



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOCAELİ DERİNCE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ
ve
D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Ahsen Banu TİRYAKİ AYLIKCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji-Etyoloji.....	4
2.1.3. Semptom ve Bulgular.....	5
2.1.4. KBH’da İlerlemenin ve Komplikasyonların Yönetimi	6
2.1.5. Renal Replasman Tedavileri (RRT).....	10
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE MİNERAL–KEMİK HASTALIKLARI (MKH).....	12
2.2.1. Renal Osteodistrofide Klinik Tablolar	12
2.2.2. Mineral–Kemik Hastalığının Önlenmesi ve Tedavisi	14
2.3. D VİTAMİNİ	14
2.3.1. D Vitamini, Metabolizması ve Etkileri	14
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini Eksikliği	17
2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini Tedavisi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AEO: Albümin Ekskrasyon Oranı

AKO: Albümin Kreatinin Oranı

ANCA: Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü

DM: Diyabetes Mellitus

DNP: Diyabetik Nefropati

EUA: Eritropoez Uyarıcı Ajan

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GN: Glomerülonefrit

HD: Hemodiyaliz

HT: Hipertansiyon

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

MDH: Minimal değişim hastalığı

MNP: Membranöz nefropati

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

PD: Periton Diyalizi

PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı

PTH: Parathormon

RO: Renal Osteotrofi

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

VDBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KBH Kriterleri.....	2
Tablo 2. Nedene yönelik sınıflandırma	3
Tablo 3. GFH göre sınıflandırma	3
Tablo 4. Albüminüri' ye göre sınıflandırma.....	3
Tablo 5. Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri	6
Tablo 6. 25 (OH) D düzeyine göre tanımlamalar	16
Tablo 7. Vitamin D eksikliği nedenleri	16
Tablo 8. KBH evresine göre D vitamini ve mineral değişiklikleri.....	18
Tablo 9. Kronik Böbrek Hastalığında düşük serum 1,25 (OH) D nedenleri	18
Tablo 10. Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3-4' te D vitamini eksikliği ve yetersizliğinde önerilen D vitamini tedavi dozları.....	19
Tablo 11. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	22
Tablo 12. KBH Evrelerine Göre Sosyodemografik Özellikler.....	23
Tablo 13. Hastaların Bazal (0. Ay-Kış Mevsimi) Laboratuvar Değerleri (n=240)	24
Tablo 14. Hastaların 6. Ay (Yaz Mevsimi) Laboratuvar Değerleri (n=183).....	25
Tablo 15. Glomerüler Filtrasyon Hızı ≥ 60 ve < 60 ml/dk/1,73m ² Arası Demografik Veriler ve Bazal Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması (n=240)	26
Tablo 16. Demografik ve Bazal Laboratuvar Verilerinin GFH ≥ 60 ml/dk/1.73m ² , KBH Evre 3, 4 ve 5 Arasında Karşılaştırılması	27
Tablo 17. Demografik ve Bazal Laboratuvar Verilerinin KBH Evre 3-4-5 Arasında Karşılaştırılması.....	29
Tablo 18. 6. Ayda Glomerüler Filtrasyon Hızı ≥ 60 ve < 60 ml/dk/1,73m ² Arası Demografik Veriler ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 19. 6. Ayda Demografik ve Laboratuvar Verilerinin GFH ≥ 60 ml/dk/1.73m ² , KBH Evre 3, 4 ve 5 Arasında Karşılaştırılması	31
Tablo 20. Hastaların 0. Ay (Kış Mevsimi) ve 6. Aydaki (Yaz Mevsimi) Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması (n=183)	33
Tablo 21. Kış Mevsimi (0. Ay) Laboratuvar Parametrelerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	34

Tablo 22. 6. Aydaki (Yaz Mevsimi) Laboratuvar Parameterlerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	35
Tablo 23. Bazal (0. ay-Kış Mevsimi) D vitamini Düzeyleri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu.....	36
Tablo 24. 6. Ay (Yaz Mevsimi) D vitamini Düzeyleri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu	38



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Renal Osteodistrofi Spektrumu	14
--	----



ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve D vitamini eksikliği tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda KBH olan hastalarda D vitamini düzeylerini ve bu düzeylerin KBH evrelerinden, cinsiyetten, mevsimsel değişikliklerden nasıl etkilendiğini araştırmak ve D vitamini ile ilişkili parametreleri incelemek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kocaeli Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniklerine Şubat 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve KBH tanısı ile takip edilmekte olan hastalardan, kış mevsiminde 240 hasta çalışmaya dahil edildi, bu hastaların 183'ünün kış aylarına (0. ay) ek olarak yaz aylarındaki (6. ay) verileri de kaydedildi. Retrospektif olarak hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Bulgular: Böbrek fonksiyonları korunmuş olan bireylerde ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <60 ml/dk/1.73m² olan hastalarda 25 (OH) D düzeyleri genel olarak KBH evresinden bağımsız olarak düşük saptanmıştır. Yaz aylarında 25 (OH) D düzeyleri kış aylarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır [13,0 (8,5-22,4) ng/ml'e karşı 9,8 (7,4-13,8) ng/ml, $p<0,001$]. Kadınlarda mevsimsel değişiklik saptanmazken [yazın 9,7 (6,3-15,5) pg/ml'e karşı kışın 9,4 (7,3-12,4)], bu farklılık yaz aylarında erkek cinsiyette D vitamini düzeylerinin yüksek olmasından kaynaklanmıştır [yazın $18,2 \pm 8,1$ pg/ml'e karşı kışın 10,8 (7,9-14,7) pg/ml]. Ayrıca yaz mevsiminde KBH evresi ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,192$, $p=0,005$). KBH'da D vitamini düzeyleri ile yaş ($r= -0,132$, $p= 0,037$), vücut kitle indeksi ($r= -0,220$, $p=0,002$), kolları kapalı giyim tarzı ($r= -0,191$, $p=0,035$), diyabetes mellitus varlığı ($r= -0,152$, $p= 0,021$), üre ($r= -0,193$, $p=0,005$) kreatinin ($r= -0,131$, $p= 0,039$), potasyum ($r= -0,243$, $p<0,001$), fosfor ($r= -0,189$, $p=0,005$), parathormon ($r= -0,300$, $p<0,001$) ve CRP ($r= -0,248$, $p<0,001$) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon, erkek cinsiyet ($r=0,394$, $p<0,001$), aktif olarak çalışma ($r= -0,191$, $p=0,004$), hemoglobin ($r= 0,257$, $p<0,001$) ve kalsiyum ($r= 0,241$, $p=0,001$) seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda 25 (OH) D düzeyleri genel olarak KBH evresinden bağımsız olarak düşük saptanmıştır. Belki de, D vitamini düzeylerinin normal değer aralığı toplumumuzda genel olarak daha düşük olabilir veya diyetset yetersizlik ve güneş işınlarından yeterince faydalanmamamızdan kaynaklanıyor olabilir. Aktif alışanlarda, erkeklerde ve güneşe fazla maruz kalanlarda D vitamini düzeyinin yüksek saptanması bunu desteklemektedir. D vitamini eksikliğinin, KBH gelişiminde bir sebep mi yoksa KBH gelişiminin bir sonucu mu olduğunun anlaşılabilmesi için daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, D vitamini, komorbidite, hiperparatiroidi



ABSTRACT

Aim: Chronic kidney disease (CKD) and vitamin D deficiency are common all over the world. In our study, it is aimed to investigate vitamin D levels in patients with CKD and how these levels are affected by CKD stages, gender, seasonal changes and to examine the parameters associated with vitamin D.

Materials and Methods: Among the patients who applied to Kocaeli Derince Training and Research Hospital and Kocaeli Darıca Farabi Training and Research Hospital Nephrology polyclinics between February 2019 and March 2020 and were being followed up with a diagnosis of CKD, 240 patients in winter were included in the study, in addition to the winter months (0th month) of 183 of these patients, the data of the summer months (6th month) were also recorded. The demographic data, comorbidities, and laboratory parameters of the patients were retrospectively reviewed.

Results: In individuals with preserved kidney functions and in patients with a glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73m², 25 (OH) D levels were generally found to be low regardless of the CKD stage. Summer 25 (OH) D levels were significantly higher than in the winter [13.0 (8.5-22.4) ng / ml versus 9.8 (7.4-13.8) ng / ml, $p < 0.001$]. While there were no seasonal changes in women [9.7 (6.3-15.5) pg / ml in summer versus 9.4 (7.3-12.4) in winter], this difference was due to the high levels of 25 (OH) D in men [18.2 ± 8.1 pg / ml in summer versus 10.8 (7.9-14.7) pg / ml in winter] in the summer months. In addition, a significant negative correlation was found between CKD stage and vitamin D level in summer ($r = -0.192$, $p = 0.005$). A significant negative correlation was found between vitamin D levels in CKD with age ($r = -0.132$, $p = 0.037$), body mass index ($r = -0.220$, $p = 0.002$), wearing style with closed sleeves ($r = -0.191$, $p = 0.035$), presence of diabetes mellitus ($r = -0.152$, $p = 0.021$), urea ($r = -0.193$, $p = 0.005$), creatinine ($r = -0.131$, $p = 0.039$), potassium ($r = -0.243$, $p < 0.001$), phosphorus ($r = -0.189$, $p = 0.005$), parathormone ($r = -0.300$, $p < 0.001$) ve CRP ($r = -0.248$, $p < 0.001$) levels. A positive correlation was found between vitamin D levels in CKD with active lifestyle ($r = -0.191$, $p = 0.004$), haemoglobin ($r = 0.257$, $p < 0.001$), calcium ($r = 0.241$, $p = 0.001$) levels.

Conclusion: In our study, 25 (OH) D levels were generally found to be low regardless of the CKD stage. Perhaps, in our society the normal range of vitamin D levels can generally be lower or it may be due to our malnutrition and inadequate use of sunlight. High vitamin D levels support this in active lifestyle, men, and those exposed to excessive sun exposure. Longer prospective studies are needed to understand whether vitamin D deficiency is a cause of the development of CKD or a result of the development of CKD.

Keywords: Chronic kidney disease, vitamin D, comorbidity, hyperparathyroidism



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), Türkiye’de ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Hastalığın ilerleyici özellikte seyretmesi, hastaların zaman içerisinde renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacının gelişmesine neden olmaktadır. Bu durum iş gücü kaybına sebep olmasının yanı sıra sağlık harcamalarında da önemli bir artışa yol açmaktadır. Bütün bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda KBH’nın ilerlemesinin yavaşlatılması oldukça önem arz etmektedir.

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Az sayıda gıdada doğal olarak D vitamini mevcuttur. Bu nedenle D vitamininin ana kaynağı dermal sentezdir. Diyet ile alınan veya dermal sentez ile oluşturulan D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. D vitamini enzimatik olarak karaciğerde, D vitamininin ana dolaşan formu olan 25-hidroksivitamin D’ye (25 (OH) D) ve daha sonra böbrekte aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D’ye dönüştürülür. D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması ile ilişkileri nedeniyle önemli bir klinik role sahiptir. D vitamini eksikliği kas-iskelet sağlığı açısından önemli olmanın yanı sıra çok çeşitli akut ve kronik hastalıkları da etkileyen bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (1).

Literatürde KBH olan hastalarda D vitamini düzeyi ve bu düzeyi etkileyen faktörler hakkında yapılan bazı çalışmalar mevcuttur (1-5). Bizim çalışmamızı mevcut çalışmalardan ayıran en önemli özelliği kontrol grubunun olması ve mevsimsel değişkenliğin de izlenmiş olmasıdır. En önemli hususlardan biri de KBH’nın evresi ile D vitamini eksikliği arasında bağlantı olup olmadığını araştırmaktır. Kronik böbrek hastalarında D vitamini düzeyi ve bu düzeyi etkileyen faktörleri (demografik, aktif yaşam, ek hastalık, biyosimik parametreler) incelemektir. Hastalarda kronik böbrek hastalığı evresine, etiyolojisine göre ve mevsimsel (yaz-kış) ölçüme göre D vitamini düzeyinin değişkenliğini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik Böbrek Hastalığı, böbreğin primer hastalıklarına veya çeşitli hastalıklara ikincil olarak da gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. En az 3 ay boyunca mevcut olan böbreğin yapısal hasarı veya böbrek fonksiyonundaki azalma olarak tanımlanmaktadır (6).

Böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'dan bağımsız olarak histopatolojik (böbrek biyopsisi), laboratuvar (kan/idrar analizleri) veya görüntüleme bulgularını içerecek şekilde böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin olmasıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergesi ise böbrek hasarı bulguları olsun veya olmasın GFH'nin 60 ml/dk/1,73m² 'nin altına inmesidir (6). Tablo 1'de KBH kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 1. KBH Kriterleri (Aşağıdakilerden her biri >3ay olmalıdır.) (6)

Böbrek Hasarı Belirteçleri (Yapısal Hasar)	• Albüminüri (≥ 30 mg/24 saat veya Albümin/Kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)
	• İdrar sediment anormalliği
	• Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	• Histolojik olarak saptanan anormallikler
	• Görüntülemeyle saptanan yapısal anormallikler
	• Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH (Fonksiyon Bozukluğu)	GFH < 60 ml/dk/1,73m ² (GFH kategorisi G3a-G5)

*GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzuna göre; KBH; sebebine göre (Tablo 2), GFH'ye göre (Tablo 3) ve albüminüriye göre (Tablo 4) olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılır (6, 7). KBH sebebinin belirlenmesi prognoz ve tedavi için çok önemlidir.

Tablo 2. Nedene yönelik sınıflandırma (7)

	Böbreği Etkileyen Sistemik Hastalıklar	Primer Böbrek Hastalıkları
Glomerüler Hastalıklar	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, neoplaziler (amiloidoz dahil), enfeksiyonlar, ilaçlar	Fokal, kresentik ve diffüz glomerülonefrit, MDH*, MNP*, FSGS*
Vasküler Hastalıklar	Hipertansiyon, iskemi, ateroskleroz, sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, mikroanjiopati, kolesterol embolisi	ANCA* ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
Tübülointersitisyel Hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, ürik asit, neoplazi (myelom), sarkoidoz, çevresel toksinler (kurşun, aristoloşik asit)	Nefrolitiazis, obstrüksiyon, üriner enfeksiyonlar
Kistik Ve Konjenital Hastalıklar	PKBH*, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

*MNP: Membranöz Nefropati, FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz, MDH: Minimal Değişim Hastalığı, ANCA: Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı

Tablo 3. GFH göre sınıflandırma (6)

GFH Evresi	GFH (ml/dk/1,73m²)	İsimlendirme
G1*	≥90	Normal veya yüksek
G2*	60-89	Hafif veya azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta ve ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

*Böbrek hasar belirteçlerin yokluğunda tek başına G1 ve G2 kategorisi KBH tanısı koydurmaz.
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tablo 4. Albüminüri' ye göre sınıflandırma (6)

Albüminüri Evreleri	AEO (mg/24 saat)	AKO (mg/g)	İsimlendirme
A1	<30	<30	Normal / hafif derecede artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	Ciddi artmış

*AEO: Albümin ekskresyon oranı, AKO: Albümin Kreatinin oranı

2.1.2. Epidemiyoloji-Etyoloji

Kronik böbrek hastalığı, tüm dünyada ve Türkiye’de görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın ilerleyici özellikte olması, hastaların zaman içerisinde renal replasman tedavilerine (hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek nakli) bağımlı hale gelmesine neden olmaktadır. Amerika’da 2017 yılında son dönem böbrek hastalığı (SDBH) tanısı alan 124.500 yeni hasta saptanmıştır (8). Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemine göre 2019 yılında Türkiye’de SDBH nedenli renal replasman tedavisi (RRT)’ye başlanan yıllık hasta sayısı (insidans) 12.518 ve ülkemizde toplam RRT alan hasta sayısı (prevalans) ise 83.783 kişidir (9).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye’deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 bulunmuştur. Buna göre ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. CREDIT çalışmasında ülkemizde KBH açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklıkları da incelenmiştir. Hipertansiyon (HT) %32,7; diyabetes mellitus (DM) %12,7; obezite %20,1; abdominal obezite %32,1; metabolik sendrom %31,3; dislipidemi %76,3 ve aktif sigara kullanımı %35,2 oranında saptanmıştır. Beklendiği gibi, komorbid hastalığı veya durumu olanlarda KBH, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (10).

