilişkisi bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda fetuin A seviyeleri renal kaynaklı sebeplerden (PKBH,TIN,VUR,GLNF gibi) dolayı diyalize giren hasta grubunda daha yüksek iken (0,64±0,07g/l), özellikle Ht etyolojisine sahip hastalarda en düşük seviyede (0,52±0,08 g/l) olduğu görülmüştür. DM'lu hasta grubunda fetuin A ortalama bir değere (0,57±0,01 g/l) sahip olmakla birlikte, CRP düzeyleri (3,07±3,5 mg/dl) en yüksek seviyede tespit edilmiştir. Bu bulgular; geleneksel risk faktörü olarak bilinen Ht' nun belki de fetuin A seviyesi düşük bireylerde daha ciddi kardiyovasküler hastalıklara sebep olabileceğini ve diğer hipertansif olgulardan farklı olarak renal yetmezlikli bireylerde vasküler

kalsifkasyon gelişiminde, daha ön planda olabileceğini düşündürmüş olmakla birlikte, DM ve diğer hastalıkların vasküler kalsifikasyonun gelişimine katkılarının incelenmesi açısından yeni çalışmalar gerekmektedir.

İnflamasyon vasküler kaksifikasyonun gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülen bir başka faktördür (129). KBY'de hastaların yaklaşık %30-50'sinde renal replasman tedavisi (RRT) öncesinde aktive immün sistemin serolojik göstergeleri pozitiftir. RRT başlangıcında ve sonrasında da klinik stabilizasyona rağmen devam ettiği gözlenmiştir (53). Ketteler ve ark.'nın (111) 312 HD hastasında yaptıkları bir çalışmada fetuin A ve CRP arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada fetuin A ile albumin arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Pertosa (3) ve Wang'ın (130) yaptıkları çalışmalarda da aynı sonuç elde edilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak Hermans ve ark.(131), Fetuin A ile CRP ve albumin arasında ilişki bulamamış olup bunu çalışma hastalarındaki düşük inflamasyon durumuna bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla paralel olarak CRP ve fetuin A arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,014, r:-0,34) saptanmıştır. Fakat Hermans ve ark.'nın çalışmasındaki gibi fetuin A ile albumin arasında anlamlı ilişki (p:0,05, r:0,285) bulunmamıştır. Buna ek olarak; çalışmamızda ferritin ile fetuin A arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,018 r,-0,344) CRP ile anlamlı pozitif korelasyon, albumin ile anlamlı negatif korelasyon (p:0,002, r:-0,44) tespit edilmiştir. Bu bulgu bize ferritin yüksekliğinin de CRP yüksekliği ve fetuin A düşüklüğü gibi, KVH ve kalsifikasyon riskinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, artmış Ca x P üretiminin KBY'de KVH riskini ve vasküler kalsifikasyon gelişimini arttırdığı düşünülmektedir (132). Goodman ve arkadaşlarının genç KBY'li hastalarda yaptığı bir çalışmada koroner arter kalsifikasyon gelişiminin normal populasyona göre çok daha erken olduğu ve bunun hiperfosfatemi, artmış Ca x P üretimi ve günlük Ca miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (116). Benzer bulgular Raggi (117), Oh (126) ve Eifinger'in (133) yaptığı çalışmalarda da gözlenmiştir. Bunun tersine Braun (114) ve Guerin'in (115) çalışmalarında

hiperfosfatemi, hiperkalsemi, artmış Ca x P üretimi ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki bulunamamıştır. Fetuin A hakkında yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda ise hiperkalsemi, hiperfosfatemi ya da Ca x P üretimi ile ilişki bulunamamıştır. ilk kez Pertosa ve ark.'nın (3) çalışmasında fetuin A seviyeleri ile Ca x P üretimi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamız da Fetuin A ile düzeltilmiş Ca arasında pozitif, P ve Ca x P üretimi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Fakat istatiksel olarak anlamlı değildir. Farklı olarak çalışmamızda bazal Ca ile CRP değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon (p:0,014 r:-0,35), albumin ile anlamlı pozitif korelasyon (p:0,000 r;0,62) tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalar da her ne kadar hiperkalseminin VSMC kalsifikasyonuna yol açtığı gösterilmiş ise de (11) kalsiyumun, fetuin A ile pozitif; CRP ile negatif korelasyon göstermesi bize in vivo şartlarda hiperkalsemiden ziyade başka faktörlerin farklı mekanizmalarla vasküler kalsifikasyona yol açabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda; Ca' un pozitif akut faz reaktanları ile negatif; negatif akut faz reaktanları ile pozitif korelasyonuna sebep olabilecek faktörleri net olarak izah etmek mümkün değildir. Ancak bu etkinin, 2 haftalık wash out süresine rağmen, daha önce kullanılan D vitamini tedavisinin bir yandan hiperkalsemik etkilerine, diğer yandan da inflamasyona olan olumlu katkıları ile ilişkilendirilebileceği de düşünülmüştür.

