

ÖZGÜN ARAŞTIRMA Original Article

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Feyza BORA
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Nefroloji BD. Antalya, Türkiye

feyzabora14@gmail.com

Geliş Tarihi : Haz 03, 2021
Received
Kabul Tarihi : Ekim 11, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Balçık OY, Bora F, Köksoy S, Ersoy FF.
Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalarında
Hematopoetik Hücrelerdeki
Vitamin D Reseptör Düzeyi İle
İnflamasyon Belirteçlerinin
Değerlendirilmesi
Akd Tıp D 2022; 8(3): 333 - 341

Onur Yazdan BALÇIK
Aydın Menderes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Onkoloji BD.
Aydın, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3386-2075

Feyza BORA
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Nefroloji BD. Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2379-2090

Sadi KÖKSOY
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8024-5635

Fettah Fevzi ERSOY
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Nefroloji BD. Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9722-1560

Sunulduğu Kongre:
23. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek
Hastalıkları Kongresinde sunulmuştur.
(22-26 Eylül 2021 Girne K.K.T.C)

DOI: 10.53394/akd.1059539

Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalarında Hematopoetik Hücrelerdeki Vitamin D Reseptör Düzeyi İle İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation Of Vitamin D Receptor Level In Hematopoetic Cells And Inflammatory Markers In Stage 3-5 Chronic Renal Patients

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada, evre 3-5 kronik böbrek hastalarında (KBH) vitamin D replasmanının CD3+, CD4+, CD8+ ve CD14+ hematopoietik hücre alt gruplarındaki vitamin D reseptör (VDR) yüzdesi ile inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem:

Bu prospektif çalışmada evre 3-5 KBH 'sı olan renal replasman tedavisi almayan; tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) ≤ 60 ml/dk/1,73m² olan 81 hasta katıldı. Serum kreatinin, tGFH, intakt parathormon (iPTH), 25 OH vitamin D düzeyleri, CRP, nötrofil, lenfosit değerleri ve CD3+, CD4+, CD8+, CD14+ hematopoietik hücrelerde VDR yüzdeleri hesaplandı. Hastalar, 25 OH VD3 düzeylerine göre Vitamin D eksikliği tanısıyla (<20 ve ≥ 20 ng/dl) iki gruba, KBH evrelerine göre (evre 3-5) üç gruba, D vitamini kullanımı durumuna göre (kullanmıyor, kalsitriol veya 25 OH vitamin D) üç gruba ayrıldı.

Bulgular:

Vitamin D eksikliği tanısıyla iki gruba ayrılan hastalarda aktif D vitamini kullanımı, kreatinin, tGFH ve iPTH düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi (p:0,04, p:0,008, p:0,02 ve p:0,002). CRP ve nötrofil /lenfosit oranı arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (p:0,95, p:0,63). Hastaları KBH evrelerine göre gruplandırdığımızda iPTH düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi (p:0,001). Hastaları D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba ayırdığımızda kreatinin, tGFH, iPTH ve 25 OH vitamin D3 düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edildi (p:0,00, p:0,00, p: 0,02 ve p:0,006). CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik hücrelerde VDR yüzdeleri arasında bir fark tespit edilmedi (p:0,17, p:0,15, p:0,14, p:0,31). Lenfosit düzeyleriyle tGFH değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,28, p:0,011). Lenfosit düzeyleriyle CD8+ hücrelerin VDR yüzdesi değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,224, p:0,046).

Sonuç:

Vitamin D replasman tedavileri ile VDR yüzdelerinin tüm evrelerde benzer oranlarda tutulabileceği, inflamasyonda azalma sağlanmış olabileceğinden kaynaklı olabilir.

Anahtar Kelimeler:

İnflamasyon, Kronik Böbrek Hastalığı, Vitamin D, Vitamin D Reseptör Düzeyi

ABSTRACT**Objective:**

In this study, we aimed to compare the relationship of vitamin D replacement with the percentage of vitamin D receptor (VDR) in CD3+, CD4+, CD8+ and CD14+ hematopoietic cells and inflammatory markers in stage 3-5 CKD patients.

Method:

In this prospective study, 81 stage 3-5 (not on renal replacement treatment) CKD patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 60 ml/min/1.73m² were included. Serum creatinine, eGFR, intact parathormone (iPTH), 25 OH Vitamin D3 levels, CRP, neutrophil, lymphocyte values and VDR percentages in CD3+, CD4+, CD8+, CD14+ hematopoietic cells were calculated. Patients were divided into groups with a diagnosis of Vitamin D deficiency (<20 and ≥ 20 ng/dl) according to 25 OH Vitamin D3 levels, according to CKD stages (stages 3,4 and 5) and according to their vitamin D use status (not using, using calcitriol or 25 OH vitamin D).

Results:

A statistically significant difference was found between active vitamin D use, creatinine, eGFR and iPTH levels in patients diagnosed with vitamin D deficiency, who were divided into two groups (p:0.04, p:0.008, p:0.02, p:0.002). There was no statistically significant difference between CRP and neutrophil/lymphocyte ratio (p:0.95, p:0.63). When we grouped the patients according to CKD stages, a statistically significant difference was found in iPTH levels (p:0.001). When we divided the patients into three groups according to their use of 25 OH vitamin D, a statistically significant difference was found between creatinine, eGFR, iPTH and 25 OH vitamin D3 levels (p:0.00, p:0.00, p: 0.02 and p:0.006). There was no difference between the percentages of VDR in CD3+, CD4+, CD8+, CD14+ hematopoietic cells (p:0.17, p:0.15, p:0.14, p:0.31). There was a statistically significant correlation between lymphocyte levels and the eGFR levels (r:0,28, p:0,011), and between lymphocyte levels and the VDR percentage values of the CD8+ cells (r:0,224, p:0,046).

