



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLANLARDA SERUM 25(OH)D<sub>3</sub> DÜZEYİNİN BİYOKİMYASAL, İNFLAMATUVAR VE NUTRİSYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hakan DOĞRUEL**

**Antalya, 2017**



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLANLARDA SERUM 25(OH)D<sub>3</sub> DÜZEYİNİN BİYOKİMYASAL, İNFLAMATUVAR VE NUTRİSYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hakan DOĞRUEL**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2017**

## TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteğini hiç bir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİÖĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine teşekkürü borç bilirim.

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle bana ışık tutan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, çalışmalarımnda bana yol gösteren ve tez sürecinin her aşamasında sabırla ilgilenen saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY'a teşekkür ederim.

Tezin istatistiksel analiz sürecinde yardımlarından dolayı Akdeniz Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi danışma biriminden Sayın Uzm.Dr. Deniz ÖZEL ERKAN'a teşekkür ederim

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Varlığıyla hayatıma anlam katan hayat arkadaşım, sevgili eşim Ayşe TAN DOĞRUEL'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                 | <u>Sayfa :</u> |
|-------------------------------------------------|----------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>           | <b>iv</b>      |
| <b>Şekiller Dizini</b>                          | <b>vi</b>      |
| <b>Tablolar Dizini</b>                          | <b>vii</b>     |
| <br>                                            |                |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                         | <b>1</b>       |
| <br>                                            |                |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                        | <b>3</b>       |
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı                    | 3              |
| 2.1.1. Tanım ve evreler                         | 3              |
| 2.1.2. Epidemiyoloji                            | 5              |
| 2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri             | 6              |
| 2.1.4. Patogenez                                | 7              |
| 2.1.5. Komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları   | 8              |
| 2.1.5.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar        | 9              |
| 2.1.5.2. Mineral metabolizması bozuklukları     | 10             |
| 2.1.5.3. Hematolojik komplikasyonlar            | 11             |
| 2.1.5.4. Hiperkalemi                            | 12             |
| 2.1.5.5. Asit-baz bozuklukları                  | 12             |
| 2.1.5.6. Nörolojik komplikasyonlar              | 12             |
| 2.1.5.7. Endokrin komplikasyonlar               | 12             |
| 2.1.5.8. Son dönem böbrek hastalığının tedavisi | 13             |
| 2.2. Vitamin D                                  | 13             |
| 2.2.1. Vitamin D tanımı ve genel özellikleri    | 13             |
| 2.2.2. Vitamin D oluşumuna etki eden faktörler  | 14             |
| 2.2.3. Vitamin D oluşumu                        | 16             |
| 2.2.4. Vitamin D metabolizmasının kontrolü      | 17             |
| 2.2.5. Vitamin D etki mekanizması               | 21             |
| 2.2.6. Vitamin D düzeyi                         | 22             |
| 2.2.7. Vitamin D'nin organizmada rolü           | 23             |
| 2.2.8. Vitamin D ve kronik böbrek hastalığı     | 27             |

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3. İnflamasyon                                              | 27        |
| 2.3.1. İnflamasyon ve kronik böbrek hastalığı                 | 28        |
| 2.3.2. Kronik böbrek hastalarında bozulmuş immün fonksiyonlar | 28        |
| 2.3.3. İnflamasyon belirteçleri                               | 31        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                     | <b>36</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                                            | <b>38</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                            | <b>59</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                                            | <b>65</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                                                | <b>67</b> |
| <b>8.ABSTRACT</b>                                             | <b>69</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                           | <b>71</b> |
| <b>10. EKLER</b>                                              | <b>87</b> |
| <b>Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı</b>             | <b>87</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|               |                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ABH</b>    | Akut Böbrek Hasarı                                           |
| <b>ACR</b>    | Albümin / Kreatinin Oranı                                    |
| <b>AER</b>    | Albümin Ekskresyon Hızı                                      |
| <b>Alb</b>    | Albümin                                                      |
| <b>ARIC</b>   | Atherosclerosis Risk in Communities                          |
| <b>BUN</b>    | Kan Üre Nitrojeni                                            |
| <b>Ca</b>     | Kalsiyum                                                     |
| <b>Cl</b>     | Klor                                                         |
| <b>CREDIT</b> | A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey |
| <b>CRP</b>    | C - Reaktif Protein                                          |
| <b>DAMPs</b>  | Hasar İlişkili Molekül Örgüleri                              |
| <b>Dc</b>     | Dentritik Hücre                                              |
| <b>DHC</b>    | Dehidrokolesterol                                            |
| <b>DM</b>     | Diyabetes Mellitus                                           |
| <b>FGF-23</b> | Fibroblast Büyüme Faktörü-23                                 |
| <b>FSGS</b>   | Fokal Segmental Glomerüloskleroz                             |
| <b>GFH</b>    | Glomerüler Filtrasyon Hızı                                   |
| <b>Hba1c</b>  | Glikolize Hemoglobin                                         |
| <b>Hgb</b>    | Hemoglobin                                                   |
| <b>HT</b>     | Hipertansiyon                                                |
| <b>IFN</b>    | İnterferon                                                   |
| <b>IL</b>     | İnterlökin                                                   |
| <b>KAH</b>    | Koroner Arter Hastalığı                                      |
| <b>KBH</b>    | Kronik Böbrek Hastalığı                                      |
| <b>KDIGO</b>  | Kidney Disease Improving Global Outcomes                     |
| <b>Kr</b>     | Kreatinin                                                    |
| <b>LPS</b>    | Lipopolisakkarit                                             |

|                  |                                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Mg</b>        | Magnezyum                                                            |
| <b>MKB</b>       | Mineral Kemik Bozuklukları                                           |
| <b>MPV</b>       | Mean Platelet Volüme (Ortalama Platelet Hacmi)                       |
| <b>MQ</b>        | Makrofaj                                                             |
| <b>NKF-KDOQI</b> | National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative |
| <b>NLO</b>       | Nötrofil / Lenfosit Oranı                                            |
| <b>P</b>         | Fosfor                                                               |
| <b>PAMPs</b>     | Patojen İlişkili Molekül Örgüleri                                    |
| <b>PLO</b>       | Platelet / Lenfosit Oranı                                            |
| <b>PTH</b>       | Parathormon                                                          |
| <b>RRT</b>       | Renal Replasman Tedavisi                                             |
| <b>RTA</b>       | Renal Tübüler Asidoz                                                 |
| <b>RXR</b>       | Retinoid X reseptör                                                  |
| <b>SAA</b>       | Serum Amiloid A                                                      |
| <b>SDBH</b>      | Son Dönem Böbrek Hastalığı                                           |
| <b>SS</b>        | Standart Sapma                                                       |
| <b>Th</b>        | Yardımcı T hücre                                                     |
| <b>TLR</b>       | Toll Benzeri Reseptör                                                |
| <b>TNF</b>       | Tümör Nekrozis Faktör                                                |
| <b>UV</b>        | Ultraviyole                                                          |
| <b>Ü.A.</b>      | Ürik asit                                                            |
| <b>VD</b>        | Vitamin D                                                            |
| <b>VDBP</b>      | Vitamin D Bağlayıcı Protein                                          |
| <b>VDR</b>       | Vitamin D Reseptörü                                                  |
| <b>VDRE</b>      | Vitamin D Yanıt Elementi                                             |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                       | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Evrelere göre KBH komplikasyonları                                   | 8                   |
| 2.2. 1- $\alpha$ hidroksilaz enzimi ve vitamin D reseptörü (VDR) dağılımı | 18                  |
| 2.3. Vitamin D oluşumu (özet)                                             | 20                  |
| 2.4. D vitamininin immün fonksiyonlarla ilişkisi (özet)                   | 26                  |
| 2.5. KBH hastalarında bozulmuş immün fonksiyonlar (özet)                  | 31                  |



## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                             | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri                                    | 3                   |
| 2.2. Kronik böbrek hastalığında evreleme                                        | 4                   |
| 2.3. GFH ve albüminüriye dayanan revize KBH sınıflandırması                     | 5                   |
| 2.4. KBH risk faktörleri                                                        | 6                   |
| 2.5. KBH nedenleri                                                              | 7                   |
| 2.6. Kronik böbrek hastalığı olanlarda çalışılmış olan inflamatuvar belirteçler | 35                  |
| 4.1. Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı                                  | 38                  |
| 4.2. Cinsiyete göre katılımcıların dağılımı                                     | 39                  |
| 4.3. Katılımcıların VD düzeyleri                                                | 40                  |
| 4.4. Serum VD durumunun gruplara göre dağılımı                                  | 40                  |
| 4.5. Serum 25(OH)D <sub>3</sub> düzeyinin mevsimsel dağılımı                    | 41                  |
| 4.6. Serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albumin ortalamaları                        | 42                  |
| 4.7. KBH evrelerine göre serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albümin ortalamaları    | 43                  |
| 4.8. Hasta ve kontrol grubunun serum ürik asit düzey ortalamaları               | 43                  |
| 4.9. Hasta grubunun evrelere göre serum ürik asit düzey ortalamaları            | 44                  |
| 4.10. Hasta ve kontrol grubunun spot idrar prot/kre oranları                    | 44                  |
| 4.11. Hasta grubunun evrelere göre spot idrar prot/kre oranları                 | 45                  |
| 4.12. Kontrol ve hasta gruplarının nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları      | 45                  |