PTH seviyelerinin vasküler kalsifikasyon üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bazıları PTH ve kalsifikasyon arasında ilişki bulmuşken (126, 110); bazılarında (114-116) ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle PTH seviyesinin vasküler kalsifikasyon açısından önemi açık değildir. PTH seviyesinin; fetuin A ile arasındaki ilişki de vasküler kalsifikasyondaki rolü kadar belirsizdir. Fetuin A ile ilgili çalışmalarda PTH ile korelasyonuna ait bilgiler mevcut değildir. Bizim çalışmamızda: PTH ile fetuin A arasında negatif korelasyon eğilimi olmasına karşın istatiksel olarak anlamlı değildir.

Sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılan kalsitriol ve analoglarının hiperparatiroidi ve mineral metabolizması üzerine etkileri ile

ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (134). Çalışmaların çoğunluğunda kalsitriol ile kıyaslandığında parikalsitolün, PTH seviyelerini daha hızlı ve anlamlı düşürürken, daha az hiperkalsemi, hiperfosfatemiye yol açtığı Ca x P üretimini daha az yükselttiği gösterilmiştir (83, 87).

Gafor ve ark.'nın (135) yaptığı çalışmada iki tedavinin PTH ve Ca üzerine etkileri diğer çalışmalarla aynı iken P ve Ca x P değerleri üzerinde ikisi arasında fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda 3.ayda her iki tedavi ile PTH seviyelerinde düşme gözlenmekle birlikte, parikalsitol grubundaki düşme daha belirgindi. Ancak istatiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hiperfosfatemi parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı ölçüde yükselirken, hiperkalsemi kalsitriol grubunda tespit edildi; ancak iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Ca x P üretimi parikalsitol grubunda daha yüksek saptandı ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu. 6. ayda ise parikalsitol PTH'ı bazale göre anlamlı olarak düşürdü ancak istatiksel olarak kalsitriol grubuna göre anlamlı değildi. Kalsitriol grubunda ise P ve Ca x P değerleri bazale göre anlamlı olarak yüksekti ancak gruplar arasında istatiksel olarak fark yoktu.

Bizim çalışmamızda parikalsitol ve kalsitriol tedavisinin Ca, P, Ca x P üretimi üzerine etkileri diğer çalışmaları tam olarak desteklememektedir. Bunun nedeni olarak; hastaların diyetsel özellikleri, fosfat bağlayıcı ajanların düzensiz kullanımı gibi faktörler ön planda düşünülmüştür. Nitekim parikalsitol grubundaki hastalar diyet açısından uyarıldıktan sonra 6. ayda bu gruptaki fosfor yüksekliğinin gerilediği görülmüştür.

Vitamin D tedavisinin hiperparatiroidi üzerindeki etkilerinin yanı sıra sağ kalım üzerine etkileri ile ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Gözlemsel çalışmalar tedavi alan HD hastalarında almayanlarla kıyaslandığında sağ kalımda artış olduğunu göstermiştir (136, 137). Mortalite üzerine etkiler kalsitriol ile kıyaslandığında parikalsitol ve dokserkalsiferol de daha iyi gibi görünmektedir (137, 138). Fakat bu tedavilerin mortaliteye olan olumlu katkılarının mekanizması net değildir (102).

Aktif D vitamininin potansiyel anti-inflamatuar etkileri vardır. Örneğin, Th1, IL2, IFNγ ve TNFα üretimini azaltır (139). Yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan sağlıklı İngiliz Bangladeşli yetişkinlerde yüksek CRP seviyeleri saptanmış ve tedavi ile 1 yıllık izlemle CRP seviyelerinin regrese olduğu gözlemlenmiştir (140). Pooneh ve ark. (141), KBY'li hastalarda yaptıkları pilot çalışmada parikalsitol tedavisi ile inflamasyonun azaldığını göstermişlerdir.