Conclusion:

It may be due to the fact that VDR percentages can be kept at similar rates in all stages with Vitamin D replacement therapies and a decrease in inflammation may be achieved.

Key Words:

Chronic Kidney Disease, Inflammation, Vitamin D, Vitamin D Receptor Level

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek parankiminde fizyolojik olarak sentezlenen bazı hormonların eksikliği ile karakterize multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Bu popülasyonun büyük bir kısmında kronik bir inflamatuvar durum bulunur ve artan prevalans böbrek fonksiyonundaki azalmaya eşlik eder (2). Farklı çalışmalarda, Evre 3 KBH'dan daha yüksek evre olan KBH olan hastaların yarısından

fazlası, artan CRP seviyelerine sahiptir (3). Bu hasta grubunda sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı azalmış yaşam kalitesi ve artan mortalite, edinilmiş immün disfonksiyon, osteoporoz, depresyon ve protein enerji kaybına yol açan metabolik ve beslenme bozuklukları olmak üzere olumsuz sonuçlarla (erken yaşlanma) ilişkilidir (4).

Hipovitaminoz D ve Vitamin D (VD) metabolizması bozuklukları, KBH'sı olan hastalar arasında yaygındır (5,6). VD, birkaç gıda türünde bulunan bir prohormondur ve bir fotokimyasal reaksiyonla deride endojen olarak üretilir. İki ana VD formu vardır; ergokalsiferol (VD₂) ve kolekalsiferol (VD₃). Kaynağı ne olursa olsun, VD₂ ve VD₃ karaciğere VD bağlayıcı bir protein ile taşınır, burada 25-hidroksilaz ile hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D oluşur (7). Aktif VD için en önemli substrat olan 25-hidroksivitamin D, proksimal renal tübüllerde 1- α hidroksilaz yardımıyla aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol)'ye dönüşür (8). Böbrek 1- α hidroksilaz enzim (CYP27B1) aktivitesinin azalması nedeniyle 25(OH)D₃'nin 1,25 (OH)₂D₃'ye bozulmuş dönüşümü, KBH hastalarında oldukça yaygın olan kemik ve mineral bozukluklarına sebep olur (9). Tübüler böbrek hücrelerine ek olarak, CYP27B1'in, otokrin ve parakrin yanıtlarını tetikleyen reseptörüne bağlanan 1,25(OH)₂D₃'nin lokal üretimine izin veren çok sayıda ekstrarenal bölgede mevcut olduğu gösterilmiştir (10). 1,25(OH)₂D₃'nin böbrek dışı sentezi için bir substrat olarak serum 25(OH)D₃'nin yaklaşık %85'inin kullanıldığı tahmin edilmektedir (11). Bu nedenle, 25 (OH)D₃'nin mevcudiyeti, etkili yanıtlar üretmek için büyük önem taşımaktadır. D vitamininin pleiotropik etkileri prostat, meme, kolon, pankreas hücreleri, keratinositler ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda organ ve hücrede gösterilmiştir (12). Özellikle immün sistemde, monositlerde sentezlenen 1,25(OH)₂D₃'nin proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek immünomodülatör özelliklere sahip olduğu öne sürülmüştür (13). Klasik D vitamini reseptörü (VDR), nükleer reseptör süper ailesine aittir. Ligand bağlanması, retinoik X reseptörü ile heterodimerizasyona neden olur. Bu kompleks daha sonra klasik olarak 1,25(OH)₂D₃'ün genomik etkilerini uygulamak için hedef genlerin promotör bölgedeki D vitaminine duyarlı elemanlara bağlanır (14). 1,25(OH)₂D₃'ün doğrudan etkisi değişkendir, çünkü bu etki; T lenfosit aktivasyonu ile ilişkili VDR konsantrasyonuna bağlıdır (15,16).

1,25(OH)₂D₃, Th1 sitokinlerinin (yani IL-2, IFN- γ), Th17 sitokinlerinin (yani IL-17, IL-21) ve Th9 sitokinlerinin (yani IL-9) üretimini inhibe eder (17-20). 1,25(OH)₂D₃'in VDR aracılı yanıt düzeyi, hücrel VDR içeriği, genetik ve transkripsiyon sonrası VDR modifikasyonları ve nükleer koregulatuar varlığı ve aktivasyonu ile ilgilidir (21). CD4 +, CD8 + ve CD14 + hücre alt gruplarındaki VDR yüzdelerini ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif tek merkezli kontrollü çalışmamıza nefroloji polikliniğimizde takipli evre 3-5 renal replasman tedavisi olmayan KBH'sı olan (tGFH ≤ 60 ml/dk/1,73 m²) 81 hasta