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                                           | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 4.13. Hasta grubunun evrelere göre nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları                                                                    | 46                  |
| 4.14. Kontrol ve hasta grubunun NLO, PLO, MPV ve CRP değerleri                                                                                | 47                  |
| 4.15. Hasta grubunun evrelere NLO, PLO, MPV ve CRP değerleri                                                                                  | 47                  |
| 4.16. Hasta ve kontrol grubunun DM, HT, KAH ve DM ile KAH birlikte sıklık                                                                     | 48                  |
| 4.17. Hasta grubunun evrelere göre kalsitriol kullanım sıklığı                                                                                | 48                  |
| 4.18. HT varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması                                          | 49                  |
| 4.19. DM varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması                                          | 50                  |
| 4.20. KAH varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması                                         | 51                  |
| 4.21. KAH ve DM birlikte varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması                          | 52                  |
| 4.22. VD düzeyine göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması                                           | 53                  |
| 4.23. Hasta grubunun GFH düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler korelasyon analizi                                              | 55                  |
| 4.24. Hasta grubunun serum 25(OH)D <sub>3</sub> düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler korelasyon analizi                       | 56                  |
| 4.25. Hasta grubunda olup, kalsitriol kullanmayan hastaların serum 25(OH)D <sub>3</sub> düzeyi ile kalsiyum, fosfor ve PTH korelasyon analizi | 57                  |
| 4.26. VD düzeyine göre alt çeyrek ile üst çeyreğin biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması                              | 58                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), nedenine bağlı olmaksızın 3 ay veya daha uzun süren böbrek hasarının varlığı veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması olarak tanımlanır. Kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar kronik böbrek hastalığı olanlarda sık ölüm nedenleridir. Evre 3 KBH olan hastaların çoğu son dönem böbrek hastalığına (SDBH)'na ilerlemeden kardiyovasküler nedenlerle kaybedilir. KBH'da kronik inflamasyon mevcut olup, yüksek morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir.

KBH olanlarda hem 25(OH)D<sub>3</sub>, hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği oldukça sık olup bu durum prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarını içeren birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca yapılmış pek çok çalışmada vitamin D'nin (VD) immün fonksiyonlar ile ilişkisi ortaya konmuş, eksikliğinin artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KBH olanlarda artmış oksidatif stres ve inflamasyonun ilişkili olduğu olumsuz sonuçlar şu zamana kadar yapılmış birçok klinik çalışmada gösterilmiştir.

Biz bu araştırmada KBH sebebi ile izlemde olan hastaların geçmişe yönelik verilerini inceleyerek serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. İnflamatuvar belirteç olarak C-reaktif protein (CRP), mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen platelet/lenfosit oranı (PLO) ve ortalama platelet hacmi (MPV) değerlendirilecektir. Son yıllarda NLO, PLO ve MPV birçok çalışmada araştırılmıştır. NLO'nun; özellikle sistemik inflamasyon varlığında, kanserde, kardiyovasküler hastalıklarda, KBH'da prognostik değer sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. VD eksikliği KBH olanlarda oldukça sıktır. VD eksikliğinin ilişkili olduğu olumsuz sonuçları ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır. VD eksikliğinin artmış inflamasyon ile ilişkisinin saptanması durumunda KBH'da artmış sistemik inflamasyonun yönetiminde VD'nin rolü gündeme gelebilir.

Çalışmamızda ayrıca eşlik eden kronik hastalık varlığı (hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH)) ve KBH evresinin de inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım ve evreler

Kronik böbrek hastalığı (KBH) altta yatan etiyolojik faktörden bağımsız olarak en az 3 ay süren geri dönüşümsüz objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Azalmış GFH'dan başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı bulguları ve KBH tanı kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Böbrek hasarı olan bir kişide; 3 ay veya daha uzun süren azotemi, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, anemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, radyolojik incelemelerde bilateral küçülmüş böbrekler ve idrar sediment incelemesinde geniş silenderler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBH'nın akut böbrek hasarından (ABH) ayrımında önem arz eder [1].

GFH böbrek fonksiyonunu değerlendirilmesinde kullanılan en değerli tanısal metottur. Total GFH fonksiyonel olan bütün nefronların filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Tahmini GFH hesaplamak üzere kullanılan serum kreatinin (Kr) tabanlı formüller GFH, 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altındaki değerleri saptamada duyarlıdır. Serum Kr kullanılarak hesaplanan azalmış GFH; gerektiğinde, alternatif filtrasyon belirteçleri (örn: sistatin C) ya da farklı formüller kullanılarak doğrulanabilir [1].

**Tablo 2.1.** Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.

| <b>Aşağıdaki 2 kriterden biri ya da her ikisinin 3 aydan daha uzun süre devam etmesi</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1-Böbrek hasarı bulguları (bir veya daha fazla)</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Albüminüri (AER: albümin ekskresyon hızı <math>\geq 30</math> mg/gün)</li><li>• İdrar sediment anormallikleri</li><li>• Elektrolit ve diğer tübüler bozukluklara bağlı anormallikler</li><li>• Histopatolojik olarak saptanan anormallikler</li><li>• Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler</li><li>• Renal transplantasyon öyküsü</li></ul> |
| <b>2-Azalmış GFH</b>                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• GFH <math>&lt; 60</math> ml/dk/1.73 m<sup>2</sup></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

AER: Albümin Ekskresyon Hızı; GFH, Glomerüler Filtrasyon Hızı.

KBH olan kişi klinik açıdan asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından ciddi üremik semptom ve bulgulara kadar geniş bir yelpaze içinde karşımıza gelebilir. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliğinde terminolojide standardın oluşturulması amacıyla National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından önerilen KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kriterler, bir yandan KBH olan hastaların sınıflandırmasını kolaylaştırırken diğeryandan hem sağlık çalışanları düzeyinde hemde toplumsal düzeyde KBH'nın farkındalığını arttırmayı amaçlamıştır. NKF-KDOQI kılavuzu, böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm hastalık spektrumunu tanımlamak için “Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)” ifadesinin kullanılmasını önermektedir. Bu hastalığın derecesi böbrek fonksiyonu iyi korunmuş gizli böbrek hasarından (evre 1) renal replasman tedavi gerektirecek böbrek yetmezliği düzeyine (evre 5) kadar değişmektedir [1]. KBH'nın GFH'a göre klasik evrelemesi Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Evre 1 ve 2; kanıtlanmış böbrek hasarı yokluğunda tek başına KBH tanımını karşılamaz [1].

**Tablo 2.2.** Kronik böbrek hastalığında evreleme.

| Evre | Tanım                                             | GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1    | Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | ≥90                              |
| 2    | Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı      | 60-89                            |
| 3a   | Hafif-orta azalmış GFH                            | 45-59                            |
| 3b   | Orta-ciddi azalmış GFH                            | 30-44                            |
| 4    | Ciddi azalmış GFH                                 | 15-29                            |
| 5    | Böbrek yetmezliği                                 | <15                              |

GFH: glomeruler filtrasyon hızı Hasta böbrek transplant alıcısı ise evreler 1-5 T, diyaliz hastası ise 5D (HD/PD), albüminüri / proteinüri varsa hastalık evresine ‘p’ son eki eklenir

KBH evrelemesinin; hastalığın ilerlemesi ve oluşabilecek komplikasyonların risk sınıflamasına göre hastalık yönetimine yön verecek nitelikte olması gerekir. Böyle bir evrelendirme; risk sınıfını belirleyerek hastaları izlemeyi, eğitimi planlamayı, uygun tedavi seçimini ve prognozu ön görmeyi mümkün kılar. Bu sisteme göre KBH evrelemesi, KBH'nın nedeni, GFH'nın

evresi (G evresi) ve albüminürinin evresine (A evresi) göre yapılır. NKF-KDOQI kılavuzunda bu sistem kullanılarak evreleme önerilmektedir [1] (Bkz: Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** GFH ve albüminüriye dayanan revize KBH sınıflandırması.

| GFH Kategorisi        | Tanım                  |                      | GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|
| G1                    | Normal veya artmış GFH |                      | ≥90                              |
| G2                    | Hafif azalmış GFH      |                      | 60-89                            |
| G3a                   | Hafif-orta azalmış GFH |                      | 45-59                            |
| G3b                   | Orta-ciddi azalmış GFH |                      | 30-44                            |
| G4                    | Ciddi azalmış GFH      |                      | 15-29                            |
| G5                    | Böbrek yetmezliği      |                      | <15                              |
| Albüminüri Kategorisi | AER (mg/24 saat)       | ACR (mg/mmol)/(mg/g) | Tanım                            |
| A1                    | <30                    | <3 / <30             | Normal- hafif artmış             |
| A2                    | 30-300                 | 3-30 / 30-300        | Orta düzeyde artmış              |
| A3                    | >300                   | >30 / >300           | Ciddi düzeyde artmış**           |