Son dönem böbrek hastalığı etyolojisine bakıldığında diyabetes mellitus en sık saptanan neden olup ikinci sırada ise hipertansiyon yer almaktadır. Ancak yüksek hipertansiyon oranının primer hipertansif nefroskleroza mı, yoksa nedeni belli olmayan başka bir renal hastalığa sekonder mi olduğu tartışmalıdır (9). 2019 yılında hemodiyaliz tedavisine yeni başlanan 9630 kişi içerisinde etiyolojiye göre en sık diyabetes mellitus %39,0 (Tip I DM %3,9 - Tip II DM %35,1), ikinci sıklıkta hipertansiyon %24,2 oranında rastlanmaktadır. Bu ikisini glomerülonefrit (GN) %5,7 ve polikistik böbrek hastalığı (PKBH) %3,0 oranıyla takip etmektedir. Etiyolojisi bilinmeyenlerin oranı ise %14,2’dir. Periton diyalizi tedavisine yeni başlanan hastalarda ise %30,1 oranıyla en sık HT, ikinci sıklıkta ise %27,1 oranıyla DM (Tip 1 DM %3,0 - Tip 2 DM %24,1) görülmektedir. %11,8 ile GN, %5,4 ile PKBH, %10,8 ile de etyolojisi bilinmeyen kısım bulunmaktadır. Böbrek nakilli hastalarda ise %20,9 oranıyla en sık DM (Tip 1 DM %2,5 - Tip 2 DM %18,5), ikinci

sıklıkta %20,4 oranıyla GN görülmektedir. HT ise %18,5 ile üçüncü sırada görülmekte olup %6,0 ile PKBH, %16,5 ile de etyolojisi bilinmeyen kısım bulunmaktadır (9).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığı genellikle G4-5 evrelerine kadar asemptomatiktir, laboratuvar tetkikleri ile tespit edilir (11).

Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde klinik bulgular ortaya çıkar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Diurnal ritm bozulur ve hastalarda noktüri başlar (7). Bazı hastalar hematüri, köpüklü idrar (proteinüri), yan ağrısı, idrar çıkışında azalma gibi semptomlar ile gelebilir. KBH'nın ileri dönemlerinde ise yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, metalik tat, istemsiz kilo verme, bilinç durum bozuklukları, nefes darlığı ya da periferik ödem görülebilir. Ayrıca uyumada zorluk, baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, efor veya dinlenme sırasında nefes darlığı, paroksizmal noktürnal dispne, kas krampları ve seğirmeleri, nöbetler, karın ağrısı, özellikle gövdede ve geceleri artan kaşıntı gibi semptomlar görülebilir (11).

Hastalarda *kussmaul* solunumu ve *cheyne-stokes* solunumu dahil olmak üzere değişen solunum şekilleri, kalsiyum birikimine bağlı olarak ikterik sklera veya "kırmızı göz", kas güçsüzlüğü, dişeti kanaması veya peteşi, kseroz (ağız kuruluğu), periodontitis ve kandidiyazisi içeren oral lezyonlar, perikardiyal ve/veya plevral frotman, pulmoner ve periferik ödem, kseroz (anormal kuruluk), çizik izleri, solukluk, hiperpigmentasyon dahil cilt değişiklikleri, üremik *flappig* tremor (asterixis), üremik fetor (nefeste amonyak veya idrar benzeri koku), üremik *frost-don* (ciltte bulunabilen kristalize üre birikintileri) gibi bulgular saptanabilir (11).

Tablo 5. Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri (12)

CİLT

Kaşıntı, hiperpigmentasyon, solukluk, gecikmiş yara iyileşmesi, tırnak atrofisi, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz

METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM

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

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Hipertansiyon, ödem, hızlanmış ateroskleroz, perikardit, kardiyomyopati, aritmi, kapak hastalığı

PULMONER SİSTEM

Plevral sıvı, pulmoner ödem, üremik akciğer

SİNİR SİSTEMİ

Konuşma bozuklukları, stupor, koma, baş ağrısı, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, irritabilite, kramp, tremor, myoklonus, tik, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

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

HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ

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

SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipermagnezemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz

KEMİK

D vitamini metabolizması bozuklukları, üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, artrit

DİĞER

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

2.1.4. KBH’da İlerlemenin ve Komplikasyonların Yönetimi

Kronik böbrek hastalığı tedavisindeki amaç, böbrek fonksiyonundaki düşüş oranını yavaşlatmak ve oluşan komplikasyonların etkilerini en aza indirmek olmalıdır (11). Verilecek tedavi KBH etyolojisine, eşlik eden hastalıklara, hastanın yaşına ve KBH’nın ilerleme riskine göre bireyselleştirilmelidir.

Kronik böbrek hastalığı sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım; böbreğin fonksiyonel rezervini saptamayı, altta yatan hastalığının tedavisini, böbreğin fonksiyonel kapasitesini düşüren geri dönüşümlü (reversible) nedenleri belirlemeyi, ilaç dozlarının GFH'ye uygun olarak ayarlanmasını, hastalığın progresyonunun önlenmesini veya yavaşlatılmasını, hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesini ve komplikasyonların tedavisini, renal replasman tedavisi gerekecek hastanın uygun şekilde hazırlanmasını kapsamalıdır (12, 13).

Kronik böbrek hastalığı gelişiminde rol oynayan predispozan faktörlerin erken dönemde saptanması ve ortadan kaldırılması hastalığın ilerlemesinin önlenmesine katkı sağlayacaktır. Predispozan faktörlerin arasında nefrotoksik ajanlar, sıvı elektrolit bozuklukları, hipo/hipertansiyon, enfeksiyon, anemi, hiperürisemi, ve üriner sistem obstrüksiyonları yer almaktadır.

Kronik böbrek hastalığı tanısı koyup evrelemesi yapıldıktan sonra böbrek hastalığına neden olan primer hastalığın tedavisinin (örn: DM ve KBH olan hastalar için gliseminin kontrolü) yanı sıra uygun bir diyet verilmesi önerilmektedir. Obeziteyle böbrek fonksiyonlarının daha hızlı azalması arasında ilişki olmasından dolayı KBH erken evrelerinde hastanın kilo vermesi uygun olacaktır. Beslenme durumunun bozulması ile kısmen kas kütesini yansıtan serum kreatinin düzeyleri azalabilmekte ve ileri evrede gelişecek kreatinindeki yükselmeyi maskeleyebilmektedir (11). KDIGO, GFH 30 ml/dk/1,73m² 'nin altında olan yetişkinlerde protein alımının 0,8 g/kg/gün'e düşürülmesi gerektiğini, KBH progresyon riski nedeniyle yüksek protein alımından (>1.3g/kg/gün) kaçınılması gerektiğini önermektedir (6). Bu öneriye uyulduğunda yetersiz beslenmenin önleendiğinden emin olmada ayrıntılı diyet değerlendirmesi ve gözetimi gerekmektedir.

Kronik böbrek hastalığında hipertansiyonun tedavisi progresyonun yavaşlatılmasında en önemli faktörlerden biridir. Hipertansiyonun tedavisinde, anjiyotensin *converting* enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri (ARB) kullanılmaktadır (11). Hiperreninemik durumlar ve eksojen eritropoetin uygulanması hipertansiyonu şiddetlendirebilir. KBH olan hastalar artmış bir kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansına sahiptir ve SDBH'ye ilerlemekten ziyade KVH ile ilişkili bir nedenden ölme olasılıkları çok daha yüksektir. Kardiyovasküler riskin azaltılması için KDIGO

kılavuzları, başlangıçtaki lipid değerlerinden bağımsız olarak 50 yaşın üzerindeki KBH hastalarına ve ek risk faktörleri olan daha genç hastalara statin tedavisini rutin olarak önermektedir (6).

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların progresyonunda önemli rol oynayan faktörlerden biri de DM'dir. DM hastalarında kan şeker regülasyonunun sağlanması progresyonu yavaşlatmaktadır. Hemoglobin A1C hedefi %7 olmalıdır. Büyük ölçüde böbrekler tarafından atılan ilaçlardan kaçınılmalı, karaciğer tarafından metabolize edilen ve/veya kısmen böbrekler tarafından atılan ilaçlarda tGFH<30 ml/dk/1,73 m² olduğunda doz ayarı yapılmalı ya da kesilmelidir. Ayrıca DM hastaları takipleri sırasında mikroalbüminüri açısından taranmalı ve mikroalbüminüri saptanan hastalara erken dönemde proteinürinin azaltılması amacıyla ACE-i veya ARB beraberinde uygun olan hastalarda *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT-2) inhibitörü başlanmalıdır (13).

Glomerüler filtrasyon hızı 30-35 ml/dk/1,73 m² altına düştüğünde anemi ortaya çıkar ve GFH azaldıkça anemi daha da derinleşmektedir. Normokrom normositer bir anemi mevcuttur. Eritropoetin yetersizliğinin yanı sıra üremiden dolayı eritrosit ömründe kısalma görülmektedir. Demir eksikliği, B12 ve folat eksikliği gibi nutrisyonel eksiklikler de anemiye neden olmaktadır. Anemi, demir eksikliği gibi altta yatan nedenlerin düzeltilmesine yanıt vermezse KDIGO, Hb 10 g/dl'nin altında olduğunda eritropoez uyarıcı ajan (EUA)'ların başlatılmasını önermektedir (14).

Glomerüler filtrasyon hızı 10-15 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşene kadar sodyum ve su dengesi korunur. Çünkü glomerülün sodyum ve su atılımı kompanse olarak artmaktadır. Ancak GFH düştükçe böbreğin önce konsantrasyon sonra da dilüsyon yeteneği bozulacağından aşırı sıvı alımı, sodyum retansiyonu ve ekstraselüler volum genişlemesine yol açmaktadır. Klinik olarak periferik ödem, hipertansiyon ve pulmoner ödemle sonuçlanmaktadır. Tedaviye günlük sodyum ve sıvı alımının kısıtlanması ile başlanıp, gerektiği takdirde diüretik tedavi özellikle de loop diüretikleri kullanılmakta bu tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda diyaliz tedavisi düşünülmektedir.

Kronik böbrek hastalığında nefron kaybına rağmen sağlam nefronların adaptif olarak potasyum sekresyonunu artırmaktadır. Diyabetik nefropatili hastalarda sık görülen tip 4 renal tübüler asidoz dışında GFH 15-20 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmedikçe hiperkalemi

genellikle gelişmez. Hiperkalemi geliştiğinde ise potasyumdan fakir diyet, hiperglisemi ve asideminin düzeltilmesi, potasyum bağlayıcı reçinelerin kullanımı önerilir (13).

Kronik böbrek hastalığı erken evrelerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısında azalma olması ile fosfat retansiyonuna yatkınlık oluşur. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Nefron başına düşen fosfat miktarının artmasıyla böbrek tübülü hücrelerindeki 1- α hidroksilaz enzimi inhibe edilir. Enzim aktivitesinde azalma, kalsitriol (1,25 dihidroksi vitamin D) düzeylerinde düşüşe neden olur. Kalsitriol'ün paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır. Genellikle GFH'nin 25-30 ml/dk/1,73 m² düzeylerine inmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlamakta ve fizikokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi, hiperparatiroidizmi daha da ağırlaştırmaktadır (12). Kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki değişikliklere katkıda bulunan temel faktörler; fosfat retansiyonu, iyonize kalsiyum düzeyinde azalma, kalsitriol sentezinde azalma, fibroblast *growth* faktör 23 (FGF-23) düzeyinde artma, vitamin D reseptörü, kalsiyum sensitif reseptörler, fibroblast *growth* faktör reseptörleri ve *klotho* (FGF-23'ün çalışabilmesi için gerekli olan kofaktör) ekspresyonunda azalmadır (7). KDIGO, GFH < 45 ml/dk/1,73 m² altındaki hastalarda kalsiyum, fosfat, parathormon (PTH) ve alkalen fosfataz aktivitesi serum seviyelerinin ölçülmesini tavsiye etmektedir (15). Normal üst sınırının üzerinde PTH seviyelerine sahip hastalar için, varsa hiperfosfatemi, hipokalsemi ve D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi gereklidir. Hiperfosfatemi için öncelikle diyetle fosfor alımı kısıtlanır. Yeterli kontrol sağlanamazsa tedaviye kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat, sevelamer hidroksit, lantanyum karbonat gibi fosfor bağlayıcı ajanlar eklenir. Yine bu hastalarda yüksek PTH düzeyinin baskılanması için tedavide sinekalset gibi kalsimimetik ajanlar ve kalsitriol kullanılabilir. Saptanmış bir eksiklik yoksa yüksek PTH düzeylerini baskılamak için D vitamini takviyesi rutin olarak önerilmemektedir (11).

Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1,73 m² altına indiğinde (sağlam nefron sayısı azaldığında) toplam amonyum atılımının azalmasına bağlı olarak amonyum yükü dolayısı ile hidrojen yükü de artmakta ve metabolik asidoz gelişmektedir. Buna ilave olarak fosforik asit gibi titre edilebilir asitlerin artışı da metabolik asidoz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Artan asit yükü, kemik ve dokularda bikarbonat ile tamponize edildiği için bikarbonat düzeyi de düşmektedir (7). GFH 20-30 ml/dk/1,73 m² arasında normal anyon açıklı metabolik asidoz gözlenirken GFH'nin 20 ml/dk/1,73 m² altına inmesi durumunda artmış anyon açıklı

metabolik asidoz gelişmektedir (12). Özetle, KBH'da metabolik asidoz; bikarbonat kaybında artma, renal asit atılımında azalma, nonvolatil asit yapımında artış gibi birkaç nedenle oluşmaktadır. KDIGO, KBH da serum bikarbonat konsantrasyonları 22 mmol/l'nin altında olan hastalarda, kontrendike olmadıkça serum bikarbonatı normal aralıkta tutmak için oral bikarbonat desteği verilmesini önermektedir. Evre 5 KBH olan bir hastada ciddi metabolik asidoz renal replasman tedavisinin endikasyonu olabilmektedir (6).

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için enfeksiyon, KVH'dan sonra ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Bu sebeple GFH<30 ml/dk/1,73 m² olan hastalara kontrendikasyon olmadıkça yıllık grip aşısı, yüksek riskli bireylere 5 yılda bir pnömokok aşısı önerilmektedir. Ayrıca Hepatit B'ye karşı serolojik taramalarının yapılması ve gerekli görülen hastalara aşılarının yapılması önerilmektedir (11).

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır. tGFH 25-30 ml/dk/1,73 m² altına indiğinde hiperürisemi, tGFH 20-25 ml/dk/1,73 m² olunca hastada üremik semptomlar görülmeye başlanmaktadır. Hiperürisemi, sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir (12).