katıldı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı. Akut veya kronik karaciğer yetmezliği, aktif enfeksiyon, romatizmal hastalık öyküsü, hipoparatiroidi, bağımsızlık sistemi hastalıkları ve malignitesi olan veya immunomodülatör ilaç kullanan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Hastaların rutin çalışılan kan örneklerinden kreatinin, tGFH, iPTH, 25 OH VD3, CRP, nötrofil, lenfosit düzeyleri sonuçları alındı. Vitamin D eksikliği, 25 OH vitamin D3 düzeyi <20 ng/ml olarak değerlendirildi. KBH evrelerine göre üç gruba (evre 3-5), D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba (D vitamini preparatı kullanmayan, kalsitriol kullanan, 25 OH Vit D preparatı kullanan) ayrıldı. Hastaların hepsinin kan örnekleri kişi ayında toplandı. Kan örnekleri saklandı. Toplanan tüm kan örnekleri daha sonraki bir zamanda aynı anda çalışıldı, tGFH, CKD-EPI yöntemiyle hesaplandı. Hüresel VDR içerik hesaplama analizi, bir akış sitometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. Taze heparinize kan (100 uL), 2,5 mL eritrosit lizis solüsyonu (BD Biosciences, ABD: 349202) ile oda sıcaklığında 15 dakika süreyle işlendi. Hücreler daha sonra iki kez CellWASH™ solüsyonu (BD: 349524) ile yıkandı ve 20 µL CD3Cy5.5 Pe-Cy5 (BD: 555334) ile inkübe edilerek boyandı, CD19-PE (BD: 555413) ve CD14-APC (BD: 555397), fare anti-insan monoklonal antikoları veya ilgili fare IgG izotip kontrolleri CellWASH içinde 20 dakika süreyle + 4 ° C'de karanlıkta bekletildi. Alternatif olarak, ayrı hücre tüpleri, aynı şekilde CD3-PE, CD4-PE, CD25-Cy5.5, CD8APC ile boyandı. Yüzey boyanmış hücreler bir kez 500 uL CellWASH™ ile ve iki kez 500 uL Perm / Yıkama Tamponu [BD: 51-2091 KZ (554723)] ile yıkandı. Daha sonra, hücreler geçirgen hale geldi. 500 µL Cytotfix / Cytoperm solüsyonu [BD: 51-2090 KZ (554722)] ile + 4 ° C'de 20 dakika permeabilize edildi. Geçirgenleştirilmiş hücreler santrifüjlendi ve 2 µL (0,2 mg / mL) sıçan anti-insan VDR antikoru (9A7gammaE10.4; Abcam, MA, ABD: ab54387) veya izotip kontrolü [sıçan IgG1 FITC içeren 100 µL Perm / Yıkama Tamponu ile yeniden süspansiyon edildi (Abcam: ab18407)]. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyondan sonra, hücreler iki kez 1 mL Perm / Yıkama Tamponu ile yıkandı ve 1 uL ikincil anti-vücut [fare anti-sıçan IgG1-FITC; eBioscience, CA, USA: 11-4811-85)] karanlıkta oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 100 uL Perm / Yıkama tamponu içinde bekletildi. Son olarak, hücreler iki kez Perm / Wash Buffer ile ve bir kez Cell-WASH ile yıkandı ve BD FACS-Canto II cytometer ve FACS Diva yazılımı ile analiz edildi. Analiz öncesi telafi, BD kompanzasyon kiti kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirildi. CD3+ / VDR, CD4+ / VDR, CD8+ / VDR ve CD14+ / VDR değerleri, hücrelerin ilgili hücre grubu arasında VDR oranını temsil ediyordu.

25(OH)D3 ve iPTH seviyeleri, bir Roche Modular Analytics E170 immünolojik test analizörü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ile elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serum kreatinin seviyeleri Jaffe yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak tasarlanmış, katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 19.10.2016 ve 539 sayılı kararlar yerel etik kurul onayı

ve hastane yönetiminden gerekli izinler alınmıştır. Bu makale Prof. Dr.Fettah Fevzi Ersoy danışmanlığında Dr. Onur Yazdan Balçık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hazırladığı uzmanlık tezinden üretilmiştir.

İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS 23 Windows (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Normal dağılım sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu ve normal dağılmayanlar ortanca (Q1-Q3) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İkili grupların karşılaştırılması Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin gruplar arası varyansları ANOVA testi ve Kruskal-Wallis H testi (post hoc: Dunn testi) kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel testlerde p <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, 54 erkek ve 27 kadın; toplam 81 hastanın verisi incelendi. Yaş ortancası 61 idi. Hastaların %45'inin (37 hasta) KBH etiolojisi bilinmiyordu. Diabetes mellitus hastalarının %40'ında KBH nedeniydi. Evre 3 KBH grubunda 44 hasta (%54), evre 4'te 22 hasta (%27) ve evre 5'te 15 hasta (%19) mevcuttu. Hastaların yaklaşık yarısı vitamin D replasmanı almazken (46 hasta), replasman alanların çoğu aktif D vitamini (28 hasta) almaktaydı. Tüm hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları Tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların demografik ve laboratuvar sonuçları