AER: Albümin Atılım Hızı, ACR: Albümin/Kreatinin Oranı

\*\* Nefrotik sendrom dahil

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Türkiye’de KBH prevalansı ve eşlik eden hastalıkların sıklığının araştırıldığı ve 23 ilde toplam 10748 katılımcı ile gerçekleştirilen CREDIT çalışmasının sonuçlarına göre; ülkemizde yetişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır. Evre 3-5 KBH olan bireylerin oranı %5,1 olarak tespit edilmiştir. Buna göre ülkemizde 7.317.315 kişinin kronik böbrek hastası olduğu ve bu hastaların 2.369.059’unun evre 3-5 KBH olduğu tahmin edilmektedir [2]. KBH’da mortalite hızı oldukça yüksektir. Yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden kronik hastalıklar ve önceki hastane yatışlarına göre düzeltme yapıldığında 2009’da KBH olanlarda olmayanlara göre mortalite hızı %56 daha yüksek saptanmıştır. Evre 4-5 KBH olanlarda ise hesaplanan düzeltilmiş mortalite hızı KBH olmayanlardan %76 daha yüksek saptanmıştır [3]. KBH ve SDBH olanlarda kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar en sık mortalite nedenleri arasındadır [3, 4]. Evre 3 KBH olan hastaların çoğu SDBH’na ilerlemeden kardiyovasküler nedenlerle kaybedilir [4]. KBH’da kronik inflamasyon mevcut olup, yüksek morbidite ve

mortalitenin en önemli sebebidir [5]. Mevcut kanıtlar KBH'ı olanlarda artmış oksidatif stres ve inflamasyonun artmış oranda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir [6]. Ayrıca kardiyovasküler komplikasyonlar, enfeksiyonlar ve anormal immün fonksiyonlar arasındaki ilişkide gösterilmiştir [7-10]. KBH'da immün fonksiyonlar ve inflamasyon üzerine olumsuz etkisi olan çok sayıda faktör vardır. Bunlardan bazıları; anemi, kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozuklukları (KBH-MKB), yetersiz beslenme ve diyalizdir [11].

### 2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

KBH'nın oluşumuna, ilerlemesine ve olumsuz sonuçlara neden olan durumlar "duyarlılık faktörleri", "başlatıcı faktörler", "progresyon faktörleri" ve "son dönem faktörleri" olmak üzere 4 ayrı grupta incelenmektedir. Risk faktörlerini tanımlamak; hastaları erken tanımak, SDBY'ne ilerleyişi yavaşlatmak veya durdurmak, KBH'nın beraberinde getirdiği kötü sonuçların azaltılması açısından önem taşımaktadır. KBH risk faktörleri Tablo 2.4'te verilmiştir [1, 12, 13].

**Tablo 2.4.** KBH risk faktörleri.

| Duyarlaştırıcı faktörler  | Başlatıcı faktörler                | Progresyon faktörleri    |
|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Aile hikayesi             | Diyabetes mellitus                 | Kontrolsüz hipertansiyon |
| İleri yaş                 | Hipertansiyon                      | Proteinüri               |
| Böbrek kitlesinde azalma  | Sistemik enfeksiyonlar             | Diyabet                  |
| Düşük sosyoekonomik durum | Otoimmün hastalıklar               | Kötü glisemik kontrol    |
| Düşük doğum ağırlığı      | Üriner sistem enfeksiyonları       | Dislipidemi              |
| İrk                       | Üriner sistem taşları              | Sigara                   |
| Düşük eğitim seviyesi     | İlaçlar                            | Obezite                  |
|                           | Geri dönüşümsüz akut böbrek hasarı |                          |

KBH nedenlerinin dağılımı coğrafya, ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. KBH'ya neden olabilen çok sayıda durum tanımlanmış olup bir kısmı Tablo 2.5'te verilmiştir [14]. DM'nin sıklığının giderek arttığı ve tüm



dünyada KBH nedenlerinin başında geldiği belirtilmektedir. 2012 yılı verilerine göre SDBH olan hastaların yüzde 64'ünde etiyolojik neden diyabet veya hipertansiyondur.

**Tablo 2.5.** KBH nedenleri.

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| Diyabet mellitus                              |
| Hipertansiyon / nefroskleroz                  |
| Vasküler hastalıklar                          |
| Glomerüler hastalıklar (primer veya sekonder) |
| Tübülointertisyel hastalıklar                 |
| Ürolojik hastalıklar                          |
| Kistik böbrek hastalıkları                    |
| Geri dönüşümsüz akut böbrek hasarı            |
| Konjenital hastalıklar                        |

#### **2.1.4. Patogeneze**

Normal bir böbrek, her biri GFH'ya katkıda bulunan yaklaşık 1 milyon nefrondan oluşmaktadır. Böbrek, progresif nefron hasarına rağmen GFH'yı korumaya çalışır. Bunu geriye kalan sağlıklı nefronlarda hiperfiltrasyon ve kompensatuvar hipertrofi ile sağlar. Nefronların bu şekilde adaptasyonu ile solütlerin normal plazma klerensi idame ettirilmiş olur. Üre ve kr gibi maddelerin plazma seviyesinde ölçülebilir yükselmeler GFH'da yaklaşık olarak %50 düşüşün olduğu aşamalarda başlar. GFH'da %50 düşüş kr plazma seviyesinin yaklaşık olarak ikiye katlanmasına neden olur. Örneğin; bazal plazma kr seviyesi 0,6 mg/dl olan erişkin bir hastada, değerin 1,2 mg/dl'ye yükselmesi, erişkin popülasyonda normal referans aralığı içinde olsa da, GFH'da %50 düşüşü yansıtır [15, 16].

Geriye kalan sağlıklı nefronlarda meydana gelen kompensatuvar hipertrofi ve hiperfiltrasyon, total GFH'yı idame ettirme açısından başta faydalı gibi görünse de, ilerleyici böbrek hasarının major bir nedeni olarak düşünülmektedir. Artmış glomerüler damar basıncı, damar hasarı yaratmakta ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) hatta global glomerüloskleroza neden olabilmektedir. Bu hipotez, nefrektomi yapılan 6 sıçandan 5'inin kalan böbreğinde KBH olan insanlarda gözlenen lezyonların aynısının görülmesi ile desteklenmektedir [15, 16].

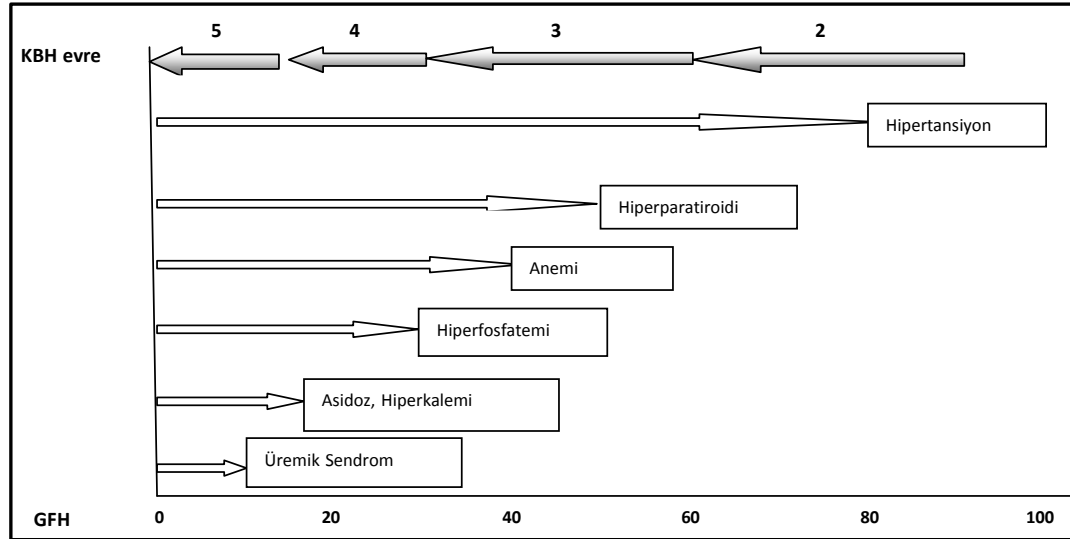
Altta yatan etiyolojik neden ve glomerüler hipertansiyon dışında; sistemik hipertansiyon, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve intravenöz kontrast madde gibi nefrotoksinler, ciddi dehidratasyon ve şok gibi perfüzyonun azaldığı durumlar, proteinüri, hiperlipidemi, kalsiyum fosfat çökmesi ile beraber giden hiperfosfatemi, sigara ve kontrolsüz diyabet ilerleyici böbrek hasarına neden olan faktörlerdir [15].

4082 diyabet hastasının dahil edildiği bir çalışmada, akut böbrek hasarı (ABH) epizotları ve ileri evre KBH gelişim riski arasında güçlü bir ilişki saptamıştır. ABH epizotunun evre 4 KBH için risk faktörü olduğu ve her bir ABH epizodu ile bu riskin ikiye katlandığı gösterilmiştir [17].

Atherosclerosis risk in communities (ARIC) çalışmasından elde edilen veriler; hemostaz ve inflamasyonun KBH gelişimi ve ilerlemesinde öncül yol olduğunu desteklemektedir [18].