Kronik böbrek hastalığı ilerlemesini önlemeye yönelik tüm tedavilere rağmen birçok hastada hastalık ilerlemekte ve SDBH gelişmekte ve RRT'lere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.5. Renal Replasman Tedavileri (RRT)

Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastaların yaşamını devam ettirebilmeleri için renal replasman tedavisi olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek nakli tedavilerinin uygulanması gerekir. SDBH'nin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek naklidir. Ancak nakil olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle hastaların büyük çoğunluğu özellikle hemodiyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır (16). RRT; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir. Bunlar aşağıda kısaca açıklanmaktadır.

▪ Hemodiyaliz (HD):

Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada en yaygın olan diyaliz yöntemi yaklaşık % 90'lık oran ile hemodiyalizdir (16). HD, makine yardımı ve yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastadan alınan kan ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer

değiştirmesidir. Ultrafiltrasyon ise hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir. HD'nin gerçekleşebilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır. Kan akımı olabilmesi için geçici veya kalıcı damar giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu için çift lümenli bir kateter kullanılır. Kalıcı vasküler giriş için arteriyovenöz fistül, prostetik greft veya kalıcı tünelli katater kullanılır (17).

Hastaların haftada 2-3 gün 4-6 saat diyaliz merkezine gitmeleri ile diğer zamanlarda serbest kalmaları, daha az malnütrisyon riskinin olması ve karın komplikasyonlarının görülmemesi HD tedavisinin avantajları arasında yer almaktadır. Dezavantajları arasında da damar giriş yolu problemleri, antikoagülasyon gereksinimi, diyet ve sıvı kısıtlaması gereksinimi, hipotansiyon ve özel yetişmiş personel gereksiniminin olması yer almaktadır.

▪ **Periton Diyalizi (PD):**

Periton diyalizi, periton yaprakları arasına kalıcı periton kateteri yerleştirilerek yapılan ve hastanın periton membranının endojen bir diyaliz membranı olarak işlev gördüğü diyaliz çeşididir. Periton kapillerlerindeki kan ile periton boşluğuna konulan diyalizat arasındaki solütlerin difüzyonu ve fazla sıvının ozmos aracılığı ile periton boşluğuna doğru ultrafiltrasyonun sağlanması PD'nin temel mekanizmasını oluşturmaktadır (18).

Periton diyalizinin avantajları arasında evde tedavi imkanı, seyahat kolaylığı, daha serbest diyet ve hepatit bulaş riskinin olmaması yer almaktadır. Kateter yeri için cerrahi işlem gereksinimi, kateter ile ilişkili enfeksiyon ve peritonit riski de dezavantajlarındandır.

▪ **Böbrek Nakli:**

Dünyada RRT altındaki 2,6 milyonu aşkın hastanın sadece % 22'si böbrek nakillidir (16). SDBH olan hastalar için nakil en iyi seçenektir, çünkü yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini büyük ölçüde iyileştirmektedir. Canlı veya kadavradan yapılan başarılı böbrek nakli, diyaliz tedavilerinden farklı olarak böbrek fonksiyonlarının tamamını yerine getirmektedir (17).

Diyaliz tedavisinden farklı olarak nakil sonrası sıvı ve gıda alımında kısıtlama gereksiniminin olmaması, vericinin böbreğinin alıcının böbreğinin görevlerini üstlenmesi böbrek naklinin en önemli avantajları arasında yer almaktadır. Hastanın büyük bir cerrahi operasyon geçirecek olması, immünsüpresif tedavilerin neden olabileceği ciddi yan etki ve enfeksiyon risklerinin olması da dezavantajlarını oluşturmaktadır.

2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE MİNERAL-KEMİK HASTALIKLARI (MKH)

Kronik böbrek hastalığında ilerleyen parankim kaybı ve böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla kemik-mineral metabolizmasında da bozulmalar meydana gelmektedir. Bu durumu oluşturan esas neden sekonder hiperparatiroididir ve bu tabloya da renal osteodistrofi (RO) adı verilmektedir.

Renal osteodistrofi;

- D vitamini eksikliği, fosfat retansiyonu, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidi ve FGF-23 artışının oluşturduğu mineral metabolizması bozukluğunu,
- Kemik döngüsü, mineralizasyonu, gücünde veya lineer büyüme hacminde meydana gelen kemik yapısı bozukluklarını,
- Vasküler, kardiyovasküler ve/veya yumuşak dokularda iskelet dışı kalsifikasyonları, metastatik kalsifikasyonlarını

içermektedir (19).

2.2.1. Renal Osteodistrofide Klinik Tablolar

Renal osteodistrofide klinik tablolar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Şekil 1’de Renal Osteodistrofi (RO) spektrumu görülmektedir ve hem yüksek hem de düşük kemik döngüsüne sahip sendromları kapsadığı anlaşılmaktadır (20).

1. Osteitis Fibroza - Yüksek Döngülü Renal Kemik Hastalığı:

Sekonder hiperparatiroidizm sonucunda ortaya çıkar. Osteoblast, osteoklast sayısında ve döngüsünde artış, kemik iliğinde de fibrozis vardır. Serum PTH düzeyi genellikle 500 pg/ml’den yüksektir. En sık görülen kemik hastalığıdır. Tedavinin esas amacı, sekonder hiperparatiroidinin oluşumunu engellenmesidir (19).

2. Osteomalazi:

Anormal mineralizasyonla birlikte düşük kemik döngüsü ile karakterizedir. Özellikle uzun süreli ve belirgin vitamin D eksikliği (<4-10ng/ml) sonucu gelişen ağır bir metabolik son dönem hastalığıdır. Önceden SDBH olan hastalarda kemikte alüminyum birikmesinden kaynaklanmaktaydı. Alüminyum bazlı fosfat bağlayıcılar terk edildiğinden ve diyalizatta alüminyumu en aza indirmek için sıkı kurallar konulduğundan beri SDBH olan hastalarda nadir görülmektedir (21).

3. Adinamik Kemik Hastalığı - Düşük Döngülü Renal Kemik Hastalığı:

Hem osteoblast hem de osteoklast aktivitelerinin baskılanmasına veya kesilmesine neden olan yetersiz ve düşük düzeyde PTH seviyelerinin bir sonucudur. Bu da azalmış bir kemik oluşum hızı ve düşük kemik kütlesi ile sonuçlanmaktadır. KBH'da PTH'nin iyatrojenik aşırı baskılanması esas olarak yüksek dozda aktif D vitamini tedavisinden, kalsiyum yüklemesinden (yüksek dozlarda kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, yüksek diyalizat kalsiyum konsantrasyonu) veya paratiroidektomiden kaynaklanmaktadır (22).

4. Miks Renal Osteodistrofi:

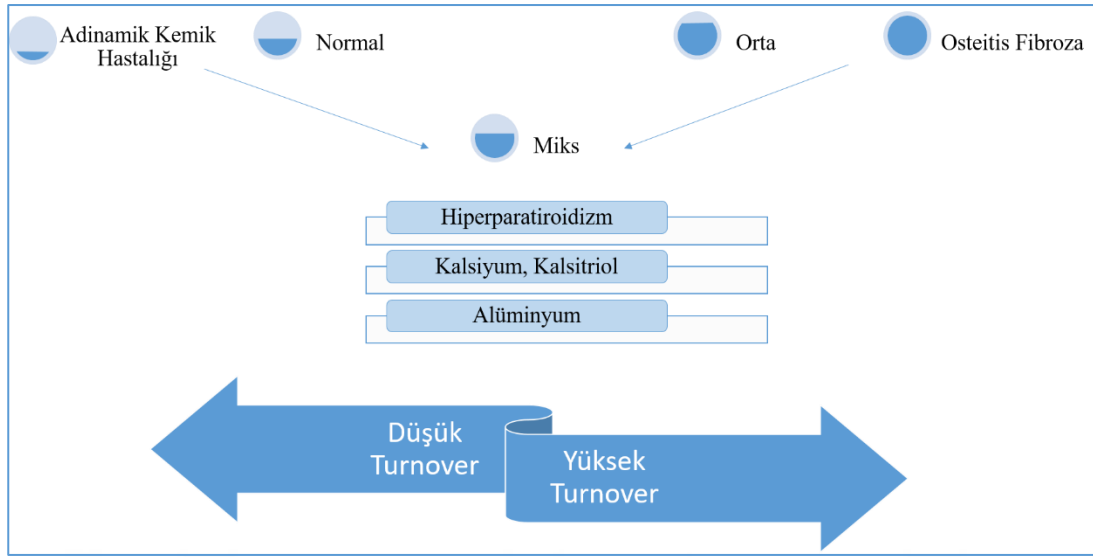
Yüksek kemik döngüsü veya anormal mineralizasyon ile karakterizedir. Hangi tür baskınsa ona ait belirtiler saptanmaktadır. Kaşıntı ve kemik-eklem ağrıları daha fazla görülmektedir (19).

5. Osteoporoz:

Üremik toksinlerin neden olduğu kemik kalitesi kaybı olan “üremik osteoporoz” KBH-MKH olan hastalarda aynı zamanda klinik olarak fraktürlerle prezente olabilir. Kemikler yapısal olarak üremik toksinlerin etkisi ile remodeling bozulmaktadır ve kemikler güç ve kuvvetini kaybetmektedir (23).

6. İskelet ile ilgili diğer anormallikler

Kronik asidoz, β_2 -mikroglobulin amiloidozu ve diyalizle ilişkili amiloidoz, iskelet ile ilgili diğer anormalliklere örnek olarak verilebilir. Yalnızca evre 5 KBH olan hastaları etkiler. Sistemik bir amiloidozdur (20).



Şekil 1. Renal Osteodistrofi Spektrumu (20)

2.2.2. Mineral-Kemik Hastalığının Önlenmesi ve Tedavisi

KBH evrelerine göre önleme-tedavi yaklaşımları farklıdır ve aşağıda belirtilmiştir.

- **Evre 1-2:** Kalsiyum, fosfor, PTH izlemi, 25 (OH) D durumunun gözden geçirilmesi ve tedavisi, metabolik asidozun tedavisi,
- **Evre 3:** Evre 1-2'ye ilave olarak diyetle fosfor kısıtlaması ve fosfor bağlayıcı tedaviler,
- **Evre 4:** Evre 3'e ilave olarak aktif D vitamini tedavisi ve kalsiyum alımının kısıtlanması,
- **Evre 5:** Evre 4'e ilave olarak diyalizat kalsiyumunun düzenlenmesi, diyaliz rejiminin gözden geçirilmesi, kalsimimetiklerle ve paratiroidektomi ile hastaların tedavileri düzenlenmektedir. (24).

2.3. D VİTAMİNİ

2.3.1. D Vitamini, Metabolizması ve Etkileri

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıdada doğal olarak D vitamini mevcuttur. Bu nedenle D vitamininin ana kaynağı dermal sentezdir. Güneş ışığından cilde ulaşan ultraviyole B miktarını ve etkinliğini (D vitamini üretimini), günün saati, mevsim, enlem, yükseklik, kültürel giyim tarzı, güneşten kaçınma ve güneşten korunma (güneş kremi kullanımı vb), pigmentasyon ve yaş etkileyebilir (25).

Diyet ile alınan vitamin D₂ (ergokalsiferol) veya dermal sentez ile oluşturulan vitamin D₃ (kolekalsiferol) biyolojik olarak inaktiftir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. Vitamin D ve metabolitleri vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile taşınır. D vitamini enzimatik olarak karaciğerde, D vitamininin ana dolaşan formu olan 25-hidroksivitamin D'ye (25 (OH) D) (kalsifidiol) çevrilir. Daha sonra böbrek proksimal tübül hücre yüzeyinde bulunan megalin ile hücre içine alınır. 1- α hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25 (OH) D) (kalsitriol) dönüştürülür. 1- α hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, damar sistemi, meme epitel hücreleri, prostat, akciğer, pankreas β hücreleri, monositler, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, paratiroid hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil olmak üzere ekstrarenal bölgelerde de eksprese edilir (26, 27). Böbrek dışı olarak üretilen bu 1,25 (OH) D, öncelikle bu bölgelerde bir otokrin veya parakrin hormon olarak işlev görür. 24-hidroksilaz enzimi ise böbrek ve tüm hedef hücrelerde bulunur, kalsitriolün inaktivasyonunu sağlar.

Kalsitriolün düzenlenmesi 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz aktiviteleri arasındaki dengeye bağlıdır. Her iki enzim de serum kalsiyum, kalsitriol ve fosfat seviyeleri tarafından titizlikle düzenlenir (28). Renal 1- α hidroksilaz aktivitesi PTH, hipokalsemi ve hipofosfatemi ile artarken hiperfosfatemi, FGF-23 ve 1,25 (OH) D ile inhibe edilir (2). PTH düşük serum kalsiyumuna cevap olarak salgılanır, yani hipokalsemi geliştiğinde serum PTH konsantrasyonu artar. Kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artar ve 1- α hidroksilaz aktivitesinde artış olurken 24-hidroksilaz aktivitesinde de azalma olur. 1,25 (OH) D üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar. FGF-23 osteositlerden ve osteoblastlardan sentezlenir. Fosfatürik etkisi vardır (29).

25 (OH) D karaciğerden kana salınır, depolanmaz, serumda bol miktarda bulunur ve stabil bir metabolittir. Biyolojik yarı ömrü 12-19 gündür. D vitamininin serumdaki en iyi göstergesidir. 25 (OH) D düzeyine göre tanımlamalar Tablo 6'da belirtilmiştir (30, 31).

Tablo 6. 25 (OH) D düzeyine göre tanımlamalar

Serum 25 (OH) D ng/mL [nmol/l]	Tanımlama
<5 [12]	Ciddi D vitamini eksikliği
5-15 [12-37]	Orta D vitamini eksikliği
16-30 [40-75]	D vitamini yetersizliği
>30 [75]	D vitamini yeterliliği
>150 [375]	D vitamini intoksikasyonu

Tablo 7. Vitamin D eksikliği nedenleri (30)

Yetersiz alım veya emilim

- Besinlerle yetersiz alım
- Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (koyu cilt, kuzey enlemler, hava kirliliği, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı)
- Pankreas yetersizliği
- Yağ malabsorbsiyonu
- Gastrektomi
- İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları)

Defekli 25-hidroksilasyon

- Kronik karaciğer hastalıkları (siroz)

Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı

- Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)
- Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)
- Glukokortikoidler
- Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
- Anti-retroviral ilaçlar

Vitamin D bağlayan protein (VDBP) kaybı

- Nefrotik sendrom

Defekli 1- α hidroksilasyon

- Renal yetmezlik
- Hipoparatiroidi
- 1-alfa hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)

Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)

- Herediter vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2)

D vitamini eksikliğinin insülin direnci, pankreatik β hücre disfonksiyonu ve metabolik sendroma yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir. Obezitenin ise D vitamini yetersizliğine neden olduğu saptanmıştır. Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, inme, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda düşük D vitamini düzeyleri olduğu görölmüştür.

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III alışmasında 25 (OH) D düzeylerinin obezite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, plazma renin aktivitesi ve diyabetes mellitus ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu artmış kardiyovasküler risk, hipertansiyon mevcudiyetinde daha yüksek olmaktadır (26, 32).

Diyetle D vitamini ve kalsiyum alımının her türlü kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. D vitamini düzeylerinin, lökositlerde telomer yıpranma hızını yavaşlatıp, telomer boylarındaki kısalmayı engelleyip engellemediğinin araştırıldığı bir çalışmada, diyetteki D vitamininin artırılması ile daha uzun lökosit telomerleri idamesinin mümkün olduğu gösterilmiştir (26).

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini Eksikliği

Böbrek, D vitamininin metabolizmasında ve dolaşımdaki seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Düşük serum 25 (OH) D seviyesi, KBH ve diyaliz hastalarının yaklaşık %90 'ında rapor edilmiştir. 25 (OH) D eksikliği ve yetersizliği, KBH ve diyaliz hastalarında böbrek hastalığının ilerlemesi, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (3).