	N:81
Kadın/erkek	27 (%33)/54(%67)
Yaş (yıl)	60,1±10,3
DM (Var)	32 (%40)
Etiolojisi Bilinmeyen	37 (%45)
PKBH (Var)	7 (%9)
GN (Var)	5 (%6)
KBH Evreleri	
Evre 3 (59-30 mL/dk/1,73 m ²)	44 (%54)
Evre 4 (29-15 mL/dk/1,73 m ²)	22 (%27)
Evre 5 (<15 mL/dk/1,73 m ²)	15 (%19)
25OH vitamin D replasmanı (var)	7 (%9)
1, 25OH vitamin D replasmanı (var)	28 (%35)
Vitamin D replasmanı yok	46 (%56)
Kreatinin (mg/dl)	1,83 (1,49-3,44)
Glomeruler filtrasyon hızı (mL/dk/1,73 m ²)	32 (17,8-47,5)
iPTH (pg/ml)	100,6 (65,7-176)
25 OH vitamin D (ng/ml)	17,5 (10-32,3)
CRP	0,4(0,11-0,75)
Nötrofil	4870(4012-6110)
Lenfosit	1915(1457-2487)
Nötrofil/lenfosit oranı	2,76(1,97-3,54)
CD 3+	97,3 (93,8-98,3)
CD 4+	97,8 (95,3-98,65)
CD 8+	74,6 (62,3-83,8)
CD 14+	59,5 (44,9-81,15)

DM: Diabetes Mellitus, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı, GN: Glomerulonefrit

Hastaları, 25 OH vitamin D3 düzeylerine göre Vitamin D eksikliği tanısıyla (<20 ng/ml ve ≥20 ng/ml) iki gruba ayırdığımızda aktif D vitamini kullanımı, kreatinin, tGFH ve iPTH düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi (sırayla p:0,04, p:0,008, p:0,02 ve p:0,002). İnflamasyon belirteçlerinden CRP ve nötrofil /lenfosit oranı arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (p:0,95, p:0,63). Evreler arasında ve CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik hücre alt gruplarındaki VDR yüzdeleri arasında fark mevcut değildi (Tablo II).

Tablo II. Vitamin D eksikliğine göre hastaların laboratuvar sonuçları

	Vitamin D<20 ng/ml (n:47)	Vitamin D≥20 ng/ml (n:34)	P
Kadın/Erkek	15/32	12/22	0,87
Yaş (yıl)	59,27±10,8	61,24±9,7	0,21
DM(Var/Yok)	21/27	14/19	0,8
Etiolojisi Bilinmeyen	23	14	0,59
PKBH (Var/Yok)	3/45	4/29	0,32
GN (Var/Yok)	4/44	1/32	0,64
Evreler			
Evre 3 (59-30 mL/dk/1,73 m ²)	25	19	0,18
Evre 4 (29-15 mL/dk/1,73 m ²)	11	11	
Evre 5 (<15 mL/dk/1,73 m ²)	12	3	
25OH vitamin D ₃ replasmanı (var/yok)	1/24	6/21	AD
1,25(OH) ₂ Vitamin D replasmanı (var/yok)	22/24	6/21	0,04
Kreatinin (mg/dl)	2,1(1,68-3,7)	1,5(1,28-2,59)	0,008
Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	31(15,2-41,5)	42(21,5-52,5)	0,02
iPTH (pg/ml)	120,5 (89,9-194,7)	82,6(58,8-135,12)	0,002
CRP	0,4(0,1-0,79)	0,41(0,12-0,67)	0,95
Nötrofil	4895(3905-6010)	4870(4137-6165)	0,79
Lenfosit	1870(1482-2337)	2190(1442-2642)	0,31
Nötrofil/Lenfosit Oran	2,7(2,07-3,65)	2,8(1,61-3,42)	0,63
CD 3+	96,9(94,1-98,3)	98(93,3-98,6)	0,49
CD 4+	97,5(94,8-98,5)	98(96,5-98,8)	0,18
CD 8+	75,8(61,4-85)	72,8(62,3-83,3)	0,99
CD 14+	58,7(42,5-80,2)	63,5(49,9-85,2)	0,24

(AD: Anlamlı Değil)

Hastaları KBH evrelerine (evre 3-5) göre gruplandırdığımızda sadece iPTH düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi (p:0,001). Bu fark evre 3 ile 4 ve evre 3 ile 5 arasında idi (Tablo III).

Tablo III. KBH Evrelerine göre gruplara ayrıldığındaki sonuçlar

	Evre 3 (n:44)	Evre 4 (n:22)	Evre 5 (n:15)	p
Yaş (yıl)	61,02±10,5	58,9±11,8	59±7,7	0,54
iPTH (pg/ml)	71,8(46-122) ^a	111,6(74,4-183,4) ^b	144,2(106,4-258) ^b	0,001
25 OH vitamin D ₃ (ng/ml)	18,1(11,9-35,5)	22,9(10,6-33,4)	9,57(7,7-18,9)	0,057
CRP	0,4(0,17-0,62)	0,52(0,12-1,16)	0,31(0,03-0,58)	0,22
Nötrofil	4810(3880-6020)	5395(4222-6510)	4570(4360-6010)	0,74
Lenfosit	2230(1660-2620)	1585(1357-2410)	1720(1360-1930)	0,107
Nötrofil/Lenfosit Oran	2,32(1,74-3,36)	3,21(1,9-3,88)	2,85(2,38-3,38)	0,12
CD 3+	97,6(94,1-98,2)	96,4(92,4-98,3)	98(96,3-98,5)	0,25
CD 4+	97,6(96,1-98,7)	96,9(89,8-98,5)	98,4(97,4-99)	0,069
CD 8+	78,6(67,4-84,4)	68,7(54,5-81,1)	82,2(60,6-84,3)	0,16
CD 14+	60,6(44,9-80,5)	57,7(42,5-77,6)	70,2(53,1-88,9)	0,24

Hastaları D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba ayırdığımızda kreatinin, tGFH, iPTH ve 25 OH vitamin D3

düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edildi (sırayla p:0,00, p:0,00, p: 0,02 ve p:0,006). 25 OH vitamin D kullanan hastaların, 25 OH vitamin D3 düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti (p:0,011). CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik hücre alt gruplarındaki VDR yüzdeleri arasında bir fark tespit edilmedi (sırayla p:0,17, p:0,15, p:0,14, p:0,31) (Tablo IV).