### 2.1.5. Komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları

KBH'nın komplikasyonları Şekil 2.1'de gösterildiği gibi rölatif olarak hastalığın evresi ile ilişkilidir [4].



KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

**Şekil 2.1.** Evrelere göre KBH komplikasyonları.

### 2.1.5.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar

KBH hastalarında genel toplumla kıyaslandığında kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalite riski daha yüksektir. Kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite diyaliz tedavisi alan hastalardaki tüm ölümlerin %45'ini oluşturur. Ayrıca KBH büyük bir kısmı diyaliz tedavisine ulaşmadan önce kardiyovasküler hastalık sebebi ile kaybedilmektedirler [3, 4]. Bunun mekanizması tam olarak açık olmamakla beraber, anormal kalsiyum-fosfor homeostazını içeren üremik ortam, artmış oksidatif stres, inflamasyon, artmış vasküler reaktivite, sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve eşlik eden diyabetes mellitus gibi durumlara bağlı olduğu düşünülmektedir [4, 5].

Hipertansiyon (HT), KBH'nın en sık komplikasyonu olup ilerleyici ve tuz kısıtlamasına duyarlıdır. HT'nin kontrolü yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavilerle sağlanabilir. Tuz kısıtlaması (2 gr/gün) kan basıncını kontrol altına almada önemli olup volüm yükünün azaltılmasına da yardımcı olur. Güncel kılavuzlar KBH olanlarda kan basıncı hedefinin 140/80 mmHg'nin altında olması gerektiğini desteklemekle beraber proteinüri varlığında hedefin 125/75 mmHg'nin altında olmasının yararlı olabileceği belirtilmektedir. Daha düşük kan basıncı hedeflerinin özellikle yaşlı popülasyonda tehlikeli olabileceği vurgulanmaktadır [4].

Koroner arter hastalığı (KAH) sebebi ile mortalite riski KBH olanlarda normal popülasyona göre daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) geleneksel değiştirilebilir risk faktörleri (hiperlipidemi, tütün kullanımı, hipertansiyon vb.) KBH olanlarda agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Ayrıca bozulmuş kalsiyum-fosfat homeostazı ve diğer metabolit bozukluklarından kaynaklanan vasküler kalsifikasyon bu hasta grubunda KVH için risk faktörü olabilir [4].

Üremik hastalarda nadir de olsa perikardit, perikardiyal efüzyon ve kronik konstriktif perikardit gelişebilir. Perikardın pariyetal ve viseral membranlarının inflamasyonu sonucu oluşur. Bu durum üreminin derecesi ile korele olup, serum kan üre nitrojen (BUN) seviyesi genellikle 60 mg/dl'nin üstündedir. Lupus ve skleroderma gibi immün hastalıklar dışında altta yatan neden ile ilişki yoktur [4,

19, 20]. Üremik perikardit saptanan hastaların hospitalize edilip diyaliz tedavisi başlanması gereklidir [4].

#### **2.1.5.2. Mineral metabolizması bozuklukları**

KBH'nın mineral kemik metabolizması bozuklukları; kalsiyum ve fosfor metabolizması, parathormon (PTH), aktif vitamin D ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) homeostazındaki bozukluklara işaret eder. Hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipovitaminoz D ve sekonder hiperparatiroidizm tipik bulgular olarak evre 3 KBH'dan itibaren gözlenebilir. Bu bozukluklar, KBH hastalarında artmış vasküler kalsifikasyon ve mortalite ile ilişkilidirler [4]. FGF-23 osteosit/osteoblastlardan salgılanan fosfor homeostazını, VD metabolizmasını düzenleyen 32 kDa ağırlığında bir peptit hormondur. PTH'dan bağımsız olarak fosforun tübüler geri emilimini azaltır. Ayrıca hem  $1\alpha$  hidroksilazı inhibe ederek hem de  $24$  hidroksilaz aktivitesini arttırarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  oluşumunu azaltır [21]. Yaşlanma karşıtı bir protein olan ve miktarı yaş ile beraber azalan klotho proteini FGF-23 sinyal mekanizmasında kofaktör olarak rol oynamaktadır [21, 22]. FGF-23 seviyeleri KBH sürecinde progresif olarak artış gösterir. Artmış klotho ve FGF23 düzeyleri hereditör veya kazanılmış rikets hastalığı ile ilişkili iken FGF-23 ve klotho proteinlerinin azlığı hiperfosfatemi,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  fazlalığı ve kalsinozise sebep olabilir [21]. Klotho geni işlev görmeyen farelerde yaşlanma bulgularının hızlı geliştiği ve ömrün kısa olduğu görülmüştür [23]. SDBY hastalarında artmış FGF-23 düzeylerinin kötü prognozla ilişkisi ortaya konmuştur. Yüksek FGF-23 düzeylerine sahip bireyler ölüm için artmış risk altındadırlar. FGF-23'ün kötü prognoz göstergesi olarak bir belirteç olarak gelecekte kullanılabileceği ve FGF-23 ilişkili tedavilerin geliştirilebileceği belirtilmiş olup, bu alanda daha fazla çalışmanın gerekli olduğu vurgulanmıştır [24]. İlerlemiş KBH'da kemik hastalığı veya renal osteodistrofi yaygındır. KBH'da en yaygın kemik hastalığı; PTH'nın osteoklast stimüle edici etkileri nedeniyle meydana gelen, kemik rezorpsiyonu ve subperiostal lezyonlarla seyreden yüksek döngülü kemik hastalığı osteitis fibrosa sistikadır [4, 16]. Adinamik kemik hastalığı ise düşük döngülü kemik hastalığı olup, iyatrojenik olarak PTH süpresyonu veya spontan olarak düşük PTH üretimi sebebi ile olur [4]. Metabolik kemik hastalığında ilk basamak artmış fosfor

seviyesinin kontrol altına alınmasıdır. Bu düzeye ulaşabilmek için ilk basamak olarak diyetle fosfat kısıtlanmalıdır. Eğer hedefe ulaşılamazsa oral fosfor bağlayıcı ajanlar verilmelidir [4]. Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) rehberine göre; KBH olanlara PTH hedeflenen değerlerin üzerindeyse serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyine bakılmalıdır. Düzey 30 ng/ml'nin altında ise yerine koyma tedavisi başlanmalıdır. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 KBH hastalarında 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin ölçülmesini ve VD eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir. Serum 25(OH)D seviyeleri normale getirildikten sonra hastaya sekonder hiperparatiroidizm tedavisi için aktif vitamin D (kalsitriol) verilmelidir. Aktif VD, hem serum kalsiyum hem de serum fosfor seviyelerini artırır. Bu yüzden her ikisinin seviyesi takip edilmelidir. Kılavuzlar normal veya orta seviyede KBH olanlarda PTH seviyesinin üst limite yakın olmasını, SDBH olanlarda ise üst limitin 2-9 katı arasında olmasını önermektedir [1, 4, 16, 25].

#### **2.1.5.3. Hematolojik komplikasyonlar**

Anemi; evre 3 KBH'da klinik olarak belirginleşmeye başlar. KBH'da gelişen anemi primer olarak eritropoetin üretiminin azalmasına bağlı meydana gelir. Birçok hastada aynı zamanda gastrointestinal demir emiliminin azalmasına bağlı olarak demir eksikliği vardır. KBH'ya bağlı aneminin tedavisinde rekombinant eritropoetin ve darbepoetin kullanılmaktadır. Bu tedaviye yanıtın sağlanabilmesi için demir depoları yeterli olmalıdır. KBH olanlarda; gastrointestinal sistemden demir emilimini ve vücut depolarından demir mobilizasyonunu önleyen hepsidin seviyesi genelde yüksektir. Bu yüzden KBH'da demir depolarını gösteren laboratuvar parametrelerde hedef seviyeler daha yüksek olmalıdır. Eritropoez stimüle edici ajanların hemoglobin (Hgb) seviyesi 9 gr/dl altına düşmedikçe başlanmasının yararı gösterilememiş olup, tedavide hedef Hgb düzeyi 10-11 gr/dl olmalıdır [4, 16].

KBH'da koagulopati esas olarak trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişir ve bunun sonucunda uzamış kanama zamanı gözlenir. Klinik olarak hastalarda peteşiler görülebilir ve cerrahi işlem esnasında hastaların kanama eğilimleri artmıştır. Desmopressin sıklıkla hastanın cerrahiye hazırlandığı

dönemlerde kullanılan etkin bir tedavidir. Diyaliz de kanama zamanını iyileştirir [4].

#### **2.1.5.4. Hiperkalemi**

Potasyum dengesi KBH'da genelde evre 4-5'e kadar bozulmaz. Bununla beraber özellikle DM hastalarında eşlik eden tip 4 renal tübüler asidoz (RTA), yüksek potasyum içeren diyet, potasyum sekresyonunu azaltan ilaç kullanımı veya hücrel potasyum alımını bloke eden ilaç kullanımı gibi durumlarda daha erken evrelerde hiperkalemi riski vardır [4, 16].