1,25 (OH) D düzeylerinin azalması ve PTH'ın artmaya başlaması KBH evre 2 seviyelerinde başlamaktadır. Evre 4 KBH'da fosfat seviyelerindeki artış ve kalsiyum seviyelerinde azalış olmasıyla birlikte PTH daha da yükselmeye devam eder. Bu değişiklikler Tablo 8'de gösterilmiştir. 1,25 (OH) D 'ün esas düzenleyicisi böbrekteki 1- α hidroksilaz aktivitesi bu enzim 25 (OH) D 'ü 1 pozisyonunda hidroksillemektedir. KBH progresyonu devam edip GFH <45 ml/dk/1,73 m² olduğu zaman serum fosfat seviyeleri renal 1- α hidroksilaz ve 1,25 (OH) D seviyelerini baskılar. Aynı zamanda hiperürisemi, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinler de 1,25 (OH) D aktivitesini süprese etmektedir (33).

Tablo 8. Kronik Böbrek Hastalığı evresine göre D vitamini ve mineral değişiklikleri (33)

GFH	Evre	1,25 (OH) D	Fosfat	Kalsiyum	PTH
60-90	2	↓	↔	↔	↑
30-59	3	↓↓	↑	↔	↑ 2x
15-30	4	↓↓↓	↑↑	↓	↑ 4x
<15	5	↓↓↓↓	↑↑↑	↓↓	↑ 8x

Kısaltmalar: GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon

KBH birçok farklı mekanizma ile D vitamini eksikliğine sebep olur. KBH olan hastaların önemli bir kısmında hem 25 (OH) D hem de 1,25 (OH) D eksikliği gelişmektedir. KBH progresyonu ile birlikte nefron sayısının azalması sonucu 1- α hidroksilaz miktarı azalır. GFH düşüşü ile filtre edilen ve 1- α hidroksilaz enzimine ulaşabilen 25 (OH) D vitaminin miktarı da azalır. Bu iki durumda sentezlenecek 1,25 (OH) D vitamini miktarının azalmasına neden olur. KBH'ya sekonder gelişen cilt pigmentasyonundaki artış ve buna bağlı olarak daha az güneş ışığına maruziyet sonucu dermal 25 (OH) D vitamini sentezi azalır. KBH seyrinde gelişen fosfat retansiyonunu düzeltmek için diyetteki fosfor alımını azaltmak gereklidir. Fosforca zengin gıdaların aynı zamanda protein içeriği yüksektir. Bu amaçla verilen proteinden kısıtlı diyet sonucu D vitamini alımı da azalır. Son olarak nefrotik sendromlu bireylerde ise VDBP renal kaybı nedeni ile D vitamini eksikliği görülür (5). KBH'ya bağlı gelişen D vitamini eksikliğinin nedenleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Kronik Böbrek Hastalığında düşük serum 1,25 (OH) D nedenleri (33)

1 α hidroksilaz aktivitesinin azalması
▪ Böbrek kitlesinde (nefron sayısında) azalma
1 α hidroksilazın foksasyonunun baskılanması
▪ Hiperfosfatemi
▪ Hiperürisemi
▪ Metabolik asidoz
▪ Diğer üremik toksinler (ksantin, hipoksantin)
▪ Temel fibroblast büyüme faktör 23 fazlalığı
Azalmış 25 (OH) D düzeyi
▪ Nutrisyonel D vitamini eksikliği (azalmış güneş ışığı, yetersiz alım, yaş, koyu cilt rengi)
▪ Proteinüriden dolayı renal 25 (OH) D kaybı
▪ Üremi nedeniyle ciltte 7 dehidrokolesterol fotoizomerizasyonunun azalması
▪ Böbrek megalin düzeyinin azalması

2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini Tedavisi

Hem KDOQI hem de KDIGO kılavuzları, KBH erken evrelerde ve diyaliz hastalarında serum 25 (OH) D seviyelerinin ölçülmesini ve D vitamini eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir (3).

Evre 1 KBH olup nefrotik sendromu olan hastalarda D vitamini eksikliğinin inaktif D vitamini (örn. ergokalsiferol, kolekalsiferol) tedavisi ile 25 (OH) D seviyelerinin yükseltilmesi, 1,25 (OH) D eksikliğini sadece kısmen düzelttiğinden, yüksek PTH seviyelerini yeterince baskılamayabilir.

D vitamini eksikliği olan KBH hastalarında metabolik kemik hastalığı biyokimyasal kanıtı (hiperparatiroidizm, hiperfosfatemi) yoksa ve GFH >30 ml/dk/1,73 m² ise normal böbrek fonksiyonu olan hastalar gibi tedavi edilir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe GFH <30 ml/dk/1,73 m² olduğunda, 1- α hidroksilasyon gerektirmeyen kalsitriol kullanılmalıdır (34). Tedavi dozları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3-4' te D vitamini eksikliği ve yetersizliğinde önerilen D vitamini tedavi dozları (31)

Serum 25 (OH) D ng/ml [nmol/l]	Tanımlama	Vitamin D ₂ - D ₃ Dozu
<5 [12]	Ciddi D vitamini eksikliği	50.000 IU/hf PO x12 hf; sonra aylık 500.000 IU tek doz IM
5-15 [12-37]	Orta D vitamini eksikliği	50.000 IU/hf PO x4hf; sonra aylık
16-30 [40-75]	D vitamini yetersizliği	50.000 IU/ay

KBH ileri evrelerinde olan hastalarda aktif D vitamini bileşikleri (örn kalsitriol, parikalsitol) ya da analoglarına (alfakalsidol, dokserkalsiferol) aşırı PTH üretimini baskılamak için ihtiyaç duyulabilmektedir (33). Bununla birlikte KBH evre 3, 4 ve diyalize girmeyen evre 5 olan hastalarda kalsitriol ve vitamin D analoglarının rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Daha çok ciddi ve progresif hiperparatiroidisi gelişebilecek KBH'ın 4. ve 5. evrelerinde kullanılması daha uygun görülmektedir.

Kalsitriol kullanan hastalarda, 25 (OH) D düzeyleri klinik vitamin D durumunu göstermez ve hiperkalsemi riski olması sebebi ile serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir (34).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için 14.07.2020 tarihli S.B.Ü. Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan (Etik Kurul Onay No: 2020/96) izin alındı.

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kocaeli Darıca Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniklerine Şubat 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve KBH tanısı ile takip edilmekte olan hastalar, hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı.

Hastaların yaş, cins, boy, kilo, VKİ, aktif çalışma durumu, güneş ışığından faydalanma alışkanlıkları gibi demografik verileri, komorbid hastalıkları, primer böbrek hastalıkları, hemogram parametreleri, biyokimyasal değerleri (glukoz, üre, kreatinin, tGFH), elektrolit değerleri (Na, K, Ca, P), 25 (OH) D vitamini, PTH, C-reaktif protein (CRP) parametrelerinin kış ayları (0. ay) ve yaz ayları (6. ay) değerleri sistem üzerinden incelendi ve veriler kaydedildi.

Akut böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, karaciğer sirozu, ileri kalp yetmezliği tanısı almış hastalar, malabsorbsiyonu olanlar, intestinal bypass operasyonu geçirme öyküsü olanlar, malignite tanısı almış hastalar, bilinen primer hiperparatiroidisi olan hastalar, tarama yapılan tarih öncesinde son 1 yıl içinde D vitamini kullanmış olan hastalar, aktif/inaktif D vitamini kullanmakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Elde edilen tüm verilerin istatistikleri SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik metodları normal dağılıma uygunluğuna göre ortanca (çeyrekler arası aralık), ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtildi. *Shapiro-Wilk* normallik testi ile normal değişkenlerin dağılımı belirlendi. Normal dağılıma uygunluk durumuna göre; iki grup karşılaştırmasında Bağımsız *T* testi veya *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Aynı parametrenin mevsimsel değişkenliğinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında paired sample *T* testi (bağımlı örneklem *t* testi) uygulandı.

İkiden fazla grup karşılaştırmasında *Kruskal Wallis* veya *One Way Anova* testleri kullanıldı. Vitamin D ile olan korelasyon analizlerinde *Spearman* korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 240 hasta dahil edildi. Hastaların 122'si (% 50,8) kadın, 118'i (% 49,2) erkek, yaş ortalaması $61,1 \pm 13,6$ yıl, VKİ ortalaması $30,9 \pm 5,7$ kg/m² idi. Hastalardan 203 (%85,6) kişi çalışmıyordu, 34 (%14,4) kişi çalışıyordu.

Hastaların 197'sinde (%54) hipertansiyon, 128'inde (%35) diyabetes mellitus, 40'ında (%11) iskemik kalp hastalığı KBH'ya eşlik etmekteydi. En sık primer böbrek hastalık sebepleri 128 hastada (%53,3) diyabetik nefropati, 79 hastada (%32,9) hipertansif nefropatidir. Diğer primer hastalık sebepleri, 1 hastada (%0,4) polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada (%0,4) İgA nefropatisi, 31 hastada (%12,9) nedeni bilinmeyen böbrek hastalığıdır. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Kişi sayısı (n)	Yüzde Oranı (%)
Cinsiyet		
▪ Kadın	122	50,8
▪ Erkek	118	49,2
Çalışma Durumu		
▪ Çalışmıyor	203	84,6
▪ Çalışıyor	34	14,2
▪ Belirsiz	3	1,2
Giyim Tarzı		
▪ Kolları Açık	20	8,3
▪ Kolları Kapalı	220	91,7
KBH'a eşlik etmekte olan diğer hastalıklar		
▪ Hipertansiyon	197	82,1
▪ Diyabetes Mellitus	128	53,3
▪ İskemik Kalp Hastalığı	40	16,7
Primer böbrek hastalığının nedeni		
▪ Diyabetik Nefropati	128	53,3
▪ Hipertansif Nefropati	79	32,9
▪ PKBH	1	0,4
▪ İg A Nefropatisi	1	0,4
▪ Diğer (nedeni bilinmeyen)	31	12,9

Kış mevsiminde KBH evreleri		
▪ tGFH $\geq$ 60 ml/dk/1.73m ²	76	31,6
▪ Evre 3	83	34,6
▪ Evre 4	47	19,6
▪ Evre 5	34	14,2
Yaz mevsiminde KBH evreleri		
▪ tGFH $\geq$ 60 ml/dk/1.73m ²	49	26,2
▪ Evre 3	69	36,9
▪ Evre 4	31	16,6
▪ Evre 5	38	20,3

Kısaltmalar: DNP: Diyabetik Nefropati, HNP: Hipertansif Nefropati, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Kronik böbrek hastalığına eşlik eden hastalıklar arasında DM, tGFH $\geq$ 60 ml/dk/1.73m² olan grupta %62,7, tGFH 30-59 ml/dk/1.73m² olan grupta %56,6, tGFH 15-29 ml/dk/1.73m² olan grupta %55,6, tGFH<15 ml/dk/1.73m² olan grupta 27,9 oranında saptandı. Hipertansiyon ise sırasıyla; %69,3, %88, %91,1, %93,9 olarak saptandı. KBH evrelerine göre sosyodemografik özellikler ise Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. KBH Evrelerine Göre Sosyodemografik Özellikler

		tGFH $\geq$ 60 (ml/dk/1.73m ²) n (%)	tGFH 30-59 (ml/dk/1.73m ²) n (%)	tGFH 15-29 (ml/dk/1.73m ²) n (%)	tGFH <15 (ml/dk/1.73m ²) n (%)
Cinsiyet	Kadın	36 (%47,4)	39 (%47)	24 (%51,1)	23 (%67,6)
	Erkek	40 (%52,6)	44 (%53)	23 (%48,9)	11 (%32,4)
Giyim	Kolları açık	14 (%20)	2 (%2,6)	2 (%4,3)	2 (%4,3)
	Kolları kapalı	28 (%80)	38 (%97,4)	22 (%95,7)	22 (%95,7)
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	54 (%72)	75 (%91,5)	43 (%93,5)	31 (%91,2)
	Çalışıyor	21 (%28)	7 (%8,6)	3 (%6,5)	3 (%8,8)
Eşlik Eden Hastalık	Hipertansiyon	52 (%69,3)	73 (%88)	41 (%91,1)	31 (%93,9)
	Diyabetes Mellitus	47 (%62,7)	47 (%56,6)	25 (%55,6)	9 (%27,3)
	İskemik Kalp Hastalığı	7 (%9,6)	20 (%25,3)	8 (%18,2)	5 (%15,2)

Primer Böbrek Hastalığının Nedeni	DNP	47 (%61,8)	47 (%56,6)	25 (%53,2)	9 (%26,5)
	HNP	11 (%14,5)	30 (%36,1)	16 (%34)	22 (%64,7)
	PKBH			1 (%2,1)	
	İgANP				1 (%2,9)
	Nedeni Bilinmeyen	18 (%23,7)	6 (%7,2)	5 (%10,6)	2 (%5,9)

Kısaltmalar: DNP: Diyabetik Nefropati, HNP: Hipertansif Nefropati, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı, İgANP: İgA Nefropatisi, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Takipli hastaların Ocak-Şubat ayı başvuruları kış mevsimi (0. ay), Temmuz-Ağustos ayı başvuruları yaz mevsimi (6. ay) takipleri olarak değerlendirildi. Kış mevsiminde tüm hastaların bazal laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri, standart sapmaları, ortanca değerleri, *interquartile range* (IQR) - çeyrekler arası aralık (ÇAA), minimum ve maksimum değerleri Tablo 13’de, yaz mevsimi değerleri ise Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Bazal (0. Ay-Kış Mevsimi) Laboratuvar Değerleri (n=240)

Parametre	Ortalama Ortanca	SS (ÇAA)	Minimum	Maksimum
Lökosit (/mm ³)	8413	2235	1043	17100
Nötrofil (/mm ³)	5243	1842	468	14390
Lenfosit (/mm ³)	2332	803	690	5700
NLO*	2,2	(1,6-2,9)	0,2	10,1
Hemoglobin (gr/dl)	12,2	1,7	7,9	17,2
Hematokrit (%)	35,9	5,2	22,0	50,9
Trombosit (10 ³ /µl)	206	57	12	371
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	43	(23-69)	5	138
Glukoz (mg/dl)*	120	(100-165)	54	484
Üre (mg/dl)*	61	(38-93)	15	330
Kreatinin (mg/dl)*	1,5	(1,1-2,5)	0,4	10,0
Sodyum (mmol/L)	137	3	122	143
Potasyum (mmol/L)	4,7	0,5	3,4	6,3
Kalsiyum (mg/dl)	9,5	0,7	7,0	14,0

Fosfor (mg/dl)	3,7	1,0	2,1	9,9
25 (OH) D (ng/ml)*	9,8	(7,5-14,0)	1,5	42,0
PTH (pg/ml)*	102	(63-234)	4	1340
CRP (mg/L)*	4,7	(2,1-10,0)	0,1	82,0

Kısaltmalar: NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D:25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, SS: Standart Sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık. *ortanca (ÇAA).