Tablo IV. Vitamin D kullanım durumuna göre sonuçlar

	Kullanmayan (n:46)	Calcitriol (n:28)	25 OH vitamin D (n:7)	p
Yaş (yıl)	62,2±10,6	58±9,1	54,7±12,3	0,19
Kreatinin (mg/dl)	1,7(1,3-2,4) ^a	3,3(1,8-4,3) ^b	1,5(1,1-1,8) ^{ac}	0,000
Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	38(25,5-48) ^a	17(11,5-34) ^b	49(36-56) ^{ac}	0,000
iPTH (pg/ml)	91,3(61,3-133,7) ^a	123,7(97,2-19) ^b	52,5(36,9-92,9) ^{ab}	0,02
25 OH vitamin D ₃ (ng/ml)	17,9(10,4-34,9) ^{ab}	12,4(8,6-19,4) ^a	33,9(28,3-72) ^b	0,006
Evre 3 KBH	29	9 ^a	6	
Evre 4 KBH	13	8	1	0,005
Evre 5 KBH	4	11 ^a	0	
Crp	0,42(0,21-0,75)	0,25(0,04-0,8)	0,29(0,08-0,56)	0,45
Nötrofil	4810(3880-6155)	5135(4397-6117)	4920(3810-5380)	0,84
Lenfosit	2210(1445-2635)	1870(1520-2215)	1740(1360-2370)	0,66
Nötrofil/Lenfosit Oran	2,77(1,63-3,64)	2,7(2,32-3,57)	2,4(1,95-3,36)	0,85
CD 3+	96,8(92,9-98,3)	97,6(96,1-98,6)	98,3(96,7-98,7)	0,17
CD 4+	97,4(94,6-98,5)	98,1(96,4-98,8)	98,7(96,1-99,2)	0,15
CD 8+	72,6(59,4-82,4)	79,4(66,1-84,9)	82,8(70-92,9)	0,14
CD 14+	58,4(42,8-75,8)	67,8(50,3-82,4)	51(40,3-97,4)	0,31

Beklenildiği gibi iPTH hedeflerine ulaşmak için tGFH azaldıkça aktif D vitamini kullanan hasta sayısı evre 5' de istatistiksel olarak daha fazla çıktı (p:0,0004).

Beklenildiği gibi lenfosit düzeyleri ve tGFH değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,28, p:0,011). Lenfosit düzeyleri ve CD8 + hücrelerin VDR yüzdesi değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,224, p:0,046).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, aktif D vitamini tedavisi alan ve almayan evre 3-5 renal replasman tedavisi almayan KBH hastalarının CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik alt gruplarının VDR yüzdelerini ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırdık ve hasta grupları arasında VDR yüzdeleri arasında fark tespit etmedik.

KBH evresi ilerledikçe sistemik inflamasyonun arttığı buna bağlı VDR yüzdelerinde değişme beklenildiği ancak replasman tedavileri ile VDR yüzdelerinin tüm evrelerde benzer oranlarda tutulabilmesi replasman tedavisinin olumlu bir etkisi kaynaklı olabilir. CRP ve nötrofil /lenfosit oranıyla inflamasyondaki farkı yakalayamamamız replasman tedavileriyle inflamasyonda azalma sağlamış olabileceğimizi düşündürmektedir.

Kronik bir inflamatuvar durum ve düşük 25(OH)D3 serum konsantrasyonu, KBH olan hastalar arasında oldukça yaygındır (22-24). İnflamatuvar medyatörlerin seviyesi, böbrek fonksiyonu düştükçe giderek artar (25). Kronik Böbrek Yetmezliği Kohort çalışmasına kayıtlı 3,939 hasta arasında yapılan çalışmada, tGFH, albüminüri ve sistatin C seviyeleri, İnterlökin (İL)-6, tümör nekrozis faktör, albumin gibi negatif akut faz reaktanları ile fibrinojen seviyeleri güçlü bir şekilde korelasyon bulundu ki, bu belirteçler inflamasyonun, koagülasyon sistemi üzerindeki etkisine

aracılık ettiğini düşündürmektedir (26). KBH'de inflamasyon çok faktörlüdür. İnflamatuar hastalık ve erken yaşlanmanın prototip bir örneği olan KBH'deki proinflamatuvar faktörler, azalmış sitokin klirensini, enfeksiyonlar, periodontal hastalık, oksidatif stres, yaşlanma ile ilişkili kas hücresi kaybı, hipogonadizm, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, bağırsakta emilen toksinler, sodyum aşırı yüklenmesi, metabolik asidoz, kemik mineral bozukluğu, kalsiprotein partiküllerinin birikimi, otonomik dengesizlik, insülin direnci, intradiyalitik hipoksemi, genetik ve epigenetik faktörleri içerir (25). Üremide özellikle lenfosit aktivasyonu ile ilişkili immün ve inflamatuvar yanıtın düzensizliği, KBH'si olan hastalar arasında en yaygın mortalite ve morbidite nedenleri olan kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar (27-29). Ek olarak, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sık görülen D vitamini eksikliğinin mikroinflamasyona katkıda bulunduğu da kesinlikle akla yatkındır (30,31). Endotel fonksiyonu, renin-angiotensin-aldosteron sistemi regülasyonu, redoks dengesi ve doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık gibi birçok hayati iskelet dışı biyolojik süreçte VD'nin önemini destekleyen artan sayıda kanıtlar vardır. Bunlar, VD'nin klasik olmayan etkileri olarak bilinir (32).