#### **2.1.5.5. Asit-baz bozuklukları**

Diyetle alınan proteinlerin metabolizması sonucu oluşan asidin atılımını hasarlı böbrekler gerçekleştiremez. Metabolik asidoz esas olarak böbrek kitlesinin kaybına bağlı olup distal tübüler defektler asidozun derinleşmesine neden olur. Hidrojen iyonları kemikte kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat depolarınca tamponlanır. Bu da metabolik kemik hastalığına ayrıca çocuklarda büyüme geriliğine sebep olur. Kronik asidoz kaslarda protein metabolizmasını artırır [4].

#### **2.1.5.6. Nörolojik komplikasyonlar**

Üremik toksin birikimi ile ortaya çıkan üremik ensefalopati GFH 5-15 ml/dk'nın altına düşünceye kadar gelişmez. Semptomlar; konsantrasyonda zorlanma ile başlar letarji, konfüzyon ve komaya ilerler. Semptom ve bulgular diyaliz ile düzelir. İleri evre KBH'da gözlenebilen diğer nörolojik bozukluklar; periferik nöropati, erektil disfonksiyon, otonom disfonksiyon ve huzursuz bacak sendromu olup bu komplikasyonlar diyaliz tedavisi ile düzelmeyebilir [4].

#### **2.1.5.7. Endokrin komplikasyonlar**

İleri evre KBH olanlarda insülin renal eliminasyonu azaldığından diyabetik hastalarda hipoglisemi riski vardır. Bu hastalarda oral hipoglisemik ajanlar ve insülin dozları azaltılmalıdır. KBH olanlarda libido azalması ve impotans sıktır. Erkeklerde testosteron seviyeleri azalmıştır. Kadınlar ise sıklıkla anovulatuvardır. Kır değeri 1,4 mg/dl'nin üzerinde olanlarda gebelik ile birlikte

KBH hızlı progrese olabilir. SDBH olanlarda yüksek oranda infertilite gözlenmesine rağmen gebelik meydana gelebilir. Bu durumda fetal mortalite yaklaşık %50 civarındadır, yaşayan bebekler ise sıklıkla prematürdür [4, 16].

#### **2.1.5.8. Son dönem böbrek hastalığının tedavisi**

KBH sebebi ile takipli bir hastada GFH 5-15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde (üremik semptomlarla birlikte veya üremik semptom olmadan) hayatı devam ettirebilmek için renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon) başlanmalıdır. Bazı çalışmalarda üremik semptomları olmayan iyi seçilmiş vakalarda GFH 7 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'ye yaklaşıncaya kadar diyaliz tedavisine başlamak için beklenebileceği belirtilmiştir. GFH 10-15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> civarında iken üremik semptom, diürece yanıtı olmayan volüm yükü ve/veya refrakter hiperkalemi varlığında diyaliz tedavisine başlanmalıdır [4, 16].

### **2.2. D Vitamini**

#### **2.2.1. Tanımı ve genel özellikleri**

VD; A, E, K, vitaminleri gibi yağda eriyen bir vitamindir. Yeryüzünde 750 milyon yıldan beri okyanuslarda mevcut en erken fitoplankton ve diatom yaşam formları VD'yi kullanmışlardır [26, 27]. VD, güneş ışınlarının etkisi ile insan vücudunda üretildiği gibi dışarıdan bazı gıdalarla hazır olarak alınabilir. İskelet sisteminin gelişimi, büyüme ve korunmasında doğumdan ölüme kadar kritik role sahiptir [26]. VD; dolaşıma katılan, otokrin, parakrin, endokrin etkileri olan feedback mekanizması ile kontrol edilen bir hormondur [28].

VD yetersizliği durumunda çocuklarda ve adolesanlarda görülen raşitizmin 17. yy'da ciddi bir sorun haline geldiği ve bu durumun 19. yy'a kadar sürdüğü düşünülmektedir. Endüstrinin, şehirleşmenin ileri olduğu ülkelerde çocukların büyük bir kısmının bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir. VD, 20. yy'ın ilk çeyreğinde vitamin olarak adlandırılmış ve insanda eksikliğinin endüstrileşme ile beraber ortaya çıktığı belirtilmiştir. VD'nin keşfi ve ciddi bir sorun olan raşitizmin önüne geçilmesi tıp dünyasının attığı en önemli adımlardan birisidir [29, 30].

1970’li yılların sonlarında, VD’nin yalnızca kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak gelişmelerle beraber vitamin D reseptörünün (VDR) birçok dokuda saptanması ile (pankreas, meme, bağırsak, akciğer, gonadlar, T ve B lenfositler, mide, deri, beyin, kalp) VD’nin kalsiyum ve fosfor metabolizması dışında organizmada birçok işlevi olduğu anlaşılmıştır [31].

### **2.2.2. Vitamin D oluşumuna etki eden faktörler**

VD, insan derisinde güneş ışığı altında sentezlenebileceği gibi dışarıdan hazır olarak da alınabilir. VD deride ultraviyole (UV) ışını altında 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) iki aşamalı non-enzimatik süreçte sentezlenir [28]. Deriye ulaşan UV miktarını ve 7-DHC miktarını etkileyen faktörler VD oluşumunu da etkiler [28, 31]. Bunlar; güneşe maruziyet süresi, yaşanan bölgenin enlemi, deri pigmentasyon durumu, vücut kitle indeksi, güneş koruyucu krem kullanıp kullanmama durumu gibi faktörlerdir [28, 31].

#### ***Enlem***

Ülkemiz 36-42 derece kuzey enlemleri arasında bol güneş alan bir alanda yer alır ve yılın 8 ayı boyunca VD oluşumu açısından yeterli düzeyde güneş ışını almaktadır [32]. Yapılan çalışmalarda serum VD düzeyinin mevsimsel değişim gösterdiği, ilkbahar ve kış aylarında daha düşük olduğu gösterilmiştir [33, 34]. Zenit açısı güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açıdır. Zenit açısının büyümesi UV fotonlarının yeryüzüne ulaşması için daha uzun yol kat etmeleri gereğini doğurur ki bu durum 35 dereceden daha büyük enlemlerde kasım- mart arası dönemde deride VD sentezinin azlığını açıklar [35].

#### ***Güneşlenme saati ve süresi***

Yapılan çalışmalarda, eller ve yüzün haftada en az 2 saat veya günde en az 20 dakika direk güneş ışığı alması gerektiği belirtilmiştir. VD sentezi için derideki sınır değer  $\text{cm}^2$  başına 18 - 20 mJ (UVB) olarak belirlenmiştir. VD sentezinin ideal olması için en uygun güneşe maruziyet, saat 11.00 ile 15.00 arasındadır. Pencere camı



320 nm'den düşük ışınları geçirmediği için cam arkasından güneşlenmenin VD sentezinde etkisiz olduğu belirtilmiştir [31].

### ***Melanin***

Melanin, 290 - 310 nm dalga boyunda UVB ışınlarını absorbe eder. Başka bir deyişle derideki ultraviyole ışınların emilimini azaltarak VD oluşumunu %99 oranında azaltabileceği belirtilmiştir. Koyu tenli kişilerin derilerinin daha fazla miktarda melanin ihtiva etmesinden dolayı VD sentezi için açık tenlilerden daha fazla güneş ışınlarına maruz kalması gerekir. Çünkü melanin ve 7-DHC güneş ışını için yarış halindedir. Koyu tenli bir kişinin yeterli VD oluşumu için açık tenli birine oranla 3 - 6 kat daha fazla güneşe maruz kalması gereklidir [23, 28, 31]. Beyaz ırktan olanların bütün vücudunun minimal eritem dozunun 1,5 katına maruz kalması durumunda maruziyetten 24-48 saat sonra serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri 60 katı artarken, aynı dozda maruziyet siyah ırktan olanlarda serum 25(OH)D<sub>3</sub> üzerine etkisizdir [27].

### ***Güneş koruyucu kremlerin etkisi***

Güneş koruyucu kremlerin, D vitamini sentezi ile aralarında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Güneş koruyucu kremler, güneş ışınlarının etkisini belirgin derecede azaltır. Örneğin, koruyucu krem eğer 8 faktör değerinde ise VD üretimini %92.5, 15 faktör değerinde ise %99 oranında azalttığı belirtilmiştir [26].

### ***Beden kitle indeksi***

Beden kitle indeksi ile 25(OH)D<sub>3</sub> arasında negatif korelasyon vardır. VD yağda eriyen bir vitamin olup, artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolanan oranı da artar. Böylelikle dolaşımdaki miktarı azalır. Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında deride VD oluşumu arttığı gibi vücuttaki VD inaktif metabolitlere dönüştürülür. Bu durum neden fazla güneşlenmenin VD toksisitesine yol açmadığını açıklar [31].