Tablo 14. Hastaların 6. Ay (Yaz Mevsimi) Laboratuvar Değerleri (n=183)

Parametre	Ortalama Ortanca	SS (ÇAA)	Minimum	Maksimum
Lökosit (/mm ³)	8513	2365	1173	14150
Nötrofil (/mm ³)	5274	1901	740	11730
Lenfosit (/mm ³)	2430	834	500	5750
NLO	2,2	(1,7-2,9)	0,1	8,7
Hemoglobin (gr/dl)	12,4	1,8	7,3	16,8
Hematokrit (%)	36,8	5,5	21,2	49,7
Trombosit (10 ³ /µl)	208	73	45	730
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	36	(20-63)	5	130
Glukoz (mg/dl)*	123	(105-153)	49	466
Üre (mg/dl)*	63	(39-102)	20	284
Kreatinin (mg/dl)*	1,7	(1,1-2,6)	0,5	10,0
Sodyum (mmol/L)	139	4	131	165
Potasyum (mmol/L)	4,8	0,6	1,4	6,4
Kalsiyum (mg/dl)	9,5	0,6	6,8	11,6
Fosfor (mg/dl)	3,9	0,8	1,8	7,4
25 (OH) D (ng/ml)*	9,8	(8,5-22,4)	4,2	44,5
PTH (pg/ml)*	121	(60-236)	6	1666
CRP (mg/L)*	4,8	(2,4-9,5)	0,2	114,0

Kısaltmalar: NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH)D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, SS: Standart Sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık. *ortanca (ÇAA).

Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk/1.73m² altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların demografik veriler ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir.

İki grup karşılaştırıldığında GFH azaldıkça yaş ($p<0,001$), lökosit ($p=0,001$), nötrofil ($p<0,001$), NLO ($p<0,001$), üre ($p<0,001$), kreatinin ($p<0,001$), potasyum ($p<0,001$), fosfor ($p<0,001$), PTH ($p<0,001$) ve CRP ($p=0,002$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artma, boy ($p=0,019$), hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$), glukoz ($p<0,001$), kalsiyum ($p<0,001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptandı. 25 (OH) D, trombosit, lenfosit ve sodyum incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 15. Glomerüler Filtrasyon Hızı ≥ 60 ve <60 ml/dk/1,73m² Arası Demografik Veriler ve Bazal Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması (n=240)

Parametre	Tüm Hastalar (n: 240)	tGFH ≥ 60 ml/dk/1.73m ² (n: 76)	tGFH <60 ml/dk/1.73m ² (n: 164)	p
<i>Demografik Veriler</i>				
Yaş (yıl)	61,1 $\pm$ 13,6	52,5 $\pm$ 12,6	65,1 $\pm$ 12,2	<0,001
Kilo (kg)	81,1 $\pm$ 14,5	81,4 $\pm$ 14,4	80,9 $\pm$ 14,6	0,810
Boy (cm)	162,2 $\pm$ 9,6	164,4 $\pm$ 10,1	161,2 $\pm$ 9,2	0,019
VKİ (kg/m ²)	30,9 $\pm$ 5,7	30,1 $\pm$ 4,7	30,9 $\pm$ 7,0	0,397
<i>Laboratuvar Değerleri</i>				
Lökosit (/mm ³)	84123 $\pm$ 2235	7726 $\pm$ 2155	8731 $\pm$ 2206	0,001
Nötrofil (/mm ³)	5243 $\pm$ 1842	4614 $\pm$ 1587	5517 $\pm$ 1882	<0,001
Lenfosit (/mm ³)	2332 $\pm$ 803	2438 $\pm$ 757	2286 $\pm$ 821	0,190
NLO*	2,16 (1,6-2,9)	1,9 (1,5-2,2)	2,3 (1,7-3,4)	<0,001
Hemoglobin (gr/dl)	12,2 $\pm$ 1,7	13,2 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 1,7	<0,001
Hematokrit (%)	35,9 $\pm$ 5,2	38,9 $\pm$ 3,9	34,4 $\pm$ 5,1	<0,001
Trombosit (10 ³ / μ l)	206 $\pm$ 57	206 $\pm$ 55	206 $\pm$ 58	0,982
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	43 (23-69)	88 $\pm$ 20	31 $\pm$ 15	<0,001
Glukoz (mg/dl)*	120 (100-165)	164 $\pm$ 74	131 $\pm$ 52	<0,001
Üre (mg/dl)*	61 (38-93)	35 $\pm$ 11	93 $\pm$ 52	<0,001
Kreatinin (mg/dl)*	1,5 (1,1-2,5)	0,9 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 1,6	<0,001
Sodyum (mmol/L)	137 $\pm$ 3	137 $\pm$ 2	137 $\pm$ 3	0,662
Potasyum (mmol/L)	4,7 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,5	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 $\pm$ 0,7	9,7 $\pm$ 0,4	9,4 $\pm$ 0,7	<0,001

Fosfor (mg/dl)	3,7 ± 1,0	3,4±0,5	3,9 ± 1,1	<0,001
25 (OH) D (ng/ml)*	9,8 (7,5-14,0)	10,1 (8,2-14,6)	9,7 (7,0-13,7)	0,961
PTH (pg/ml)*	102 (63-234)	63(48-75)	166 (87-296)	<0,001
CRP (mg/L)*	4,7 (2,1-10,0)	2,8(1,5-6,5)	5,5 (3,1-11,0)	0,002

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, ÇAA: Çeyrekler arası aralık

*Ortanca ve ÇAA

Glomerüler Filtrasyon Hızı ≥ 60 ml/dk/1.73m² olan hastalar ve GFH < 60 ml/dk/1.73m² evreler (KBH Evre 3-4-5) arasındaki farklılıkları belirlemek üzere yapılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) Tablo 16’da gösterilmiştir.

Karşılaştırılan gruplar arasında yaş (p<0,001), lökosit (p=0,010), nötrofil (p=0,005), NLO (p<0,001), potasyum (p<0,001) düzeyleri GFH ≥ 60 ml/dk/1.73m² olanlarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Glukoz (p=0,001) ve kalsiyum (p<0,001) düzeyleri GFH ≥ 60 ml/dk/1.73m² grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. CRP düzeylerine bakıldığında Evre 4 KBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça üre (p<0,001), kreatinin (p<0,001), fosfor (p<0,001), PTH (p<0,001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artma, hemoglobin (p<0,001), hematokrit (p<0,001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptandı. Boy, kilo, VKİ, 25 (OH) D trombosit, lenfosit ve sodyum incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 16. Demografik ve Bazal Laboratuvar Verilerinin GFH ≥ 60 ml/dk/1.73m², KBH Evre 3, 4 ve 5 Arasında Karşılaştırılması

Parametre	Tüm Hastalar n: 240	tGFH ≥ 60 (ml/dk/1.73m ²) n: 76	tGFH 30-59 (ml/dk/1.73m ²) n: 83	tGFH 15-29 (ml/dk/1.73m ²) n: 47	tGFH < 15 (ml/dk/1.73m ²) n: 34	p
<i>Demografik Veriler</i>						
Yaş (yıl)	61,1 ± 13,6	52,5±12,6	65,9 ± 11,7	65,2 ± 12,2	62,9 ± 13,3	<0,001
Kilo (kg)	81,1 ± 14,5	81,4±14,4	84,5±15,1	79,0 ± 13,7	76,9 ± 13,3	0,129
Boy (cm)	162,2 ± 9,6	164,4±10,1	161,1±9,2	161,1 ± 9,6	161,8 ± 9,0	0,132
VKİ (kg/m ²)	30,9± 5,7	30,1±4,7	32,0±7,4	30,0 ± 7,3	29,4 ± 4,7	0,123

<i>Laboratuvar Değerleri</i>						
Lökosit (/mm ³)	84123 ± 2235	7726 ± 2155	8599 ± 2116	8813 ± 2381	8938 ± 2215	0,010
Nötrofil (/mm ³)	5243 ± 1842	4614 ± 1587	5379 ± 1837	5640 ± 1804	5676 ± 2107	0,005
Lenfosit (/mm ³)	2332 ± 803	2438 ± 757	2330 ± 671	2265 ± 874	2212 ± 1056	0,519
NLO*	2,16 (1,6-2,9)	1,9 (1,5-2,2)	2,3 (1,6-2,9)	2,4 (1,75-3,64)	3,0 (2,1-4,1)	<0,001
Hemoglobin (gr/dl)	12,2 ± 1,7	13,2 ± 1,4	12,4 ± 1,6	11,3 ± 1,4	10,9 ± 1,6	<0,001
Hematokrit (%)	35,9 ± 5,2	38,9 ± 3,9	36,4 ± 5,0	33,0 ± 4,1	31,6 ± 4,8	<0,001
Trombosit (10 ³ /µl)	206 ± 57	206 ± 55	201 ± 63	217 ± 53	203 ± 53	0,495
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	43(23-69)	88 ± 20	43 ± 8	23 ± 5	10 ± 3	<0,001
Glukoz (mg/dl)*	120(100-165)	164 ± 74	132 ± 55	133± 44	124 ± 56	0,001
Üre (mg/dl)*	61 (38-93)	35 ± 11	64 ± 30	98 ± 33	154 ± 59	<0,001
Kreatinin (mg/dl)*	1,5 (1,1-2,5)	0,9 ± 0,2	1,5 ± 0,3	2,6 ± 0,6	5,1 ± 1,7	<0,001
Sodyum (mmol/L)	137 ± 3	137 ± 2	137 ± 3	138 ± 3	136 ± 4	0,302
Potasyum (mmol/L)	4,7 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 ± 0,7	9,7 ± 0,4	9,5 ± 0,5	9,2 ± 0,6	9,3 ± 1,2	<0,001
Fosfor (mg/dl)	3,7 ± 1,0	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,6	3,9± 0,7	5,1 ± 1,4	<0,001
25 (OH) D (ng/ml)*	9,8 (7,5-14,0)	12,1 ± 5,9	9,9 (7,1-13,7)	9,5 (6,8-13,7)	10,1 (7,8-17,2)	0,683
PTH (pg/ml)*	102 (63-234)	63 (48-75)	99 (70-154)	231 (167-317)	363 (190-516)	<0,001
CRP (mg/L)*	4,7 (2,1-10,0)	2,8 (1,5-6,5)	5,2 (3,0-10,2)	9,2 (4,0-13,8)	4,6 (2,0-8,6)	0,003

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon,

*Ortanca ve ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin GFH<60 ml/dk/1.73m² olan KBH evreleri (KBH Evre 3-4-5) arasındaki farklılığı belirlemek için yapılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça hemoglobin (p<0,001), hematokrit (p<0,001) düzeylerinde anlamlı olarak azalma, üre (p<0,001), kreatinin (p<0,001), fosfor (<0,001), PTH (p<0,001) düzeylerinde artma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Kalsiyum Evre 3 KBH grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,041). Yaş, lökosit, nötrofil, trombosit, lenfosit, NLO, 25 (OH) D, sodyum, potasyum, CRP düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 17. Demografik ve Bazal Laboratuvar Verilerinin KBH Evre 3-4-5 Arasında Karşılaştırılması

Parametre	KBH Evre 3 tGFH 30-59 (ml/dk/1.73m ²) n: 83	KBH Evre 4 tGFH 15-29 (ml/dk/1.73m ²) n: 47	KBH Evre 5 tGFH <15 (ml/dk/1.73m ²) n: 34	p
<i>Demografik Veriler</i>				
Yaş (yıl)	65,9 ± 11,7	65,3 ± 12,2	62,9 ± 13,3	0,467
Kilo (kg)	83,5 ± 15,1	79,0 ± 13,7	76,9 ± 13,3	0,062
Boy (cm)	161,1 ± 9,2	161,1 ± 9,6	161,8 ± 9,0	0,932
VKİ (kg/m ²)	32,0 ± 7,4	30,0 ± 7,3	29,4 ± 4,7	0,126
<i>Laboratuvar Değerleri</i>				
Lökosit (/mm ³)	8599 ± 2116	8813 ± 2381	8938 ± 2215	0,721
Nötrofil (/mm ³)	5379 ± 1837	5640 ± 1804	5676 ± 2107	0,653
Lenfosit (/mm ³)	2330 ± 671	2265 ± 874	2212 ± 1056	0,768
NLO*	2,3 (1,6-2,9)	2,4 (1,75-3,64)	3,0 (2,1-4,1)	0,127
Hemoglobin (gr/dl)	12,4 ± 1,6	11,3 ± 1,4	10,9 ± 1,6	<0,001
Hematokrit (%)	36,4 ± 5,0	33,0 ± 4,1	31,6 ± 4,8	<0,001
Trombosit (10 ³ /µl)	201 ± 63	217 ± 53	203 ± 53	0,316
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	43 ± 8	23 ± 4,5	10 ± 3	<0,001
Glukoz (mg/dl)	132 ± 55	133 ± 44	124 ± 56	0,706
Üre (mg/dl)	64 ± 30	98 ± 33	154 ± 59	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 0,3	2,6 ± 0,6	5,1 ± 1,7	<0,001
Sodyum (mmol/L)	137 ± 3	138 ± 3	136 ± 4	0,238
Potasyum (mmol/L)	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	0,217
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 ± 0,5	9,2 ± 0,6	9,3 ± 1,2	0,041
Fosfor (mg/dl)	3,5 ± 0,6	3,9 ± 0,7	5,1 ± 1,4	<0,001
25 (OH) D (ng/ml)*	9,9 (7,1-13,7)	9,5 (6,8-13,7)	10,1 (7,8-17,2)	0,526
PTH (pg/ml)*	99 (70-154)	231 (167-317)	363 (190-516)	<0,001
CRP (mg/L)*	5,2 (3,0-10,2)	9,2 (4,0-13,8)	4,6 (2,0-8,6)	0,200

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon

*Ortanca ve ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Yaz aylarındaki (6. Ay) GFH 60 ml/dk/1.73m² altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların demografik veriler ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir.

İki grup karşılaştırıldığında GFH azaldıkça yaş (p<0,001), lökosit (p=0,010), nötrofil (p=0,005), NLO (p=0,003), üre (p<0,001), kreatinin (p<0,001), potasyum (p<0,001), fosfor (p<0,001), PTH (p<0,001), CRP (p=0,002) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artma, hemoglobin (p<0,001), hematokrit (p<0,001), glukoz (p<0,001), kalsiyum (p=0,002) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptandı. 25 (OH) D, trombosit, lenfosit ve sodyum incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 18. 6. Ayda Glomerüler Filtrasyon Hızı ≥ 60 ve < 60 ml/dk/1,73m² Arası Demografik Veriler ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre	Tüm Hastalar (n: 183)	GFH ≥ 60 ml/dk/1.73m ² (n: 55)	GFH < 60 ml/dk/1.73m ² (n: 128)	p
<i>Demografik Veriler</i>				
Yaş (yıl)	61,7 $\pm$ 13,1	52,9 $\pm$ 12,0	65,5 $\pm$ 11,7	<0,001
Kilo (kg)	80,9 $\pm$ 13,8	79,8 $\pm$ 11,9	81,4 $\pm$ 14,6	0,464
Boy (cm)	162,0 $\pm$ 9,3	163,3 $\pm$ 9,5	161,4 $\pm$ 9,2	0,197
VKİ (kg/m ²)	30,8 $\pm$ 6,3	30,0 $\pm$ 4,6	31,2 $\pm$ 6,9	0,227
<i>Laboratuvar Değerleri</i>				
Lökosit (/mm ³)	8565 $\pm$ 2310	7902 $\pm$ 2468	8855 $\pm$ 2184	0,010
Nötrofil (/mm ³)	5289 $\pm$ 1860	4705 $\pm$ 2006	5545 $\pm$ 1740	0,005
Lenfosit (/mm ³)	2455 $\pm$ 820	2461 $\pm$ 625	2453 $\pm$ 895	0,953
NLO	2,4 $\pm$ 1,2	2,0 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 1,3	0,003
Hemoglobin (gr/dl)	12,4 $\pm$ 1,8	13,6 $\pm$ 1,5	11,9 $\pm$ 1,7	<0,001
Hematokrit (%)	36,9 $\pm$ 5,4	40,4 $\pm$ 4,3	35,3 $\pm$ 5,2	<0,001
Trombosit (10 ³ /µl)	209 $\pm$ 74	215 $\pm$ 73,3	206 $\pm$ 74	0,468
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	37 (22-63)	84 $\pm$ 23	27 (15-39)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	143 $\pm$ 65	171 $\pm$ 95	130 $\pm$ 42	<0,001
Üre (mg/dl)	63 (39-101)	37 $\pm$ 13	92 $\pm$ 44	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,7 (1,1-2,5)	1,0 $\pm$ 0,3	2,1 (1,6-3,7)	<0,001
Sodyum (mmol/L)	139 $\pm$ 4	138 $\pm$ 5	139 $\pm$ 3	0,085

Potasyum (mmol/L)	4,8 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,91±0,52	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 ± 0,6	9,7 ± 0,4	9,41±0,61	0,002
Fosfor (mg/dl)	3,8 ± 0,8	3,5 ± 0,5	3,97±0,86	<0,001
25 (OH) D (ng/ml)*	13 (8,5-22,4)	15,6 (9,5-23,3)	12,1 (7,9-21,5)	0,100
PTH (pg/ml)*	121 (59-235)	53 (34-83)	182 (100-299)	<0,001
CRP (mg/L)*	4,7 (2,4-9,5)	3,4 (1,3-5,3)	5,5 (3,2-10,6)	0,002

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon

*Ortanca ve ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık / Analiz: Mann-Whitney U

6. ayda demografik ve laboratuvar verilerinin GFH>60 ml/dk/1.73m² olan hastalar ve GFH<60 ml/dk/1.73m² evreler (Evre 3-4-5) arasındaki farklılıkları belirlemek üzere yapılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) Tablo 19'da gösterilmiştir.