Makrofajlar ve monositler de VDR'yi eksprese eder ve 1 α -hidroksilaz enziminin monositler ve makrofajlar üzerindeki ekspresyonu, immün uyarıcılar tarafından artırılır (33). 1,25(OH)₂D₃, İL-10'u arttırdığı ve İL-1 β , İL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve siklo-oksijenaz-2'yi azalttığı için makrofajlarda anti-inflamatuar aktivite ile sonuçlandığı gösterilmiştir (34). 1,25(OH)₂D₃, T lenfositleri hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Dolaylı yol, antijen sunan hücrelerin T lenfosit uyarıcı fonksiyonel modülasyonunu içerir. Monositler ve makrofajlarda, 1,25(OH)₂D₃, MHC sınıf II ve birlikte uyarıcı moleküllerin (CD40, CD80 ve CD86 gibi) yüzey ekspresyonunu azaltır ve böylece antijen sunumunu azaltır (35). 1,25(OH)₂D₃, dendritik hücrelerde de aynı etkiye sahiptir ve aynı zamanda İL-12 ve İL-23 üretimini de inhibe etmekle beraber İL-10 salınımının bir uyarıcısıdır (36). 1,25(OH)₂D₃'ün dolaylı etkisi de ele alındığında, T lenfosit yanıtının bir modülatörüdür. Otoreaktif T lenfosit proliferasyonunda azalma, otoreaktif T lenfositlerin apoptozunun induksiyonu ve hatta Treg'lerin yükselmesine neden olacaktır (37,38). Antijen sunan hücrelerden türetilen sitokinler Thelper (Th) lenfosit dengesini Th1 ve Th17 baskınlığından Th2 fenotipine doğru değiştirecektir (17,36). Sonuçta; 1,25(OH)₂D₃-VD'nin, insan T hücrelerinde nükleer κ B 'nin ekspresyonu azalttığı ve anti-inflamatuar etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir (35).

Bizim çalışmamızda hastaları D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba ayırdığımızda 25 OH vitamin D3 düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edildi (p:0,006). 25 OH vitamin D kullanan hastaların, 25 OH vitamin D3 düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti. Aktif D vitamininin daha çok kullanılmasına rağmen VDR yüzdeleri arasında bir fark

tespit edilmedi. Carvalho ve arkadaşlarının kolekalsiferol kullanan diyaliz hastalarında TLR-7, TLR-9, İnterferon gama (IFN γ) ve CYP24a1 ekspresyonunda bir azalma ve VDR ve CYP27b1 ekspresyonunda bir artış gösterdi, oysa plasebo grubunda bu etki gözlenilmedi (39). Meireles ve arkadaşları, randomize kontrollü bir çalışmada kolekalsiferolün (haftada iki kez 50.000 ünite), monositlerde CYP27B1 ve VDR ekspresyonunu arttırdığı ve serum IL-6 ve CRP'yi azalttığını bildirdi (40). Stubbs ve arkadaşları küçük bir çalışmada, kolekalsiferol tedavisi alan yedi hemodiyaliz hastasını dahil ettiği çalışmada, İL-8, İL-6 ve tümör nekrozis faktör dahil inflamatuvar sitokinlerinin seviyelerinde bir azalma gözlemlendi (41). Yine grubumuzun hemodiyalize giren hastalarda yaptığı çalışmada paricalsitil veya kalsitriol kullanan hastalarda CD8+/VDR, CD4+/VDR ve MONO/VDR içeriğinde farklılık tespit edilmedi (42).

Aktif D vitamini kullanan ve kullanmayan grup arasında 25 OH vitamin D3 düzeyleri ve VDR oranları arasında istatistiksel fark yoktu. Reseptör düzeylerindeki benzerlik ilaç olarak verilen kalsitriol ve in vivo üretilen kalsitriolün, reseptörleri aynı oranda doyurması kaynaklı olabilir. Biz çalışmamızda 1,25 (OH)₂Vit D₃ düzeyi ölçmedik. Extrarenal dokulardaki iPTH'dan bağımsız farklı veya aynı düzey 1,25(OH)₂VitD₃ üretimi gösteremedik. 1,25(OH)₂VitD₃ 'in biyolojik aktivasyonu VDR üzerinden olsa da post reseptör sitokinlerin değişimini teknik sebeplerden dolayı gösteremedik. Bu çalışmada, 25(OH)D₃ düzeyi KBH hastalarının kolekalsiferol grubunda kalsitriol kullanan veya kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu, kalsitriol kullanan veya herhangi bir vitamin D preparatı kullanmayan hastalarda daha az 25(OH)D₃ tüketimi ile ilişkili olabilir. Ancak, kalsitriol grubu ile diğer KBH grupları arasında CD4 + / VDR, CD8 + / VDR ve CD14+ / VDR seviyeleri açısından önemli bir fark bulunamamıştır. Bu durum, yukarıda bahsettiğimiz gibi, VDR aktivasyonunun VDR aktivasyon tedavilerinden çok KBH patofizyolojisinin neden olduğu inflamatuvar değişikliklerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. CD4 + / VDR, CD8 + / VDR ve CD14+ / VDR seviyeleri açısından KBH grupları arasında önemli farklar bulamamızın ana mekanizması, hücreleri temsil eden VDR arasındaki farklar olması olabilir. Bu nedenle, hücresele VDR içeriği farklı tedavi gruplarında farklı olabilir, ancak bu konuda herhangi bir değerlendirme yapmadan önce daha fazla bilgiye ihtiyacımız vardır. Hastaların hepsi kanlarını kış döneminde vermişti.