### 2.2.3. Vitamin D oluşumu

D vitamini yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur. Ya diyet ile alınır ya da epidermiste bulunan 7-DHC'den non-enzimatik yolla sentezlenir [26]. Solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınları atmosferden geçerek derinin epidermisteki stratum spinosum (malphigi) ve stratum bazalis tabakalarına ulaşır. 7-DHC'nin B halkası non-enzimatik yolla kırılır ve pre-D<sub>3</sub> 30 dakika gibi kısa bir sürede oluşur. Oluşan pre-D<sub>3</sub> non-enzimatik olarak termal izomerasyona uğrar ve VD<sub>3</sub> oluşur [26, 27, 36]. Bu reaksiyon oldukça yavaş, ısıya duyarlı olup organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır [36]. Bu termal izomerasyon reaksiyonu derinin dermoepidermal bileşkesinde gerçekleşir. Bu bölgede ısı sabit olup deri yüzey sıcaklığından bu olay etkilenmez [26]. Solar radyasyona sürekli olarak maruz kalındığında (uzun süre güneşlenme halinde olduğu gibi), pre-D<sub>3</sub> devamlı artmaz ve hemen biyolojik olarak etkisiz olan lumisterol ve takisterole dönüşür. Serum VD<sub>3</sub> düzeyleri, güneşe maruziyetin 1-2 gün sonrasında artsa da, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri tedricen artar ve ancak 7-14 gün sonra %50 artış gösterir. Bu mekanizmalar, uzun süreli UV maruziyeti sonrası VD intoksikasyonunu önler [26, 31].

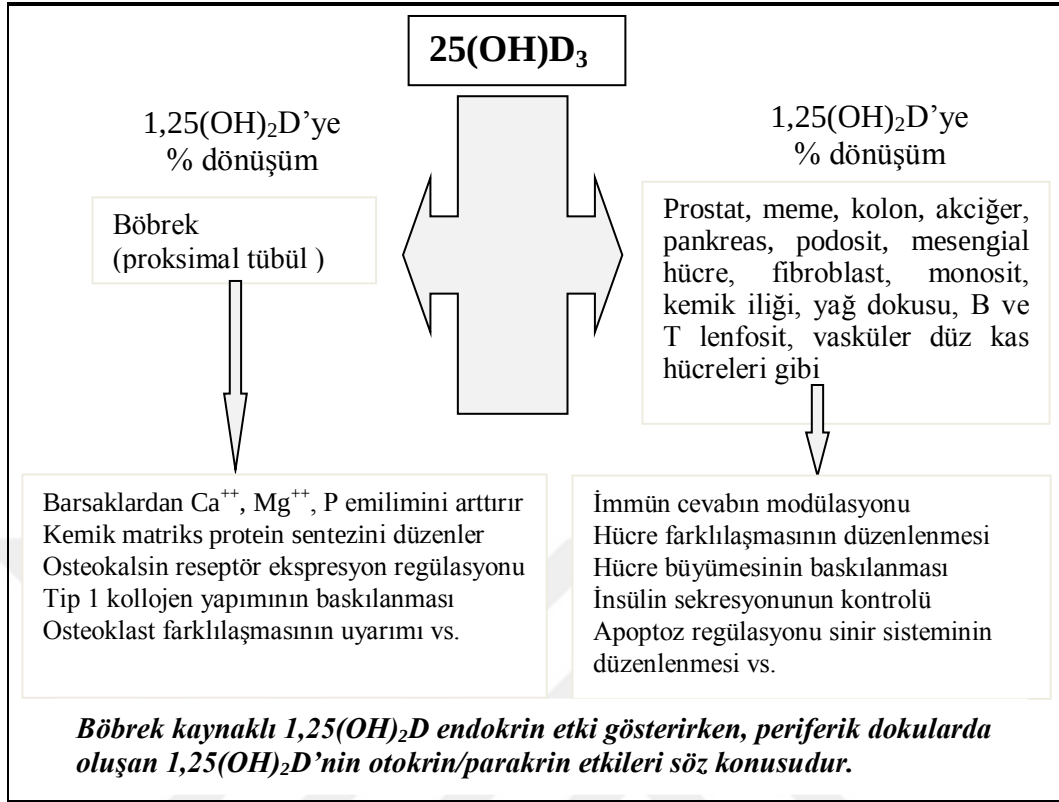
VD, epidermiste pre-vitamin olarak sentez edildikten sonra, dermoepidermal bileşkeden dolaşıma katılır. Aynı şekilde diyet ile alınan VD'de gastrointestinal sistemden emilip dolaşıma katılır. Dolaşımda VD bağlayıcı protein (VDBP) olan  $\alpha$ -1 globuline ve albümine bağlanarak karaciğere taşınır. VDBP, VD'nin tüm formlarını bağlar. VD %97-99 oranında VDBP'ye bağlı taşınır. Deriden gelen VD<sub>3</sub> ve gastrointestinal sistemden emilen VD<sub>2</sub> biyolojik olarak inaktif olup, dolaşıma geçtiklerinde ilk olarak karaciğer parankiminde yüksek kapasiteli sitokrom P450 enzimlerinde 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4) vasıtası ile 25 hidroksivitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>)'e dönüşür [26, 27, 30]. CYP2R1'in substrat olarak en fazla VD'ye afinitesi vardır [26]. CYP27A1, VD<sub>2</sub>'yi 25-hidroksilasyon için substrat olarak kullanmazken CYP2R1 hem VD<sub>2</sub> hem de VD<sub>3</sub>'ü substrat olarak kullanır [37, 38]. Karaciğerde gerçekleşen bu reaksiyonun neticesinde oluşan 25(OH)D<sub>3</sub> (kalsidiol) kana salınır. Serumda yarı ömrü 12-19 gündür. 25(OH)D<sub>3</sub> VD'nin serumda en iyi göstergesidir ve organizmada VD durumunu değerlendirmek üzere ölçülür [26, 28]. Kana salınan kalsidiol yeniden VDBP'ye bağlanarak böbreğe gelir. Böbrekte proksimal tübül

hücrelerinde 1- $\alpha$  hidroksilaz (CYP27B1) enzimi aracılığı ile 1. pozisyonda tekrar hidroksillenerek 1,25-dihidroksikolekalsiferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) veya 1,25-dihidroksiergokalsiferol'e ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ ) dönüşür [26, 27, 28, 35]. 1,25 ( $\text{OH})_2\text{D}$ 'nin (kalsitriol) sadece böbrekte üretilmediğini, yani böbrek dışı birçok dokuda 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi ve vitamin D reseptörü (VDR) olduğu (Şekil 2.2.) ayrıca bu dokulardaki 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi düzenlenmesinin renal 1- $\alpha$  hidroksilaz düzenlemesinden farklı olduğu gösterilmiştir [39]. Bu dokulara örnek olarak; derideki epitelial hücreler, prostat, meme, akciğer, barsak, endokrin bezler (paratiroid bezi, tiroid bezi, pankreas adacık hücreleri), over, testis plasenta, immün sistem hücreleri (makrofajlar, dentritik hücreler, T ve B lenfositler), kondrositler, osteoblastlar ve bu hücrelerden gelişen tümoral doku hücreleri verilebilir [26, 27, 28]. Bu dokulardaki 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesinin dolaşımdaki aktif VD seviyesine belirli durumlar dışında (örn: gebelik, sarkoidoz, tüberküloz...) katkıda bulunmadığı bildirilmiştir. Bu dokularda VD intakrin ve parakrin etki ile işlev görür.

VD'yi inaktif metabolitlere dönüştüren enzim 24-hidroksilaz (CYP24A1) olup aktivitesi ortamdaki kalsitriol konsantrasyonu ile kontrol edilmektedir. Kalsitriol, 24-hidroksilaz aktivitesini uyararak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin 24. pozisyonda hidroksillenmesinde ve nispeten inaktif metaboliti olan kalsitroik aside [ $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ ] dönüşerek safra ile atılmasında rol alır.  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  kalsitroik aside göre daha polar olup renal yolla atılır [27, 40, 41]. Şekil 2.3'de VD oluşumu özetlenmiştir.

#### **2.2.4. Vitamin D metabolizmasının kontrolü**

Derideki VD oluşumu güneş ışınlarının denetimi altındadır. Solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda (uzun süreli güneşlenme durumunda) pre- $\text{D}_3$  devamlı artmaz ve hemen biyolojik olarak etkisiz olan lumisterol ve takisterol gibi birtakım inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşür [26]. Deride sentezlenen  $\text{VD}_3$  fazlası yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Bu durum gereksiz D vitamini sentezini önleyerek canlıyı D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır [26, 42].