Karşılaştırılan gruplar arasında yaş (p<0,001), nötrofil (p=0,008) düzeyleri, GFH≥60 ml/dk/1.73m² grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Evre 3 KBH grubunda VKİ (p=0,043) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kalsiyum (p<0,001) ve glukoz (p<0,001) düzeyleri ≥60 ml/dk/1.73m² grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fosfor düzeyleri Evre 5 KBH grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0,001). CRP düzeylerine bakıldığında Evre 4 KBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (p=0,002). NLO düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında evre 5 KBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (p=0,001).

Tablo 19. 6. Ayda Demografik ve Laboratuvar Verilerinin GFH≥60 ml/dk/1.73m², KBH Evre 3, 4 ve 5 Arasında Karşılaştırılması

Parametre	Tüm Hastalar (n: 183)	tGFH>60 ml/dk/1.73m ² (n: 55)	tGFH 30-59 ml/dk/1.73m ² (n: 31)	tGFH 15-29 ml/dk/1.73m ² (n: 22)	tGFH <15 ml/dk/1.73m ² (n: 75)	p
<i>Demografik Veriler</i>						
Yaş (yıl)	61,7 ± 13,1	52,9 ± 12,0	66,1±11,5	64,3±12,5	65,9±10,5	<0,001
Kilo (kg)	80,9 ± 13,8	79,8 ± 11,9	84±15,1	80±14,2	75,1±11,3	0,067
Boy (cm)	162,0 ± 9,3	163,3 ± 9,5	161,4±9,6	160,9±9,5	162,3±7,3	0,59
VKİ (kg/m ²)	30,8 ± 6,3	30,0 ± 4,6	32,5±6,6	30,3±7,7	28,6±4,9	0,043

<i>Laboratuvar Değerleri</i>						
Lökosit (/mm ³)	8565 ±2310	7902 ± 2468	8787 ± 1999	8866 ± 2358	9082 ± 2531	0,079
Nötrofil (/mm ³)	5289 ±1860	4705 ± 2006	5320 ± 1580	5609 ± 1743	6282 ± 2182	0,008
Lenfosit (/mm ³)	2455 ±820	2461 ± 625	2529 ± 803	2402 ± 1013	2276 ± 959	0,679
NLO	2,4 ± 1,2	2,0 ± 0,9	2,3 ± 1,1	2,7 ± 1,4	3,1 ± 1,5	0,001
Hemoglobin (gr/dl)	12,4 ± 1,8	13,6 ± 1,5	12,6 ±1,7	11,3 ± 1,2	10,5 ± 1,0	<0,001
Hematokrit (%)	36,9 ± 5,4	40,4 ± 4,3	37,6 ± 5,1	33,6 ± 4,0	30,9 ± 3,4	<0,001
Trombosit (10 ³ /µl)	209 ± 74	215±73,3	207 ± 84	212 ± 63	191 ± 58	0,677
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	37 (22-63)	84 ± 23	39 ± 10	19 ± 6	9 ± 3	<0,001
Glukoz (mg/dl)	143 ± 65	171±95	133 ± 47	135 ± 38	111 ± 24	<0,001
Üre (mg/dl)	63 (39-101)	37 ± 13	67 ± 28	112 ± 41	140 ± 35	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,7 (1,1-2,5)	1,0 ± 0,3	1,7 ± 0,4	3,1 ± 1,0	5,7 ± 2,2	<0,001
Sodyum (mmol/L)	139 ± 4	138 ± 5	139 ± 3	139 ± 3	139 ± 4	0,367
Potasyum (mmol/L)	4,8 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,5	5,0 ± 0,5	5,1 ± 0,7	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 ± 0,6	9,7 ± 0,4	9,6 ± 0,5	9,2 ± 0,7	9,2 ± 0,7	<0,001
Fosfor (mg/dl)	3,8 ± 0,8	3,5 ± 0,5	3,5 ± 0,6	4,3 ± 0,8	4,9 ± 0,8	<0,001
25 (OH) D (ng/ml)*	13 (8,5-22,4)	15,6 (9,5-23,3)	12,5 (8,5-21,6)	10,3 (7,2-17,9)	13,0 (5,4-25,1)	0,211
PTH (pg/ml)*	121 (59-235)	53 (34-83)	112 (74-197)	270 (178-421)	341 (166-597)	<0,001
CRP (mg/L)*	4,7 (2,4-9,5)	3,4 (1,3-5,3)	4,9 (3,1-10,2)	7,5 (4,2-11,2)	3,8 (1,4-13,6)	0,002

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon

*Ortanca ve ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık / Analiz: Kruskal-Wallis Test

Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça, üre (p<0,001), kreatinin (p<0,001), potasyum (p<0,001), PTH (p<0,001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artma, hemoglobin (p<0,001), hematokrit (p<0,001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptandı. 25 (OH) D, trombosit, lenfosit ve sodyum incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Takiplerine düzenli gelen 183 hastanın 0. Ay (kış) ve 6. Ay (yaz) laboratuvar değerlerinin istatistiksel analizi Tablo 20’de gösterilmiştir.

Yaz mevsiminde (6. Ay), kış mevsimine (0.ay) göre tGFH (<0,001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma, hematokrit (p=0,002), üre (p=0,037), kreatinin (<0,001), sodyum (<0,001), potasyum (p=0,025), fosfor (p=0,003), 25 (OH) D (<0,001), PTH (p=0,008) parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı oranda artma saptandı.

Lökosit nötrofil, lenfosit, hemoglobin, kalsiyum ve CRP parametreleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.

Tablo 20. Hastaların 0. Ay (Kış Mevsimi) ve 6. Aydaki (Yaz Mevsimi) Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması (n=183)

Parametre	0. Ay	6. Ay	p
Lökosit (/mm ³)	8409 ± 2330	8565 ± 2310	0,200
Nötrofil (/mm ³)	5246 ± 1833	5298 ± 1861	0,686
Lenfosit (/mm ³)	2365 ± 814	2464 ± 819	0,058
NLO	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,2	0,264
Hemoglobin (gr/dl)	12,3 ± 1,7	12,4 ± 1,8	0,133
Hematokrit (%)	36,0 ± 5,0	36,9 ± 5,4	0,002
Trombosit (10 ³ /µl)	208 ± 56	209 ± 74	0,950
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	43 (25-70)	37 (22-63)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	142 ± 63	143 ± 65	0,868
Üre (mg/dl)	58 (40-92)	63 (39-101)	0,037
Kreatinin (mg/dl)	1,5 (1,1-2,3)	1,7 (1,1-2,5)	<0,001
Sodyum (mmol/L)	137 ± 3	139 ± 4	<0,001
Potasyum (mmol/L)	4,7 ± 0,5	4,8 ± 0,6	0,025
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 ± 0,5	9,5 ± 0,6	0,611
Fosfor (mg/dl)	3,7 ± 0,9	3,8 ± 0,8	0,003
25 (OH) D (ng/ml)*	9,8 (7,4-13,8)	13,0 (8,5-22,4)	<0,001
PTH (pg/ml)*	102 (64-231)	121 (59-235)	0,008
CRP (mg/L)*	4,8 (2,5-10,2)	4,7 (2,4-9,5)	0,631

Kısaltmalar: NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25-Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon

*Ortanca ve ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Kış mevsiminde hastaların laboratuvar değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması Tablo 21’de, yaz mevsimindeki karşılaştırma Tablo 22’de gösterilmiştir. Kış mevsiminde hemoglobin (p<0,001), hematokrit (p<0,001) düzeyleri kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Trombosit (p=0,002) ve fosfor (p=0,047) düzeyleri ise kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır.

Üre, kreatinin, lenfosit, NLO, 25 (OH) D, PTH, CRP düzeyleri cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 21. Kış Mevsimi (0. Ay) Laboratuvar Parameterlerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Parametre	Kadın Cinsiyet n: 122 Ortalama±SS	Erkek Cinsiyet n: 118 Ortalama±SS	p
Lökosit (/mm ³)	8633±2268	8184±2186	0,120
Nötrofil (/mm ³)	5443±1857	5041±1812	0,100
Lenfosit (/mm ³)	2419±818	2245±782	0,103
NLO*	2,1 (1,6-2,9)	2,2 (1,6-3)	0,994
Hemoglobin (gr/dl)	11,7±1,3	12,7±2	<0,001
Hematokrit (%)	34,5±3,9	37,2±6	<0,001
Trombosit (10 ³ /µl)	217±57	195±55	0,002
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	40 (19-63)	44 (27-73)	0,420
Glukoz (mg/dl)	144±66	138±57	0,481
Üre (mg/dl)*	62 (39-98)	58 (38-90)	0,750
Kreatinin (mg/dl)*	1,4 (1-2,4)	1,6 (1,1-2,5)	0,576
Sodyum (mmol/L)	137±3	137±3	0,760
Potasyum (mmol/L)	4,7±0,5	4,7±0,5	0,404
Kalsiyum (mg/dl)	9,5±0,7	9,5±0,5	0,389
Fosfor (mg/dl)	3,9±0,9	3,6±1	0,047
25 (OH) D (ng/ml)*	9,4 (7,3-12,4)	10,8 (7,9-14,7)	0,143
PTH (pg/ml)*	111 (62-281)	97 (64-209)	0,137
CRP (mg/L)*	5 (2,8-10,3)	4,1 (2-9,3)	0,412

Kısaltmalar: tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

*Ortanca ve -ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Yaz mevsiminde lenfosit (p=0,030), trombosit (p=0,028), fosfor (p=0,020), PTH (p= 0,001) ve CRP (p=0,018) düzeyleri kadınlarda erkek cinsiyete göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Hemogloblin (p<0,001), hematokrit (p<0,001), 25 (OH) D düzeyleri ise kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır.

Tablo 22. 6. Aydaki (Yaz Mevsimi) Laboratuvar Parameterlerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Parametre	Kadın Cinsiyet n: 92 Ortalama±SS	Erkek Cinsiyet n: 91 Ortalama±SS	p
Lökosit (/mm ³)	8790±2441	8343±2162	0,194
Nötrofil (/mm ³)	5450±2053	5131±1646	0,250
Lenfosit (/mm ³)	2589±851	2325±772	0,030
NLO*	2,3±1,1	2,1 (1,7-2,9)	0,354
Hemogloblin (gr/dl)	11,7±1,4	13,1±1,9	<0,001
Hematokrit (%)	35,2±4,3	38,5±5,9	<0,001
Trombosit (10 ³ /µl)	221±62	197±83	0,028
tGFH (ml/dk/1.73m ²)*	36 (17-50)	40 (24-70)	0,412
Glukoz (mg/dl)	141±63	144±68	0,791
Üre (mg/dl)*	63 (43-99)	62 (36-106)	0,757
Kreatinin (mg/dl)*	1,6 (1,1-2,8)	1,8 (1,2-2,4)	0,664
Sodyum (mmol/L)	139±3	139±4	0,493
Potasyum (mmol/L)	4,9±0,6	4,7±0,5	0,178
Kalsiyum (mg/dl)	9,5±0,6	9,5±0,6	0,989
Fosfor (mg/dl)	4,0±0,7	3,7±0,9	0,020
25 (OH) D (ng/ml)*	9,7 (6,3-15,5)	18,2±8,1	<0,001
PTH (pg/ml)*	155 (83-300)	89 (47-212)	0,001
CRP (mg/L)*	5,3 (3,7-11,9)	3,7 (1,5-7,3)	0,018

Kısaltmalar: tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, 25 (OH) D: 25- Hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

*Ortanca ve -ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Hastaların bazal D vitamini düzeyleri ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan *Spearman* korelasyon analizi Tablo 23’de gösterilmiştir. Erkek cinsiyet ($r=0,141$, $p=0,015$) ve kalsiyum ($r= 0,122$, $p= 0,031$) parametreleri ile D vitamini arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Trombosit ($r= -0,144$, $p= 0,013$), VKİ ($r=-0,188$, $p=0,002$), kapalı kollu giyim tarzı ($r=-0,256$, $p=0,002$), glukoz ($r= -0,152$, $p=0,009$), CRP ($r= -0,188$, $p=0,002$) ve PTH ($r= -0,149$, $p= 0,011$) ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Kadın cinsiyette glukoz ve D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,205$, $p= 0,012$). Erkek cinsiyette ise kilo ($r= -0,191$, $p= 0,021$), boy ($r= -0,156$, $p= 0,048$) ve aktif çalışma durumu ($r= -0,208$, $p=0,012$) ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 23. Bazal (0. ay-Kış Mevsimi) D vitamini Düzeyleri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Parametre Korelasyon	Genel (n=240)		Kadın (n=122)		Erkek (n=118)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,002	0,489	-0,072	0,216	0,089	0,168
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	0,141*	0,015	Kadın		Erkek	
Kilo (kg)	-0,096	0,073	-0,017	0,428	-0,191*	0,021
Boy (cm)	0,096	0,072	0,116	0,106	-0,156*	0,048
VKİ (kg/m ²)	-0,188**	0,002	-0,140	0,066	-0,141	0,067
Giyim Tarzı (Kolları Açık/Kapalı)	-0,256**	0,002	-0,256**	0,002		
Aktif Çalışma	-0,061	0,176	0,084	0,180	-0,208*	0,012
Hipertansiyon	0,030	0,324	0,034	0,357	0,005	0,480
Diyabetes Mellitus	-0,060	0,177	-0,073	0,215	-0,013	0,446
İskemik Kalp Hastalığı	0,103	0,061	0,026	0,392	0,120	0,100
KBH Evresi	-0,041	0,263	-0,037	0,344	-0,038	0,341
Lökosit (/mm ³)	-0,075	0,123	-0,060	0,257	-0,050	0,294
Nötrofil (/mm ³)	-0,080	0,115	-0,056	0,277	-0,051	0,295
Lenfosit (/mm ³)	-0,044	0,254	-0,071	0,225	0,011	0,454
NLO	-0,039	0,282	0,000	0,499	-0,058	0,272
Hemoglobin (gr/dl)	0,089	0,085	-0,052	0,286	0,149	0,054