Vitamin D tedavisinin, mortaliteyi arttırdığı bilinen vasküler kalsifikasyon üzerine etkileri ile ilgili de birçok çalışma vardır. Bunların çoğu deneysel aşamadadır. İnsanlarda yapılan çalışmalar net olarak vasküler kalsifikasyonla ilişkilendirilememiştir. Vitamin D tedavisinin hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye yol açarak indirekt yolla vasküler kalsifikasyona yol açtığı düşünülmekle birlikte (142); Meema ve ark.'nın (143) PD hastalarında vasküler kalsifikasyonu düz grafilerle değerlendirdikleri çalışmada; kalsifikasyonun kalsitriol alan hastalarda almayanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Braun ve ark. (114) ise kalsifikasyon ile kalsitriol kullanımı arasında ilişki bulamamıştır.

Suresh ve ark.'nın (102) KBY'li fare modelinde yaptığı çalışma da ise sekonder hiperparatiroidiyi düzeltmek için yeterli dozda kalsitriol ve parikalsitol kullanılması halinde tedavinin aortik kalsifikasyondan koruduğu, yüksek dozlarda ise kalsifikasyonu uyardığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda; inflamasyon belirteçlerinden ESR'de 3. ayda kalsitriol grubunda bazale göre anlamlı düşme saptanmıştır. Tedavi ile her iki gruptada CRP seviyelerinde bazale göre değişiklik gözlenmemiştir. Feritin seviyeleri ise kalsitriol grubunda, demir replasmanından bağımsız olarak parikalsitol grubuna göre 6. ayda anlamlı olarak artmıştır.

Her iki gruptada tedavi ile fetuin A değerlerinde 3. ve 6. aylarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da her iki tedavi ile 3. ayda fetuin A değerlerinde bazale göre artış, 6.ayda ise kalsitriol grubunda daha fazla olmakla birlikte bazale göre düşüş gözlenmiştir. 6. ayda kalsitriol grubunda, ferritin yüksekliğine daha düşük fetuin A seviyelerinin eşlik etmesi; kalsitriol tedavisinin anti-inflamatuar etkisinin

parikalsitole göre daha düşük olabileceğini düşündürmüştür. Bu bulgu da dolaylı oarak Pooneh ve ark.'nın (141) çalışmasını destekliyor gibi görünmektedir.

Tedavi süresince her iki gruptada fetuin A ile Ca, P, Ca x P arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Bununla birlikte parikalsitol grubunda 3 ay süresince Ca ve CRP arasındaki anlamlı negatif korelasyon devam etmiştir. Kalsitriol grubunda ise fetuin A ile ESR arasında 3 ve 6. ayda anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Tedavi ile Fetuin A ile albumin, ferritin, CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Birçok parametrenin birbiri ile etkileşim içinde bulunması ve kısıtlı sayıda hasta ile çalışılması nedeni ile bu değişimler hakkında daha sağlıklı ve net yorumların yapılabilmesi, daha fazla hasta sayısını ve multivaryant analiz ile değerlendirmeyi gerektirmektedir.

Bu çalışma, kalsitriol ve parikalsitol tedavisi ile fetuin A değişimini değerlendiren ilk çalışmadır. Bizim bulgularımıza göre her iki tedavinin de 6 aylık takipte fetuin A değerleri üzerine etkileri anlamlı değildir. Fetuin A ile biyokimyasal ve inflamatuar belirteçlerin, bazal değerleri arasındaki ilişkiler literatürleri desteklese de tedavi ile gözlenen değişimlerin kıyaslanabileceği literatürler hem çok kısıtlı hemde birbirinden farklıdır. Fetuin A ile diğer belirteçlerin tedavi ile nasıl etkilendiğini anlayabilmek için, daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–266.

2. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye 2007 yılı ulusal hemodiyaliz, transplantasyon ve nefroloji kayıt sistemi raporu. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2008. 1-76.