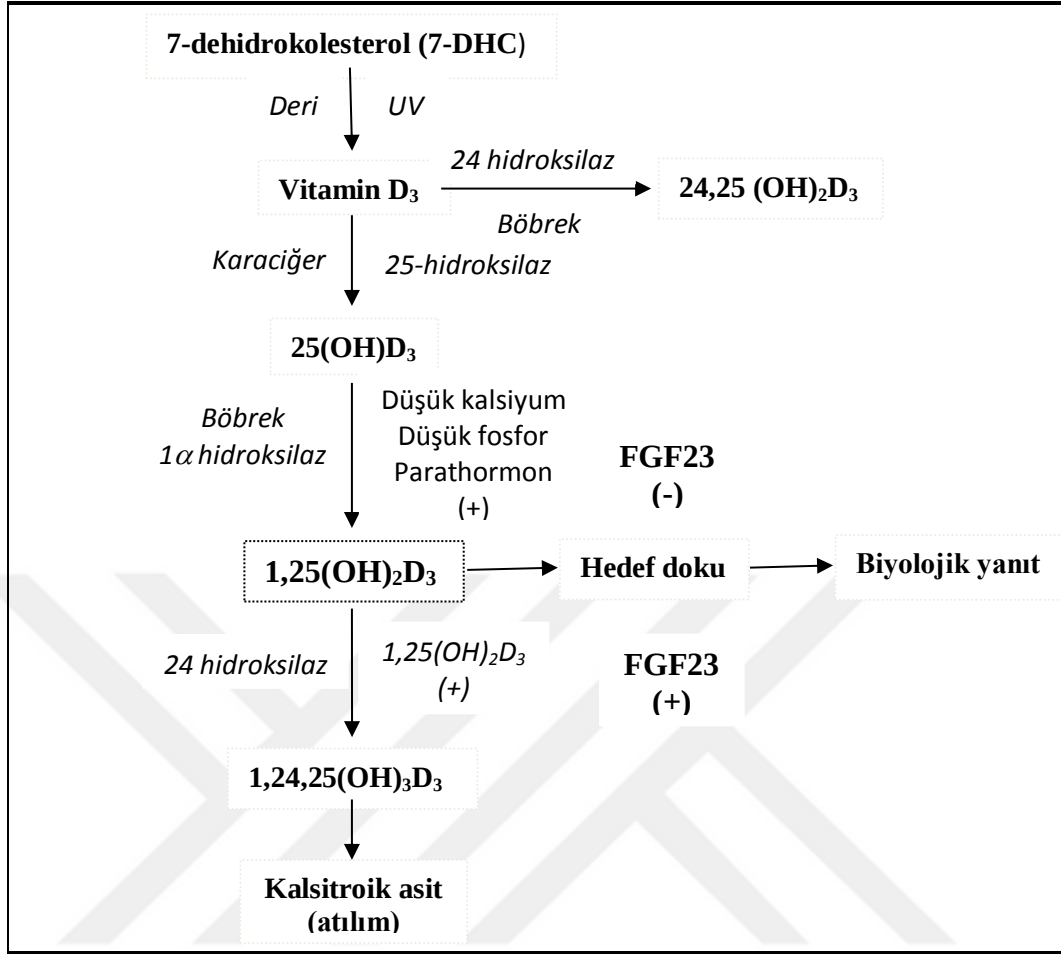
**Şekil 2.2.** 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi ve vitamin D reseptörü (VDR) dağılımı.

Serum aktif D vitamini düzeyleri sağlıklı erişkinlerde dar limitler içerisinde değişmektedir. Hatta VD intoksikasyonu durumlarında bile normal düzeylerde olabilmektedir. Bu durumun bazı çalışmalarda bazı 25-hidroksilazların düzenlenme mekanizmaları ile ilgili olduğu belirtilmiş olsa da, 25-hidroksilasyon düzenlenme noktasında göz önünde tutulacak temel nokta değildir [27]. Memelilerde 25-hidroksilasyonun güçlü bir regülasyonu yoktur [26]. 25-hidroksilazdan farklı olarak 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi 3 ayrı hormonun sıkı kontrolü altındadır. Bunlar parathormon (PTH), fibroblast growth faktör 23 (FGF23) ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin kendisidir. PTH, 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini uyarırken FGF23 ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D aktiviteyi baskılar. Hiperkalsemi PTH sentezini baskılayarak, hiperfosfatemi ise FGF23 sentezini uyararak 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini dolaylı olarak baskılar. Bu iyonların düzenlemede direkt etkisi de vardır [27].

Diyette düşük kalsiyum ve fosfor alımı 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini artırır [43]. Hipokalsemi varlığında artan PTH seviyesi 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesinin birincil uyaranıdır [44-46]. PTH 1 $\alpha$  hidroksilaz transkripsiyonunu uyarır. Çalışmalar nükleer reseptör 4A2'nin (NR4A2) PTH tarafından 1 $\alpha$  hidroksilaz transkripsiyonunun başlatılmasında anahtar rolü olduğunu göstermiştir [47]. Tersine 1,25(OH)<sub>2</sub>D PTH üretimini transkripsiyon aşamasında baskılar [48]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D aynı zamanda 1 $\alpha$  hidroksilaz geninin de negatif düzenleyicisidir [49, 50].

Kalsiyum, fosfor, PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin yanı sıra FGF23'de vitamin D metabolizmasının fizyolojik düzenleyicisidir. Parakrin etki gösteren klasik FGF'lerin aksine FGF23, endokrin etki ile fonksiyon görür [51, 52]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kemikte FGF23 üretimini uyarır. Yapılan hayvan deneylerinde, farelere verilen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> henüz hiperfosfatemi gelişmeden FGF23 üretimini arttırmış ki, bu da 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin serum fosfat düzeyi değişikliklerinden bağımsız bir yolla FGF ekspresyonunu uyardığını gösterir [53]. Artan FGF23 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini baskılar 24-hidroksilaz aktivitesini uyarır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün azalması ile FGF23 üretimi üzerindeki uyarıcı etki azalır ve FGF23 düzeyi de azalır [41].

Kalsiyum düzeyinin normal olduğu durumlara kalsitoninin 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimini uyardığı bildirilmiştir [54-56]. Bazı çalışmalarda kalsitoninin renal 1 $\alpha$  hidroksilaz ekspresyonu üzerine direkt etkisi gösterilmiştir [57]. Prolaktinin 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimi üzerine uyarıcı etkisi vardır. Hipofizer prolaktin üretimini baskılayan bromokriptinin serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyesini azalttığı ve prolaktinin 1 $\alpha$  hidroksilaz transkripsiyonu üzerine direkt etkisi olduğu gösterilmiştir [58, 59].



FGF23: Fibroblast büyüme faktörü 23

Şekil 2.3. Vitamin D oluşumu (özet).

### ***Böbrek dışı dokularda aktif D vitamini sentezinin kontrolü***

1α hidroksilaz enzimi aracılığı ile aktif D vitamini sentezinin sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1α hidroksilaz enzimine ait gen ve VDR geni renal hücreler dışında, deri, plasenta, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, B ve T lenfositler, damar düz kas hücreleri, hipofiz, over, mide, pankreas β hücreleri, timus, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir [26, 27, 28]. Aktif D vitamininin bulunduğu dokularda daha çok intrakrin veya parakrin olarak işlev gördüğü bildirilmektedir. Bu hücrelerde aktif D vitamini yapımı birincil olarak substrat bağımlıdır. Bu dokularda PTH ve FGF23'e ait reseptörler bulunmadığından aktif D vitamini yapımı ve denetiminde görev almazlar. Makrofajlarda 1α hidroksilaz aktivitesi hiperkalsemi ve artmış kalsitriol düzeyi ile baskılanmaz. Bu hücrelerde 1α hidroksilaz aktivitesi IFNγ ve LPS gibi immün

uyarıcılarla artar [60, 61]. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  keratinositlerde 1,25(OH) $_2$ D $_3$  üretimini arttırır. Keratinositler de fonksiyonel 24-hidroksilaz enzim aktivitesi mevcut olup, aktif 1,25(OH) $_2$ D $_3$  tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur [62, 63].

### 2.2.5. Vitamin D etki mekanizması

Kalsitriol hedef dokuda etkilerini genomik ya da nongenomik yollarla gerçekleştirir. Genomik yanıtlar VD nükleer reseptör (VDR) aracılığı ile gerçekleşirken, nongenomik etkilere voltaj bağımlı Ca $^{++}$  kanalları aracılık eder. Uygun sinyal iletim yollarının aktivasyonu ile biyolojik yanıtlar başlatılır [26]. Genomik etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi hücre içi reseptörüne (VDR) bağlanarak gen transkripsiyonunu aktive eder ki bu etki saatler veya günler içinde gerçekleşir. Nongenomik etki ise hücre membranı üzerinde bulunan reseptör üzerinden dakikalar içinde gerçekleşir. Bu etki membran üzerindeki reseptörlerin bazı iyonların (Ca, Cl) transmembran geçişini değiştirmesi, hücre içi bazı sinyal yollarının aktif kılınması ile gerçekleşir. Böylece VD'nin birtakım biyolojik etkileri gerçekleşir [26, 27]. Kalsitriol tarafından regüle edildiği anlaşılan genlerin sayısı giderek artmaktadır. Kalsiyum ve kemik ile ilişkili genlerin yanı sıra, hücre siklusu hematopoetik ve immün sistem ile ilişkili birçok genin regülasyonunda kalsitriolün rolü vardır. Kalsitriolün direk veya indirek olarak 200 den fazla geni regüle ettiği belirtilmektedir [26, 28, 64].