Hematokrit (%)	0,066	0,154	-0,056	0,269	0,122	0,095
Trombosit (10 ³ /µl)	-0,144*	0,013	-0,083	0,182	-0,149	0,053
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	0,012	0,427	0,003	0,486	0,010	0,456
Glukoz (mg/dl)	-0,152**	0,009	-0,205*	0,012	-0,090	0,167
Üre (mg/dl)	0,036	0,291	-0,009	0,461	0,079	0,198
Kreatinin (mg/dl)	0,015	0,408	-0,008	0,466	-0,015	0,437
Sodyum (mmol/L)	0,028	0,334	0,031	0,369	-0,002	0,492
Potasyum (mmol/L)	-0,050	0,220	-0,011	0,450	-0,055	0,276
Kalsiyum (mg/dl)	0,122*	0,031	0,119	0,097	0,137	0,071
Fosfor (mg/dl)	0,031	0,318	0,103	0,131	0,024	0,401
PTH (pg/ml)	-0,149*	0,011	-0,155*	0,046	-0,159*	0,044
CRP (mg/L)	-0,188**	0,002	-0,113	0,117	-0,211*	0,014

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Tüm hastaların 6. ayda (yaz mevsimi) bakılan D vitamini düzeyleri ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan *Spearman* korelasyon analizi Tablo 24'te gösterilmiştir. D vitamini düzeyleri erkek cinsiyet ($r=0,394$, $p<0,001$), boy ($r=0,395$, $p<0,001$), aktif çalışma ($r= -0,191$, $p=0,004$), hemogloblin ($r= 0,257$, $p<0,001$), hematokrit ($r= 0,223$, $p=0,001$), tGFH ($r= 0,204$, $p=0,003$), kalsiyum ($r= 0,241$, $p=0,001$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Yaş ($r= -0,132$, $p= 0,037$), VKİ ($r= -0,220$, $p=0,002$), kolları kapalı giyim tarzı ($r= -0,191$, $p=0,035$), DM, KBH evresi ($r= -0,192$, $p=0,005$), nötrofil düzeyleri ($r= -0,127$, $p= 0,045$), trombosit düzeyleri ($r= -0,147$, $p= 0,024$), üre ($r= -0,193$, $p=0,005$) kreatinin düzeyleri ($r= -0,131$, $p= 0,039$), potasyum ($r= -0,243$, $p<0,001$), fosfor ($r= -0,189$, $p=0,005$), PTH ($r= -0,300$, $p<0,001$) ve CRP ($r= -0,248$, $p<0,001$) düzeyleri ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Kadın cinsiyette D vitamini düzeyleri ile KBH evresi ($r= -0,241$, $p= 0,011$), NLO ($r= -0,207$, $p= 0,026$), glukoz ($r= -0,240$, $p= 0,011$), üre ($r= -0,246$, $p=0,009$), PTH ($r= -0,231$, $p= 0,014$), CRP düzeyleri ($r= -0,176$, $p=0,050$) arasında negatif korelasyon

saptandı. tGFH ($r= 0,231$, $p= 0,014$) ve kalsiyum ($r= 0,308$, $p=0,001$) ile D vitamini arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Erkek cinsiyette ise D vitamini düzeyleri ile hemoglobin ($r= 0,183$, $p= 0,048$), kalsiyum ($r= 0,253$, $p=0,008$) ve tGFH ($r=0,175$, $p= 0,041$) arasında pozitif korelasyon, üre düzeyleri ($r= -0,208$, $p= 0,024$) ve PTH ($r= -0,299$, $p=0,002$) arasında ise negatif korelasyon saptandı.

Tablo 24. 6. Ay (Yaz Mevsimi) D vitamini Düzeyleri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Parametre	Genel (n=183)		Kadın (n=92)		Erkek (n=91)	
Korelasyon	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,132*	0,037	-0,181*	0,042	-0,108	0,155
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	0,394**	<0,001	Kadın		Erkek	
Kilo (kg)	-0,008	0,458	-0,022	0,418	0,058	0,296
Boy (cm)	0,395**	<0,001	0,170	0,055	0,041	0,350
VKİ (kg/m ²)	-0,220**	0,002	-0,097	0,183	0,086	0,210
Giyim Tarzı (Kolları Açık/Kapalı)	-0,191*	0,035	-0,191*	0,035		
Aktif Çalışma	0,193**	0,004	0,162	0,062	0,014	0,447
Hipertansiyon	-0,100	0,090	-0,149	0,082	-0,079	0,229
Diyabetes Mellitus	-0,152*	0,021	-0,127	0,118	-0,116	0,137
İskemik Kalp Hastalığı	0,070	0,178	-0,039	0,361	0,013	0,450
KBH Evresi	-0,192**	0,005	-0,241*	0,011	-0,118	0,133
Lökosit (/mm ³)	-0,099	0,092	-0,186*	0,040	0,067	0,263
Nötrofil (/mm ³)	-0,127*	0,045	-0,199*	0,031	0,048	0,327
Lenfosit (/mm ³)	-0,044	0,277	0,050	0,320	-0,063	0,278
NLO	-0,074	0,163	-0,207*	0,026	0,040	0,352
Hemoglobin (gr/dl)	0,257**	<0,001	0,073	0,246	0,183*	0,041
Hematokrit (%)	0,223**	0,001	0,052	0,312	0,175*	0,048
Trombosit (10 ³ /µl)	-0,147*	0,024	-0,016	0,439	-0,086	0,210
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	0,204**	0,003	0,231*	0,014	0,175*	0,048
Glukoz (mg/dl)	-0,120	0,053	-0,204*	0,026	-0,042	0,346
Üre (mg/dl)	-0,193**	0,005	-0,246**	0,009	-0,208*	0,024
Kreatinin (mg/dl)	-0,131*	0,039	-0,240*	0,011	-0,159	0,066

Sodyum (mmol/L)	0,059	0,216	0,151	0,076	-0,093	0,190
Potasyum (mmol/L)	-0,243**	<0,001	-0,301**	0,002	-0,097	0,181
Kalsiyum (mg/dl)	0,241**	0,001	0,308**	0,001	0,253**	0,008
Fosfor (mg/dl)	-0,189**	0,005	-0,124	0,121	-0,126	0,118
PTH (pg/ml)	-0,300**	<0,001	-0,231*	0,014	-0,299**	0,002
CRP (mg/L)	-0,248**	<0,001	-0,176*	0,050	-0,147	0,087

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın görülen halk sağlığı sorunu olarak gündemde bulunmaktadır. D vitamini yetersizliği de, dünya çapında genel popülasyonda fark edilmeyen fakat oldukça büyük bir pandemik problemidir (35). Düşük D vitamini düzeyleri, KBH ve SDBH olan bireylerin yaklaşık % 90'ında rapor edilmiştir (3, 36). Bizim de çalışmamızda $GFH \geq 60$ ml/dk/1.73m² olan bireylerde ve $GFH < 60$ ml/dk/1.73m² olan KBH'da 25 (OH) D düzeyleri genel olarak KBH evresinden bağımsız olarak düşük saptanmıştır. Yaz mevsiminde hem genel popülasyonda ($r = -0,192$, $p = 0,005$) hem de kadın hastalarda ($r = -0,241$, $p = 0,011$) KBH evresi ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

D vitamini eksikliğine karşı en savunmasız olan bireyler; yaşlılar, emilim bozukluğu olanlar, obez kişiler, yüksek enlemlerde yaşayanlar, güneş ışığına maruziyeti az olanlar, koyu tenli insanlar ve KBH olan hastalar sayılabilir (36, 37). Bizim de çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $61,1 \pm 13,6$ yıldır. $GFH \geq 60$ ml/dk/1.73m² olan bireylerde $52,5 \pm 12,6$ ve $GFH < 60$ ml/dk/1.73m² $65,1 \pm 12,2$ yıldır. İki grup arasındaki bu anlamlı farklılık ($p < 0,001$) yaş ile birlikte artan KBH riski, renal kitlede azalma, komorbid hastalıkların artması, hem fonksiyonel hem anatomik değişiklikler sebebiyle olabilir. Hastalarımızın yaz mevsimindeki D vitamini düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İlerleyen yaşla ek hastalıklar ve kullanılan ilaçlar da KBH gelişimini ve progresyonunu etkileyen faktörlerdendir (38).

Akbaş ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin 25 (OH) D'nin bağımsız değişkenlerinden bir tanesi olduğunu saptamışlardır. Restrepo Valencia ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada ise kadınların tüm GFH aralıklarında erkeklere kıyasla daha düşük kreatinin, PTH, D vitamini değerlerinin olduğu rapor etmişlerdir. Çin'in Jinzhong şehrinde D vitamini ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan bir araştırmada kış aylarında D vitamini eksikliği daha yaygın görülmüş ve o bölgedeki kadınlarda erkeklerden daha fazla D vitamini eksikliği saptanmıştır. Çalışma sonucunda cinsiyetin D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (40). Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı korelasyon saptandı. Kış mevsiminde kadın hastalarda D vitamini erkeklere göre daha düşük tespit edildi. Mevsimler

arasında ise 25 (OH) D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup bu farklılığın erkeklerde D vitamini düzeylerinin yazın ($18,2 \pm 8,1$ ng/ml) kış aylarına [$10,8$ ($7,9-14,7$)] ng/ml) göre daha yüksek olmasından kaynaklandığını saptadık ($p < 0,001$). Kadın hastalarda ise yaz aylarında D vitamini düzeyinin yükselmediğini ($9,7$ ng/ml) saptadık ($p = 0,562$). Biz bu durumun bölgemizin daha dışa kapalı bir bölge olması, çalışmaya katılan kadın hastaların büyük çoğunluğunun ev kadını olması, aktif çalışmadıkları ve güneş ışığından fazla faydalanmamasından kaynaklandığını düşündük. D vitamini düzeylerinin kadın hastalara kıyasla daha yüksek olmasının sebebi ise erkek hastaların aktif yaşama daha fazla katılması, yaz mevsiminde giyim tarzlarının sıcaklıkla beraber değişebilmesi, güneşten faydalanılacak zaman diliminin fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

Pereira-Santos ve arkadaşlarının (41) yaptığı bir meta-analizde obez kişilerde D vitamini eksikliği görülme sıklığının yüksek olduğunu belirtmişler ve D vitamini eksikliği ile obezite arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Yine başka bir derlemede çok sayıda gözlemsel çalışma incelenmiş ve D vitamini yeterliliğinin obezite, insülin direnci, tip 2 DM ve metabolik sendromu iyileştirdiğini desteklediği şeklinde raporlanmıştır (42). Bizim de çalışmamızda hastalarımızın vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $30,9 \pm 5,7$ kg/m² dir ve tüm gruplar obez olarak değerlendirilmiştir. En yüksek VKİ değeri ise GFH 30-59 ml/dk/1.73m² grubunda $32,0 \pm 7,4$ kg/m² saptanmıştır. Kış mevsiminde erkek cinsiyette kilo ($r = -0,191$, $p = 0,021$), boy ($r = -0,156$, $p = 0,048$) ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır. D vitamini ile VKİ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,188$, $p = 0,002$). Yaz mevsiminde ise D vitamini ile boy ($r = 0,395$, $p < 0,001$) arasında pozitif, VKİ ($r = -0,220$, $p = 0,002$) ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastalarımızdan 34 kişi (%14,4) aktif çalışmaktaydı. Evre 5 KBH olan hastalardan 31 (%91,2) kişi aktif olarak çalışmamaktaydı. Bu durum RRT'nin neden olduğu iş gücü kaybı ile ilişkilendirildi. Kış mevsiminde erkek cinsiyette D vitamini ile aktif çalışma arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0,208$, $p = 0,012$). Yaz mevsiminde ise D vitamini düzeyi ile aktif çalışma arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,193$, $p = 0,004$). Yaz aylarındaki bu pozitif korelasyon aktif çalışma ile güneş ışınlarından daha fazla faydalanması ile ilişkilendirildi. Sosyokültürel giyim tarzları açısından da değerlendirilen hastaların %91,7 kolları kapalı özellikteydi. D vitamini ile kolları kapalı giyim tarzı arasında

hem kış mevsiminde ($r = -0,256$, $p = 0,002$) hem de yaz mevsiminde negatif korelasyon saptandı ($r = -0,191$, $p = 0,035$). Güneşe maruziyet hastalarımızda çok az olarak saptandı.

Kronik böbrek hastalığı gelişimine neden olan primer hastalıklar arasında diyabetik nefropati (DNP) ilk sıradadır. DNP’de gelişen proteinüri nedeniyle 25 (OH) D taşıyıcı protein kaybı, hastalara önerilen fosfor kısıtlaması nedeniyle D vitamini içeren besinlerin alımının kısıtlanması, megalinin ekspresyonundaki belirgin azalma sonucunda hastalarda D vitamini eksikliği gelişmektedir (43). Çalışmamızda 128 kişide (%53,3) DNP sebepli KBH gelişmiştir. Yaz mevsimi D vitamini seviyeleri ile DM arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,152$, $p = 0,021$). Zhao ve arkadaşlarının (44) yaptığı bir çalışmada, DNP’si olan hastalarda D vitamininin proteinüriyi iyileştirebileceği ve böbreği hasardan koruyabileceği rapor edilmiştir ve bu renoprotektif etkinin, kan basıncı ve glukoz düşüşünden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmamızda kış mevsiminde glukoz düzeyi ile D vitamini arasında genel popülasyonda ($r = 0,152$, $p = 0,009$), kadın cinsiyette ($r = 0,205$, $P = 0,012$) anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Erkek cinsiyette anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yaz mevsiminde ise sadece kadın cinsiyette D vitamini ile glukoz arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,204$, $p = 0,026$).

Kronik böbrek hastalığına eşlik eden hastalıklar arasında en sık HT görülmektedir (10). Giderek artan veriler ışığında, kısa süreli D vitamini eksikliğinin bile kan basıncını doğrudan yükseltebileceğini ve hedef organ hasarını artırabileceğini, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna bağlı olarak düşük 25 (OH) D seviyeleri ile artmış kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında bağlantı olduğu da gösterilmiştir (43, 45). Bizim çalışmamızda da KBH a eşlik eden hastalıklar arasında 197 (%54) kişi ile HT ilk sırada yer almaktadır. D vitamini ile HT ya da iskemik kalp hastalığı arasında korelasyon saptamadık.