3. Pertosa G, Simone S, Ciccone M, et al. Serum fetuin A in hemodialysis: a link between derangement of calcium–phosphorus homeostasis and progression of atherosclerosis? Am J Kidney Dis 2009; 53: 467–74.

4. Suliman ME, García–López E, Anderstam B, Lindholm B, Stenvinkel P. Vascular calcification inhibitors in relation to cardiovascular disease with special emphasis on fetuin–A in chronic kidney disease. Adv Clin Chem 2008; 46: 217–62.

5. Moe SM, Chen NX, Menso JN. The acute phase response in chronic hemodialysis patients.a marker of cardiovasculer disease ? Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 3): 19–23.

6. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Med Clin N Am 2005;89: 587–611.

7. Giachelli CM. Vasculer calcifification Mechanisms. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2959–64.

8. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vasculer calcification in chronic kidney disease. Circ Res 2004; 95: 560–7.

9. Ketteler M. Fetuin A and extraosseous calcification in uremia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14: 337–42.

10. Speer MY. Giachelli CM. Regulation of cardiovasculer calcification. Cardiovasc Pathol 2004;13: 63–70.

11. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracelluler calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. Kidney Int 2004; 66: 2293–9.

12. Jono S, McKee MD, Murry CE et al. Phosphate regulation of VSMCs calcification. Circ Res 2000; 87: E10–7.

13. Giachelli CM. Vasculer Calcification: Invitro evidence fort he role of inorganic phosphate. J Am Soc Nephrol 2003; 14: S300–4.

14. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle–mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations; a potential mechanism for accelerated vasculer calcification in ESRD. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2857–67.

15. Farzaneh–Far A, Sahanahan CM. Biology of Vascular Calcification in Renal Disease. Nephron Esp Nephrol 2005; 101: 134–8.

16. Chen XN, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and ureimc serum up–regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. Kidney Int 2002; 62: 1724–31.
17. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Derner LL, Bone Morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1993; 91: 1800–9.
18. Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix g1a protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein–2 in c3h10t1/2 cells. J Biol Chem 2001; 276: 14044–52.
19. Proudfoot D, David JD, Skepper Jn, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated low–density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. Circulation 2002; 106: 3044–50.
20. Vattikuti R, Towler DA: Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab 286: E686–E696, 2004
21. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. Circ Res. 2000; 87: 1055–1062.
22. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF–beta 1 and 25–hydroxycholesterol stimulate osteoblast–like vascular cells to calcify. J Clin Invest. 1999; 93: 2106–2113.
23. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL: Tumor necrosis factor–alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. Circulation. 2000; 102: 2636–42.
24. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25–dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone–related peptide. Circulation 1998; 98: 1302–6.
25. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotally nephrectomized rats 22–oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH) 2 vitamin D_3. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1770–6.
26. Watson KE, Parhami F, Shin V, Demer LL: Fibronectin and collagen I matrixes promote calcification of vascular cells in vitro, whereas collagen IV matrix is inhibitory. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1964–71.
27. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Tanaka N, Yamamoto H. Advanced glycation end products accelerate calcification in microvascular pericytes. Biochem Biophys Res Commun 1999; 258: 353–7.
28. Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al. Deficiencies of calcium–regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of

cardiovascular calcification in uremia. Kidney Int Suppl 2003; 84: S84–7.

29. Luo G, Ducy P, MCKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997; 386: 78–81.

30. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification–regulating proteins in human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994; 93: 2393–402.

31. Sweatt A, Sane DC, Huston SM, Wallin R. MGP and BMP2 in aortic calcified lesions of aging rats. J Thromb Haemost 2003;1: 178–185.

32. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin–deficient mice develop early–onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev 1998; 12: 1260–8.

33. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long–term hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 42: 303–9.

34. Harmey D, Hessle L, Narisawa S, Johnson KA, Terkeltaub R, Milan JL. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by akp2,enpp1 and ank; an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. Am J Pathol 2004; 164: 1199–209.

35. Lomashnili KA, Cobbs S, Hemigar RA, Hardcastle KI, O'Neill WC. Phosphate–induced vascular calcification: a role of pyrophosphate and osteopontin. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1392–1401.

36. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al. FGF–23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. Biochem Biophys Res Commun 2004; 314: 409–14.

37. Larsson T, Marsell R, Schipani E et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. Endocrinology 2004; 145: 3087–94.

38. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of FGF 23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest 2004; 113: 561–8.

39. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor–induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 6500–5.

40. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicatedas circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein–4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. Endocr Rev 2006; 27: 221–41.

41. Berndt T, Schiavi S, Kumar R. 'Phosphatonins' and the regulation of phosphorus homeostasis. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: 1170–82.

42. Razzaque MS, St–Arnaud R, Taguchi T, Lanske B. FGF–23, vitaminD and calcification: Theunholy triad. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2032–5.
43. Yoshioka Y, Gejyo F, Marti T, et al. The complete amino acid sequence of the A–chain of human plasma α2HS–glycoprotein. J Biol Chem 1986; 261: 1665–76.
44. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al. Serum concentration of human α2HS–glycoprotein during in the inflammatory process: evidence that α2HS–glycoprotein is a negative acute–phase reactant. J Clin Invest 1979; 64: 1118–29.
45. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/ alpha2–HS glycoprotein is a transforming growth factor–beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. J Biol Chem 1996; 271: 12755–61.
46. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, Szweras M, Tenenbaum HC, Dennis JW. Regulation of osteogenesis by fetuin. J Biol Chem 1999; 274: 28514–20.
47. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha2–Heremans–Schmid glycoprotein/fetuin–A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. J Clin Invest 2003; 112: 357–66.
48. Moe SM, Chen XN, O'Neill KD, et al. Fetuin A and MGP are important inhibitors of vascular calcification in CKD. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 692.
49. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature 2002; 420(6917): 853–9.
50. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. Pediatr Nephrol 2009; 24:1445–52.
51. Stevinkel P, Pecotis–Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end–stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1927–39.
52. Descamps–Latscha B, Jungers P, Witko–Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia: role of oxidative stres. Blood Purif 2002; 20: 481–4.
53. Stenvinkel P, Heimberger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 55: 1899–1911.
54. Pecoits–Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. End–stage renal disease: a state of chronic inflammation and hyperleptinemia. Eur J Clin Invest 2003; 33: 527–8.
55. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino–Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2002;13: 28–36.
56. Libetta C, De Nicola L, Rampino T, De Simone W, Memoli B. Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation. Kidney Int 1996; 49: 506–11.
57. Horl WH. Hemodialiysis membranes: Interleukins, biocompatibility and middle molecules. J Am Nephrol 2002; 13(Suppl 1): S62–71.

58. Witko–Sarsat V, Friedlander M, Nguyen–Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. J Immunol 1998; 161: 2524–32.
59. Yao Q, Nordfors L, Axelsson J, et al. Peroxisome proliferators–activated receptor γ polymorphisms affect systemic inflammation in end–stage renal disease patients starting renal replacement therapy. Atherosclerosis 2005; 182: 105–11.
60. Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end stage renal disease(ESRD) A link between fat mass, bone, and the cardiovascular system. J Nephrol 2005; 18: 464–8.
61. Agarwal R. Proinflammatory effects of iron sucrose in chronic kidney disease. Kidney Int 2006; 69: 1259–63.
62. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialiysis patients. Kidney Int 1998; 54: 236–44.
63. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialiysis patients. Kidney Int 1999; 55: 893–8.
64. Costa E, Lima M, Alves JM, et al. Inflammation, T cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythro–poietin therapy. J Clin Immunol 2008; 28: 268–75.
65. Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C–reactive protein activates the nuclear factor–kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1886–91.
66. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self–fulfilling prophecy: C–reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002; 106: 913–6.
67. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C–reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 35: 469–76.
68. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C–rective protein and risk of death in chronic dialiysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1956–60.
69. Stevinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 13 (Suppl): 28–36.
70. Demir M, Tonbul HZ. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda MIA sendromu. Türk Nefroloji Derneği Dergisi 2005; 4: 160–5.
71. Descamps–Latscha B, Herbelin A Nguyen AT, Roux–Lombard P, et al. Balance between IL–1 beta, TNF–alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. J Immunol 1995; 154: 882–92.
72. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, Minutolo R, Cuomo V, Guida B, Andreucci M, Rossi G.

Role of different dialysis membranes in the release of interleukin–6 soluble receptor in uremic patients. Kidney Int 2000; 58: 417–24.

73. Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 639–47.

74. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. Clin Nephrol 2000; 53: 452–9.

75. Sitter T, Bergner A, Schiffl H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoieitn in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1207–11.

76. Walter R, MischaK H, Haler H. Haemodialiysis, atherosclerosis and inflammation identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESRD patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17 (Suppl): 24–9.

77. Oley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: S112–9.

78. Block GA, Hulbert–Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31: 607–17.

79. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2208–18.

80. Andress DL. Intravenous versus oral vitamin D therapy in dialysis patients. What is the question? Am J Kidney Dis 2001; 38: 41–4.

81. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol in the treatment of hyperparathyroidism in ESRD. Kidney Int 1994; 45: 1710–21.

82. Brown AJ, Finch J, Grieff M, et al. The mechanism for the disparate actions of calcitriol and 22–oxacalcitriol in the intestine. Endocrinology 1993; 133: 1158–64.

83. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, et al. A new analog of calcitriol, 19–nor–1,25–(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. Am J Kidney Dis 1995; 26: 852–860.

84. Yakahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Anew analog of 1,25(OH)2D2, 19–nor–1,25(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. Am J Kidney Dis 1997; 30: 105–112.

85. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19–nor–1,25–dihydroxyvitamin D2 and 1,25–dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphate transport. J Lab Clin Med 2002; 139: 279–84.

86. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J: 19–nor–1–alpha–25–dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1427–32.

87. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2003; 63: 1483–90.

88. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, et al. Paricalcitol–treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol–treated patients in real–world clinical settings. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1174–81.

89. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: Ahistorical cohort study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1115–25.

90. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patientsreceiving different vitamin D analogs. Kidney Int 2006; 70: 1858–65.

91. Wu–Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. Atherosclerosis 2006;186: 20–8.

92. Zehnder D, Bland R, Chana RS, et al. Synthesis of 1,25–dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. J Am Soc Nephrol 2002;13: 621–9.

93. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1,25–Dihydroxy vitamin D inhibits lipopolysaccharide–induced immune activation in human endothelial cells. Clin Exp Immunol 2005; 45: 58–64.

94. Nakagawa K, Sasaki Y, Kato S, et al. 22–Oxa–1alpha,25–dihydroxyvitamin D3inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. Carcinogenesis 2005; 26: 1044–54.

95. Bao BY, Yeh SD, Lee YF. 1a,25–dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cancercell invasion via modulation of selective proteases. Carcinogenesis 2006; 27: 32–42.

96. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. Semin Dial 2005;18: 307–14.

97. Inoue T, Kawashima H: 1,25–Dihydroxyvitamin D3 stimulates $45Ca^{2+}$–uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. Biochem Biophys Res Commun 1988; 152: 1388–94.

98. Rajasree S, Umashankar PR, Lal AV, Sarma PS, Kartha CC: 1,25–dihydroxyvitamin D3 receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. Life Sci 2002; 70: 1777–88.

99. MacCarthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25–Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. Hypertension 1989; 13: 954–9.

100. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. Parathyroid hormone–related peptideas a local regulator of vascular calcification. Its inhibitory

action on invitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1135–42.

101. Cardus A, Gallego C, Muray S, et al. Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascularsmooth muscle cells. Nefrologia 2003; 23(Suppl 2):117–21.

102. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1509–19.

103. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: 112–9.

104. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, et al. Serum Fetuin A levels link inflammation and cardiovascular calcification in haemodialysis patients. Am J Nephrol 2006; 26: 423–9.

105. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end–stage renal disease: impactonall–cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003;18: 1731–40.

106. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, et al. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. Am J Pathol 1977; 86: 403–24.

107. Jono S, Shioi A, Ikari Y, NishizawaY. Vascular calcification in chronic kidney disease. J Bone Metab 2006; 24: 176–81.

108. Mehrotra R. Emerging role for fetuin–A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. Kidney Int 2007; 72: 137–40.

109. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stifness and cardiovascular risk in end stage renal disease. Hypertension.2001; 38: 938–42.

110. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Cardiac valve calcification as an important predictor for all–cause mortality and cardiovascular mortality in long–term peritoneal dialysis patients: a prospective study. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 159–68.

111. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low Fetuin A concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialiysis: a cross–sectional study. Lancet 2003; 361: 827–33.