Çalışmamızın kısıtlılıklarında sayabileceğimiz konular arasında şunlar vardır; VDR reseptör düzeyi inflamasyonla değişebileceği için hastaların inflamasyon düzeyini daha hassas yöntemlerle araştırmak daha etkili olabilirdi. Kesitsel bir çalışma olduğu için hasta gruplarının farkına baktık. Aynı hastada aktif D vitamini verilmesi sonrası reseptördeki değişiklikler bakılamadı. VDR polimorfizm, VDR aktivitesini etkileyen kinazlar da çalışılmadı. Kemik mineral bozukluğuna ilişkin KDIGO kılavuzlarının en son güncellemesinde, vitamin D replasmanını evre 1-5 KBH'si olan hastalarda ölçülen 25 (OH)VD₃ düzeylerine ve

tekrarlanan testlerin başlangıç değerlerine göre kişiselleştirilmesi gerektiğine dair düşük kaliteli kanıtlara dayanılarak Vitamin D replasman tedavileri önerilmektedir (43). Levin ve arkadaşları, KBH evre 3'te hastaların %20'sinin düşük 25(OH)VD₃ konsantrasyonlarına (<15 ng/mL olarak tanımlanmıştır) sahip olduğunu, buna karşılık KBH evre 4 ve 5' de bu oranın %30'dan fazla olduğunu bildirmiştir (44). Panel, klinisyenlerin 25(OH)VD₃ "yeterliliğini", karşı düzenleyici hormon aktivitesi kanıtı (yani, yükselmiş paratiroid hormonu) olmaksızın >20 ng/mL konsantrasyonlar olarak sınıflandırmaları gerektiği konusunda anlaşmıştır. Panel ayrıca, <15 ng/mL 25(OH)VD₃ konsantrasyonlarının paratiroid hormon seviyesinden bağımsız olarak tedavi edilmesi gerektiğini kabul etti. Karşı düzenleyici hormon aktivitesi kanıtı yoksa, 25(OH)VD₃ konsantrasyonları 15 ile 20 ng/mL arasında olan hastalar tedavi gerektirmeyebilir. Ek olarak, serum 25 (OH)VD₃ konsantrasyonu, 30 ila 40 ng /mL'ye yükselene kadar, KBH'sı olan ve olmayan bireylerde serum 25(OH)VD₃ konsantrasyonu, serum iPTH seviyesi ile ters orantılıdır ve bu sırada iPTH seviyesi stabil en düşük seviyeye ulaşır (45-47). 25(OH)VD₃ seviyeleri ile iPTH arasındaki ters korelasyon, KBH'nın hemen hemen tüm aşamalarında gösterilmiştir (48-50). Sekonder hiperparatiroidizm prevalansı, diyaliz hastası olmayan hastalarda 20 ng/mL altında olanlarda, 25 (OH)VD₃ 20 ng/mL'den yüksek olan hastalara göre neredeyse iki kat fazladır. Ek olarak, 25 (OH) VD₃, 30 ng/mL'den büyük olduğunda iPTH seviyeleri plato da gibi görünmektedir (51). Bizim çalışmamızda kalsitriol ve 25 OH VD₃ alan hastaların tGFH'larının farklı olması nedeniyle verilen tedavilerin VDR yüzdesi ve iPTH değişikliği konusunda yorum yapmak pek mümkün olamadı.

Çalışmamızda hastaları, 25 OH VD₃ düzeylerine göre Vitamin D eksikliği tanısıyla (<20 ve ≥20) iki gruba ayırdığımızda kreatinin, tGFH ve iPTH düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi. Beklenildiği gibi GFH azaldıkça iPTH hedeflerine ulaşmak için aktif D vitamini kullanan hasta sayısı daha fazla çıktı. Hastaları KBH evrelerine göre gruplandırdığımızda (evre 3-5) sadece iPTH düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi (p:0,001). Bu fark evre 3 ile 4 ve evre 3 ile 5 arasında idi. iPTH'yı eski kılavuzlardaki hedeflenen değerlerde tutmak için verilen aktif D vitamini doz alımı her hasta için farklıydı. Sabit bir doz yoktu. Bu durum da çalışmamızın başka bir kısıtlılığı idi.

SONUÇ

Vitamin D replasman tedavileri ile VDR yüzdelерinin tüm evrelerde benzer oranlarda tutulabileceği, inflamasyonda azalma sağlanmış olabileceğinden kaynaklı olabilir. D vitamini, son zamanlarda birçok kronik hastalıkta pleiotropik etkiye sahip olması nedeniyle çok fazla ilgi çekmektedir. KBH ve son dönem böbrek hastaları, bağışıklık sisteminde D vitamini eksikliğinin gelişmesine yatkındır, bu da bağışıklık sisteminde fonksiyon bozukluğu riskinin artmasıyla sonuçlanır. D vitamini replasmanı, serum 25 (OH)VD₃ ve iPTH seviyelerini iyileştirdiği ve böbrek dışı hidroksilasyon nedeniyle D vitamini pleiotropik fonksiyonları in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Bu avantajlara rağmen, ulaşılması gereken optimum eşik ve hangi takviye ve dozun seçilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Konuyla ilgili birkaç kılavuz vardır, ancak veriler genellikle zayıf ve tutarsız olduğundan daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını da vurgular.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2016 / 539).