Nötrofiller, bağışıklık sisteminde ilk ve hızlı yanıt hücreleridir. Konakçı savunması için gereklidir ve birçok inflamatuvar, akut ve kronik hastalıklarda sayıları artmaktadır. Nötrofillerin kan dolaşımından çeşitli dokulara göçü enfeksiyon ile ilişkili olsun olmasın kemotaktik faktörlerle sağlanır. VDBP’nin de bu kemotaktik ko-faktörlerden biri olduğu rapor edilmiştir (46). D vitamininin, immün hücre reseptörlerini ve immün kaskadları modüle ettiği bilinmektedir. VDBP’nin sistemik inflamasyonda düzeylerinin düşmesi 25 (OH) D düzeylerinin düşüşü ile ilişkilidir (47). Bizim çalışmamızdaki

GFH $\geq$ 60 ml/dk/1.73m² ile GFH<60 ml/dk/1.73m² grupları arasında ve KBH evreleri arasında nötrofil düzeylerine bakıldığında hem kış mevsiminde (p<0,001, p=0,005) hem de yaz mevsiminde (p=0,005, 0,008) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalarımızda GFH düştükçe nötrofil seviyeleri artmıştır bu da KBH'da kronik inflamasyonun göstergesi olarak değerlendirildi. Nötrofil seviyeleri ile D vitamini arasında yaz mevsiminde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r= -0,127, p= 0,045)

Türkmen ve arkadaşları (48) sistemik inflamasyon göstergelerinden olan nötrofil lenfosit oranı (NLO)'nı SDBH'da da inflamasyon ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Okyay ve arkadaşları (49) da sağlıklı bireylere kıyasla diyaliz tedavisi alan veya almayan KBH'da NLO anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve NLO ile CRP arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Akbaş ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada ise NLO ve D vitamini eksikliği arasında ilişki araştırılmıştır. 4120 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiş olup D vitamini ile NLO arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır (p<0,001). Bizim çalışmamızda da GFH $\geq$ 60 ml/dk/1.73m² ile GFH<60 ml/dk/1.73m² karşılaştırıldığında NLO istatistiksel olarak KBH grubunda anlamlı yüksek saptanmasına karşın 25 (OH) D ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. KBH Evre 3-4-5 kendi aralarında karşılaştırıldığında ise NLO istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Mevsimsel farklılığa bakıldığında ise kış-yaz mevsimleri arasında NLO ve CRP parametreleri incelendiğinde istatistiksel farklılık saptanmadı. Kış mevsiminde D vitamini ile CRP arasında hem genel popülasyonda (r= -0,188, p=0,002) hem de erkek cinsiyette (r= -0,211, p=0,014) negatif korelasyon saptandı. NLO ile D vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Yaz mevsiminde kadın cinsiyette D vitamini ile NLO (r= -0,207, p= 0,026) ve CRP (r= -0,176, p=0,050) arasında negatif korelasyon saptandı. Genel popülasyonda da D vitamini ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r =-0,248, p<0,001).

Liu ve arkadaşlarının (50) yaptığı bir meta-analizde D vitamini eksikliğinin, anemi gelişmesi riskinde artış yaptığı rapor edilmiştir. Patel ve arkadaşları (51) KBH'da 25 (OH) D ve 1,25 (OH) D eksikliğinin bağımsız olarak azalmış hemoglobin seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Vitamin D eksikliğinin, renal anemi ve inflamasyona bağlı anemi gibi spesifik anemi alt tiplerinin ek bir patofizyolojik kofaktörü olabileceğini düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır (51, 52). Başka bir olası açıklama da

1,25 (OH) D vitamininin doğrudan eritroid öncülleri uyarmasıdır. Bunu böbrek dışı dokulardaki lokal 1- α hidroksilaz enzimi ile 25 (OH) D'yi aktif hale getirerek yapmaktadır (52). Kendrick ve arkadaşlarının (53) NHANES III araştırmasını inceleyerek yaptıkları çalışmada diyalize girmeyen KBH hastalarında düşük 25 (OH) D ve yüksek CRP seviyelerinin düşük hemoglobin seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da GFH azaldıkça hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin düştüğü saptanmıştır ($p < 0,001$). Erkek hastalarda hemoglobin düzeyi kadın hastalara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Yaz mevsiminde hem genel popülasyonda hemoglobin ($r = 0,257$, $p < 0,001$) ve hematokrit ($r = 0,223$, $p < 0,001$) ile hem de erkek cinsiyette hemoglobin ($r = 0,183$, $p = 0,041$) ve hematokrit ($r = 0,175$, $p = 0,048$) ile D vitamini ile arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kronik böbrek hastalığında üremi nedenli kanamaya eğilim artmıştır. KBH'da trombosit yapımıyla ilgili bir bozukluk yoktur, ancak trombosit fonksiyon bozukluğu vardır (54). Öztürk ve arkadaşlarının (55) yapmış olduğu çalışmada trombosit düzeyleri ile D vitamini arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bockow ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada ise D vitamini ile trombositopeni arasında ilişki olduğu saptanmıştır. İmmün trombositopenisi olan hastalara tedavi için verilen hidroksiklorokine D vitamini ilave edildiğinde trombosit sayısının arttığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki trombosit düzeyleri ile GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde mevsimler arasında trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cinsiyetler arasında karşılaştırma yapıldığında ise hem kış ($p = 0,002$) hem de yaz ($p = 0,028$) mevsimlerinde kadın cinsiyette trombosit düzeyleri erkek cinsiyete göre daha yüksek saptanmıştır. D vitamini düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,144$, $p = 0,013$).

Hiperparatiroidi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve düşük D vitamini seviyeleri nedeniyle gelişir. Restrepo Valencia ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada D vitamini seviyeleri ile kreatinin, fosfor ve PTH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir. KBH'da böbrek fonksiyonları kötüleştikçe bir takım sebeplerle hastaların güneşe maruziyetlerinin azalması veya artan cilt pigmentasyonları nedeniyle güneşten uygun şekilde faydalanamamalarından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Diğer faktörler olarak da diyet kaynaklı D vitamini alım azlığı ve proteüriyi saymışlardır. Akbaş ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada ise

kreatinin, PTH ve kalsiyum 25 (OH) D'nin bağımsız değişkenlerinden olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da GFH ile kreatinin, fosfor ve PTH arasında negatif kalsiyum arasında ise anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Mevsimsel farklılığa bakıldığında ise kreatinin ($p<0,001$), fosfor ($p=0,003$), PTH ($p=0,008$) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu parametrelerdeki anlamlı farklılık KBH'nın 6 ay içerisindeki progresyonu olarak değerlendirildi. Kış mevsiminde D vitamini ile üre, kreatinin ve fosfor arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. D vitamini ile kalsiyum ($r= 0,122$, $p=0,031$) arasında pozitif, PTH ($r= -0,149$, $p=0,011$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Yaz mevsiminde D vitamini ile üre ($r= -0,193$, $p=0,005$), kreatinin ($r= -0,131$, $p= 0,039$) fosfor ($r= -0,189$, $p=0,005$), PTH ($r=-0,300$, $p<0,001$) arasında negatif, kalsiyum ($r=0,241$, $p=0,001$) arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır.

David Lyman (57) tarafından yapılan çalışmada yatan hastalarda tespit edilen hipokaleminin nedeninin D vitamini eksikliği olabileceğine değinilmiş ve D vitamini ölçümlerinin yapıp gerekli replasmanlarının yapılması önerilmiştir. Aksoy ve arkadaşının (58) yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında ise D vitamininin vücutta sodyum ve potasyum düzeylerinde artma yapabileceğini belirtmişlerdir. Bizim de çalışmamızda KBH evresi arttıkça potasyum seviyelerinde anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Yaz mevsiminde serum potasyumunda anlamlı olarak artış saptandı ($p=0,025$). Bu durumun yaz mevsiminde potasyumca zengin meyve ve sebze tüketiminde artma ile ilişkili olduğu düşünüldü. Yaz mevsiminde D vitamini ile potasyum arasında hem genel popülasyonda ($r= -0,243$, $p<0,001$) hem de kadın cinsiyette ($r= -0,301$, $p= 0,002$) anlamlı negatif korelasyon saptandı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

D vitamini eksikliği KBH'da sık görüldüğü gibi renal fonksiyonları normal olan sağlıklı kişilerde de yaygın görülen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da hem KBH grubunda hem de böbrek fonksiyonları korunmuş kişilerde D vitamini eksik olarak bulunmuştur.

Kronik böbrek hastalığında D vitamini eksikliğini etkileyen faktörlere baktığımızda,

1. 25 (OH) D düzeyleri genel olarak KBH evresinden bağımsız olarak düşük saptanmıştır.
2. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar sağlıklı bireylere göre daha ileri yaştadır. D vitamini düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
3. Yaz mevsiminde güneşe maruziyetin yüksek olması ve erkek cinsiyetin etkisinden dolayı D vitamini düzeyleri arasında mevsimsel farklılığın olduğu bulunmuştur. Kadın hastalarda ise mevsimsel bir farklılık saptanmamıştır.
4. Tüm hastalarımız değerlendirildiğinde VKİ ortalaması obezite düzeyinde saptandı. Obezite de D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerden biridir. D vitamini düzeyi ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
5. Aktif olarak çalışmayan hastaların, çalışan hastalara göre D vitamini düzeyleri daha düşük saptanmıştır.
6. Kronik böbrek hastalığına sebep olan hastalıklar arasında ilk sırada DNP gelmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DNP oranı yüksektir. DM olan ve glukozu yüksek olan bireylerde D vitamini daha düşük saptanmıştır.
7. Kronik böbrek hastalığına eşlik eden hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı olan hastalar ile D vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
8. Kronik böbrek hastalığı, kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklardan biridir, böbrek fonksiyonları korunmuş gruba göre KBH grubunda, NLO ve CRP parametreleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kış mevsiminde erkek cinsiyette CRP ile D vitamini arasında, yaz mevsiminde ise NLO ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
9. Kronik böbrek hastalığı evresi ilerledikçe anemi gelişmektedir. Hemoglobin düzeyi düşük olan hastalarda D vitamini eksikliği saptanmıştır ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

10. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda trombosit seviyelerinde azalma ya da artma beklenen bir bulgu değildir ve GFH ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. D vitamini ile trombosit düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
11. Kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça üre-kreatinin yüksekliği, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi beklenen bulgulardandır. D vitamini düzeyleri ile üre, kreatinin, fosfor, PTH düzeyleri arasında negatif, kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığında D vitamini düzeylerini etkileyecek birçok faktör saptanmıştır. Böbrek fonksiyonları korunmuş grupta da D vitamini düzeyi, KBH hastalarında olduğu gibi düşük saptandı ve aralarında da anlamlı bir fark saptanmadı. Belki de toplumumuzda genel olarak D vitamini düzeylerinin normal değer aralığı daha düşük olabilir veya diyetsetel yetersizlik ve güneş ışınlarından yeterince faydalanmamamızdan kaynaklanıyor olabilir. Yaz aylarında ise KBH evresi arttıkça D vitaminin anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bu durum erkeklerde görülmesine rağmen kadın cinsiyette saptanmamıştır. D vitamini eksikliğinin, KBH gelişiminde bir sebep mi yoksa KBH gelişiminin bir sonucu mu olduğunun anlaşılabilmesi için daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. D vitamini replasmanıyl bu parametrelerdeki değişikliklerin incelenmesi, KBH progresyonunda gecikme olup olmadığı da başka çalışmaların konusu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition research*. 2011;31(1):48-54.
2. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(7):720-55.
3. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017;9(4):328.
4. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *The Korean journal of internal medicine*. 2014;29(4):416-27.
5. Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colombia medica (Cali, Colombia)*. 2016;47(3):160-6.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1):19-112.
7. Yavuz YC, Sevinç C, Koçyiğit İ. Kronik Böbrek Yetmezliği. (Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ). *Böbrek Fizyopatolojisi: Türk Nefroloji Derneği*; 2017. p. 199-207.
8. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2020;75(1 Suppl 1):A6-a7.
9. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2019. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*. 2020.
10. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(6):1862-71.
11. Tomlinson LA, Wheeler DC. Clinical Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Sixth Edition ed: Elsevier Inc; 2019. p. 935-41.e1.

12. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 1-21.
13. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama*. 2019;322(13):1294-304.
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2012;2(4):299-311.
15. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017;7(1).
16. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı TC Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1117. Ankara 2018.
17. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 1. 3 ed. Akpolat T, Utaş C, editors. Samsun: Türk Nefroloji Derneği; 2008.
18. Rippe B. Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques, and Adequacy. *Comprehensive Clinical Nephrology*: Elsevier Inc.; 2019. p. 1103-13.e1.
19. Kültür T, Çifci A, İnancır A. Kronik böbrek hastalığında kemik-mineral metabolizması bozuklukları (renal osteodistrofi) ve tedavi yaklaşımı. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2016;8(4):214-7.
20. Kevin J. Martin JF, Markus Ketteler. Bone and Mineral Disorders in Chronic Kidney Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Sixth Edition ed: Elsevier Inc.; 2019. p. 979-95.
21. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *The New England journal of medicine*. 1995;333(3):166-74.
22. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, Martinez ME, Rodriguez A, De Bonis E, et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9(5):517-23.

23. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2014;64(2):290-304.
24. Şit D. Kronik Böbrek Hastalığında Kemik Korunması (Mineral Kemik Hastalıkları): Güncel Tıp Derneği; [<http://gunceltipdernegi.org/pdf/8/dede-sit-0411.pdf>].
25. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clinic proceedings. 2010;85(8):752-7; quiz 7-8.
26. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi. 2011;42:14-27.
27. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. Molecular and cellular endocrinology. 2004;215(1-2):31-8.
28. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. Annals of nutrition & metabolism. 2018;72(2):87-95.
29. Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. Seminars in nephrology. 2013;33(2):158-68.
30. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2018:119-29.
31. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases, Vol 42, No 4, Suppl 3 (October), 2003: p S2. 2003;42(4):22-39.
32. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Archives of internal medicine. 2007;167(11):1159-65.
33. Andress DL, editor Vitamin D in health and disease: Vitamin D treatment in chronic kidney disease. Seminars in dialysis; 2005: Wiley Online Library.
34. Canan E, Alparslan E. Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;45(2):219-23.

35. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. Mayo Clinic proceedings. 2006;81(3):353-73.
36. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. International journal of environmental research and public health. 2018;15(8).
37. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2007;16(2):77-82.
38. Dede F, Özgür CY. Yaşlı Hasta ve Böbrek. Istanbul Medical Journal. 2017;18(2).
39. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. Archives of medical science : AMS. 2016;12(4):721-7.
40. Yan X, Zhang N, Cheng S, Wang Z, Qin Y. Gender Differences in Vitamin D Status in China. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2019;25:7094-9.
41. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2015;16(4):341-9.
42. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2018;175:177-89.
43. Gembillo G, Cernaro V, Salvo A, Siligato R, Laudani A, Buemi M, et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. Medicina. 2019;55(6):273.
44. Zhao J, Dong J, Wang H, Shang H, Zhang D, Liao L. Efficacy and safety of vitamin D3 in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chinese medical journal. 2014;127(15):2837-43.
45. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. Current protein & peptide science. 2019;20(10):984-95.

46. Kew RR. The Vitamin D Binding Protein and Inflammatory Injury: A Mediator or Sentinel of Tissue Damage? *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:470.
47. Jassil NK, Sharma A, Bikle D, Wang X. Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin d levels: emerging clinical applications. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(5):605-13.
48. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients. *Renal failure*. 2012;34(2):155-9.
49. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Renal failure*. 2013;35(1):29-36.
50. Liu T, Zhong S, Liu L, Liu S, Li X, Zhou T, et al. Vitamin D deficiency and the risk of anemia: a meta-analysis of observational studies. *Renal failure*. 2015;37(6):929-34.
51. Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney International*. 2010;77(8):715-20.
52. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(7):1672-9.
53. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and Inflammation and Their Association with Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2009;30(1):64-72.
54. Çınar S. Hemodiyaliz Hastalarında Kanama Pıhtılaşma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1995;3:177-9.
55. Öztürk G, Bulut E, Akyol S, Taşlıpınar M, Giniş Z, Uçar F, et al. The effect of serum 25 (OH) vitamin D on hemogram parameters. *Dicle Medical Journal*. 2014;40:332-4.
56. Bockow B, Kaplan TB. Refractory immune thrombocytopenia successfully treated with high-dose vitamin D supplementation and hydroxychloroquine: two case reports. *Journal of Medical Case Reports*. 2013;7(1):91.

57. Lyman D. Undiagnosed vitamin D deficiency in the hospitalized patient. *American family physician*. 2005;71(2):299-304.
58. Aksoy A, Sullivan TW. Interrelationship of Dietary Vitamin D3 with Potassium, Sodium and Magnesium in Young Turkeys^{1,2}. *Poultry Science*. 1977;56(2):482-91.