112. Yildiz A, Tepe S, Oflaz H, et al. Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients**.** Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 885–91.

113. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1480–8.

114. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 27: 394–401.

115. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end–stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1014–21.

116. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary–artery calcification in young adults with end–stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342: 1478–83.
117. Raggi P, Boulay A, Chasan–Taber S, et al. Cardiac Calcification in adult hemodialysis patients. A link between end–stage renal disease and cardiovascular disease? J Am Col Cardiol 2002; 39: 695–701.
118. Zheng S, de Las Fuentes L, Bierhals A, et al. Relation of serum fetuin–A levels to coronary artery calcium in African–American patients on chronic hemodialysis. Am J Cardiol 2009; 103: 46–9.
119. Wigger M, Schaible J, Muscheites J, Kundt G, Haffner D, Fischer DC. Fetuin–A serum concentrations in healthy children. Ann Clin Biochem 2009; 46: 511–3.
120. 120. Oikawa O, Higuchi T, Yamazaki T, et al. Evaluation of serum fetuin–A relationships with biochemical parameters in patients on hemodialsis. Clin Exp Nephrol 2007; 11: 336–7.
121. Blumenkrantz MJ. Nutrition, In: Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little, Brown and Company; 1994: 374–400.
122. Cianciolo G, La Manna G, Donati G, et al. Coronary calcifications in end–stage renal disease patients: a new link between osteoprotegerin, diabetes and body mass ındex? Blood Purif 2009; 29: 13–22.
123. Kraśniak A, Drozdz M, Pasowicz M, et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 515–21.
124. Van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Cardiol 2009; 6: 580–9.
125. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin–a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. .Circulation 2008; 118: 2555–62.
126. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood–onset chronic renal failure. Circulation 2002; 106: 100–5.
127. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin–A levels and the risk of type 2 diabetes. Diabetes 2008; 57: 2762–7.
128. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, et al. Health ABC Study Fetuin–A and incident diabetes mellitus in older persons. JAMA 2008; 300:182–8.
129. Pecovnik–Balon B. Cardiovascular calcification in patients with end–stage renal disease. Ther Apher Dial 2005; 9: 208–10.
130. Wang AY, Woo J, Lam JW, et al. Associations of serum fetuin A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1676–85.
131. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Study on the relationship of serum fetuin A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1293–9.

132. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca_P product in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2000; 54: 318–24.
133. Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P, Gronemeyer D: Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2000;15: 1892–4.
134. Salusky IB. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? Pediatr Nephrol 2005; 20: 393–8.
135. Abdul Gafor AH, Saidin R, Loo CY, et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Nephrology (Carlton) 2009; 14: 488–92.
136. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. J Am Soc Nephrol 2005;16: 1115–25.
137. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. Kidney Int 2006; 70: 1858–65.
138. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003; 349: 446–56.
139. Helming L, Bose J, Ehrchen J, et al. 1alpha,25–Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma–mediated macrophage activation. Blood 2005; 106:4351–8.
140. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP–1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? QJM 2002; 95: 787–96.
141. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double–blind pilot trial. Hypertension 2008; 52: 249–55.
142. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. Semin Dial 2005; 18: 307–14.
143. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end–stage renal disease. Kidney Int 1987; 32: 388–94.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin tamamlanması sürecinde; maddi ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye, ihtisasım süresince gerek sosyal gerekse mesleki anlamda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tezimin tamamlanmasında emeği geçen tüm UÜTF hemodiyaliz ünitesi personeline, Marmara Diyaliz ve Bursa Diyaliz merkezinde görev yapan tüm doktor ve hemşire arkadaşlarıma, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ferah BUDAK'a, tezime sağladığı maddi olanaklar nedeni ile Türk Nefroloji Derneğine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca varlıklarını, maddi–manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim ve emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam, abim ve teyzeme, tanıştığımız günden beri hayatıma anlam katan ve destek olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimle…

ÖZGEÇMİŞ

5 Mart 1979' da Ankara'da doğdum. İlköğrenimimi Ankara, Samsun ve Aksaray'ın çeşitli ilçelerinde, ortaöğrenimimi Aksaray Kılıçarslan Ortaokulunda, lise eğitimimi Yalova Lisesi'nde tamamlayarak 1998'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2004 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum ve aynı yıl tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında göreve başladım.