Hasta Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir –OYB, FB, SK, FFE Tasarım- OYB, FB, SK, FFE Denetleme- OYB, FB, SK, FFE.; Kaynaklar- OYB, FB- Malzemeler- OYB, SK.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- OYB, FB.; Analiz ve/veya Yorum - OYB, FB, SK, FFE.; Literatür Taraması OYB, FB.; Yazıyı Yazan- OYB, FB, SK, FFE.; Eleştirel İnceleme- OYB, FB, SK, FFE.;

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma projesinden destek aldıklarını beyan etmişlerdir.

1. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol* 2017; 191:32-43.
2. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS, CRIC Study Investigators Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1938–46.
3. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Oct 1;33(suppl 3): iii35-iii40.
4. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B et al. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 58–71.
5. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24:503-10.
6. Figueredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012;22: 4-11.
7. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol* 2005; 289: F8–F28.
8. Fraser DR, Kodicek, E. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764–6.
9. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69:33-43.
10. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, Zavala K, Hewison M, Liu PT. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144:22-7.
11. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int* 2011; 79:702-7.
12. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 2011; 152:2930-6.
13. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188:2127-35.
14. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371:1-12.
15. Baeke F, Korf, H, Overbergh L, van Etten E, Verstuyf A, Gysemans C, Mathieu, C. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem. Mol. Biol* 2010; 121: 221–7.
16. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna, MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell. Biochem* 2003; 89: 922–32.
17. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigenspecific and non-antigen-specific immune modulation: Relevance for type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2013; 14: 81–9.
18. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison, M, Ker LS, Lammas, DA, Raza K, Sansom, DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol* 2009; 183: 5458–67.
19. Cantorna, MT, Snyder L, Lin YD, Yang, L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 2015; 7: 3011–21.
20. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: Implications for the immune system. *Pediatr. Nephrol* 2010; 25: 1597–606.
21. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110:229–38.
22. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, Wanner C, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1024-32.

23. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:139-48.
24. M Wolf, A Shah, O Gutierrez, E Ankers, M Monroy, H Tamez, D Steele, Y Chang, C A Camargo Jr, M Tonelli, R Thadhani. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
25. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Parati G, Rossignol P, Wiecek A and London G; on behalf of the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). The systemic nature of CKD. *Nature* 2017;13: 344-58.
26. Gupta J, Mitra N, Kanetsky P, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS, CRIC Study Investigators Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1938–46.
27. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997; 62:79–82.
28. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001;78:206–11.
29. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22:149–56.
30. Williams S, Malatesta K, Norris K. Vitamin D and chronic kidney disease. *Ethn Dis* 2009; 19:8-11.
31. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:358-65.
32. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15:1773.
33. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function *Nutrients* 2020; 12:1248.
34. Colotta, F., Jansson, B., Bonelli, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017; 85: 78–97.
35. Xu, H, Soruri, A, Gieseler RK, Peters, J.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993; 38: 535–40.
36. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol* 2010; 10: 482–96.
37. Baeke F, Etten EV, Overbergh, L, Mathieu C. Vitamin D3 and the immune system: Maintaining the balance in health and disease. *Nutr Res Rev* 2007; 20: 106–18.
38. van Halteren, AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1 α ,25dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004; 23: 233–9.
39. Carvalho JTG, Schneider M, Cuppari L, Grabulosa CC, T Aoiike D, Q Redublo BM, C Batista M, Cendoroglo M, Maria Moyses R, Dalboni MA. Cholecalciferol decreases inflammation and improves Vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: a randomized controlled pilot trial. *PLoS One* 2017;30: 12(6): e0179540.
40. Meireles MS, Kamimura MA, Dalboni MA, Carvalho JTG, Aoiike DT, Cuppari L. Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: A randomized controlled trial *Clin Nutr* 2016;35:1251-58.
41. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation Alters Calcitriol-Responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:353-61.
42. Sözel H, Köksoy S, Ozdem S, Yılmaz F, Bora F, Ersoy FF. Lymphocyte and monocyte vitamin D receptor expression during paricalcitol or calcitriol treatments in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2020; 52:1563-70.

43. 43.KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl* 2017; 7: 1–59.
Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31-8.
44. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129-40.
45. Camargo CA JR, Ganmaa D, Frazier AL, Kirshberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012; 130:561-7.
46. Selvaraj P, Harishankar M, Afsal K. Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93: 377-84.
47. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini, P, Cutrupi, S, Pizzini, P, Mallamaci F, Zoccali C. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 75: 88–95.
48. Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus, C, Berta K, Lakatos P, Szabó A, Horváth, C. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005; 64:288–94.
49. Milinkovi c, NL, Majki c-Singh NT, Mirkovi c DD, Beleti c AD, Pejanovi c, SD, Vujani c ST. Relation between 25(OH)-vitamin D deficiency and markers of bone formation and resorption in haemodialysis patients. *Clin Lab* 2009; 55: 333–9.
50. Holick, M. Vitamin D for Health and In Chronic Kidney Disease. *Semin. Dial* 2005; 8: 266–75.