1,25(OH) $_2$ D'nin tüm genomik etkileri VDR üzerinden gerçekleşir. VDR steroid hormon nükleer reseptör ailesinin üyesi olup bir transkripsiyon faktörüdür [65, 66]. VDR üç bölgeden oluşur; N-terminal DNA'ya bağlanan kısım olup iki adet çinko atomu ihtiva eder, 12 sarmaldan oluşan C-terminal ligand (1,25(OH) $_2$ D) bağlayan bölgedir 3. bölge ise iki bölgeyi bir arada tutan menteşe bölgesidir. Ligand bağlayan bölgede terminal sarmal VDR'nin heterodimer partnerine (RXR) bağlanabilmesi için ara yüz oluşturur [27, 65, 66]. VDR'nin 1,25(OH) $_2$ D'yi bağlaması ile heterodimer partneri olan Retinoid X reseptör ile sıkı bağlantı tetiklenmiş olur ve 1,25(OH) $_2$ D-VDR-RXR kompleksi oluşur. Bu kompleks de hedef genin promoter bölgesinde bulunan Vitamin D cevap elementine (VDRE) bağlanır [65, 66]. Bu bağlanma ile genomik etkisinin

başlayabilmesi için gerekli olan düzenleyici komplekslerde (hücre ve gen için spesifik moleküllerdir) sürece dahil olur ve transkripsiyon başlar [27, 65]. Sonuç olarak; 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur. Böylece, VDR gen ekspresyonu marifeti ile Ca<sup>++</sup> bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünlerinin düzenlenmesi yapılır ve VD'nin genomik etkisi gerçekleşir. VDR geninde bazı değişiklikler protein sekansında birtakım farklılıklara neden olur ve Ca<sup>++</sup> metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Genomik ve non-genomik etkilerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu belirtilmektedir [62, 67].

#### 2.2.6. Vitamin D düzeyi

VD serum düzeyini saptamak üzere biyokimyasal olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini ve 25(OH)D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. 25(OH)D'nin serumda yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup, organizmanın VD havuzu ile ilişkili en doğru bilgiyi veren parametredir.

Serum 25(OH)D<sub>3</sub> ölçümü ile endojen üretilen ve diyetle alınan VD ayırt edilememektedir [68]. VD'nin biyolojik olarak aktif hali 1,25(OH)<sub>2</sub>D olup, yarılanma ömrü 3-6 saattir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> metabolizması sıkı endokrin kontrol altında iken 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyini kontrol eden sıkı bir mekanizma yoktur [26, 27, 68]. Yarılanma ömrü ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)D<sub>3</sub> vitaminine göre 1000 kat daha düşük olduğu için organizmada VD havuzunun tayini için 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ölçmek ideal değildir. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 25(OH)D vitamini düzeyleri düşük olmasına rağmen normal sınırlarda olabilir veya oluşumu hiperparatiroidi sebebiyle artmış olabilir [34, 69, 70].

Dolaşan VD'nin [hem 25(OH)D, hem de 25(OH)<sub>2</sub>D] büyük bir kısmı proteine bağlıdır. VD dolaşımında %80-90 VDBP'ye %10-20 albümine bağlanır. Çok küçük bir kısım ise [25(OH)D<sub>3</sub>'ün %0,02-0,05'i 25(OH)<sub>2</sub>D'nin ise %0,2-0,6'sı] serumda serbest dolaşır. Proteine bağlı kısım hedef hücreye endositoz ile alınabilmekte ve bağlı olduğu proteinin proteolitik degradasyonundan sonra serbest kalıp işlev görebilmektedir. Ayrıca karaciğer hastalıkları gibi DBP



düzeyini azaltan durumlarda bile serbest fraksiyon korunabilmektedir. Bu da serbest VD düzeyi tayininin faydasız olduğu sonucunu doğurmaktadır [71].

VD, PTH ve  $Ca^{++}$  arasındaki göz önüne alınınca VD yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)D düzeyi (eşik değer) olarak kabul edilmektedir [68]. Serum 25(OH)D ve parathormon seviyesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin 50 nmol/ L (20 ng/ml) olması ile PTH da yeterli baskılanma olduğu ve bu düzeyin 75 nmol/L(30 ng/ml) olmasının ek yarar sağlamadığı gösterilmiştir (1 nmol/L= 1 ng/ml x2.496) [72]. Serum VD normal düzeyi, eksiklik ve yetersizlik tanımlamalarında farklı görüşler vardır [68, 72, 73]. K-DOQI rehberine göre dolaşımdaki 25(OH)D düzeyini 5 ng/ml'den düşük ise ciddi VD eksikliği, 5-15 ng/ml arasında ise hafif VD eksikliği, 15-29 ng/ml arasında ise VD yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal VD düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise VD intoksikasyonu olarak değerlendirilmektedir [68]. 25(OH)D düzeyleri 30 ng/ml'nin altında ise VD yerine koyma tedavisi başlanması önerilmektedir [68, 74].

### **2.2.7. Vitamin D'nin organizmada rolü**

VD'nin organizmada etkilerini, hastalıklar ile ilişkisini inceleyen çok sayıda araştırma mevcut olup, bu konuda literatür oldukça geniştir.

#### ***İskelet sistemi***

Yeterli serum VD düzeyinin rikets ve osteomalaziyi önlemek için gerekli olduğu bilinmektedir. Bunun yanında VD'nin osteoporoz ve kırıkları önlemedeki rolü tartışma konusudur [75]. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir meta analizde VD replasmanı ile kırıkları önleme arasında pozitif doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir [76]. VD'nin iskelet sistemi üzerindeki olumlu etkilerini yalnızca 1,25(OH)<sub>2</sub>D aracılığıyla intestinal emilimi arttırarak yeterli kalsiyum ve fosfor sağlaması veya kırıkta ve kemik hücreleri üzerine direk etki ile normal kemik gelişimi ve döngüsünü düzenlemesi ile gösterdiği kesinleşmiş değildir. Fonksiyonel VDR ve CYP27B1 enzimi olmayan fare ve insanlarda rikets gelişir ancak rikets gelişimi yüksek kalsiyum ve laktoz içeren diyet veya kalsiyum ve fosfat infuzyonu ile önlenabilir. Dahası VDR'si olmayan farelerde, sadece barsakta VDR ekspresyonunun rikets gelişimini önlediği gösterilmiştir [77].

Bunun yanında daha uzun süreli araştırmalarda tek başına CYB27B1 veya CYP27B1 ile beraber VDR ekspresyonu olmayan farelerde yeterli PTH, kalsiyum ve fosfat sağlanmasına rağmen osteopeni ve osteoblast fonksiyonlarında bozukluk geliştiği gösterilmiştir [78]. VD direkt ve indirekt yolla kemik gelişimi ve döngüsünü etkiler. Gelişimi devam eden iskelette rikets, yaşılanan iskelette ise osteoporoz ve kırıkları önlemede klinik öneme sahiptir [28].

### ***Paratiroid bezi***

Dolaşan 25(OH)D ve PTH düzeyi arasındaki ters ilişki birçok araştırmada gösterilmiş olup, toplumda değişkenliğin derecesi oldukça yüksektir. Yine de PTH düzeyi VD yeterliliğini gösteren bir belirteç olarak kabul edilebilir. Yeterli serum VD düzeyinin sağlanması, paratiroid bez hiperplazisi ve artmış PTH sekresyonu riskini dolayısı ile artmış sekresyonun iskelet sistemi üzerine olumsuz etkisini azaltır. Paratiroid bezinde hem VDR hem de CYP27B1 eksprese olur. Paratiroid bezinde CYP27B1 varlığı, bezde 1,25(OH)<sub>2</sub>D oluşumuna dolayısı ile dolaşan 25(OH)D'nin bezde etki gösterebilmesine olanak tanır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D paratiroid bezinde kalsiyum-sensing reseptörleri de etkiyerek kalsiyuma duyarlılığı artırır [28]. KBH'da paratiroid bezinin kalsiyum ve VD'ye duyarlılığı azalır ve bu durum sekonder hiperparatiroidiye sebep olur. KBH'da sekonder hiperparatiroidi tedavisinde PTH seviyesini kontrol altına alabilmek için aktif VD analogları kullanılır [28]. Aktif VD analoglarının kullanımının KBH olanlarda mortaliteye olumlu etkisi gözlemsel çalışmalarıyla ortaya konmuştur [79].

### ***Deri***

Aktif VD analogu kalsipotriol ve maksakalsitol hiperproliferatif deri hastalığının (psöriazis) tedavisinde kullanılabilmektedir. Psöriazis anormal immünolojik komponentin rol aldığı hiperproliferasyon ve anormal farklılaşma ile giden hastalıktır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve analoglarının başarı ile kullanımı; proliferasyonu önleyici, farklılaşmayı uyarıcı ve immün aktiviteyi baskılayıcı özellikleri ile ilişkilidir [80]. Melanom dışı deri kanserlerinde de keratinositlerin artmış proliferasyonu ve azalmış farklılaşması söz konusudur. Keratinositlerinde VDR eksprese etmeyen farelerin UVB ve kimyasal maruziyeti ile deri kanseri

gelişimine eğilimi olduğu gösterilmiştir ayrıca topikal uygulanan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin fotoprotektif olduğu düşünülmektedir [81, 82].

### ***Obezite, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom***

Hemen hemen yapılmış tüm insan çalışmalarında obezitenin düşük VD konsantrasyonu ile ilişkisi saptanmıştır [83]. Ayrıca çok sayıda kesitsel çalışma ve prospektif kohortta tip 2 DM ve metabolik sendromun parçası olarak tanımlanan durumların düşük VD düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Örneğin 21 prospektif çalışmayı içeren bir meta analizde serum VD düzeyi ve tip 2 DM gelişme riski arasında ters ilişki saptanmıştır [84]. Pankreas  $\beta$  hücrelerinin VDR eksprese ettiği ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin insülin salınımını kolaylaştırdığı ayrıca VD yetersizliğinin insülin direnci ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [85, 86].

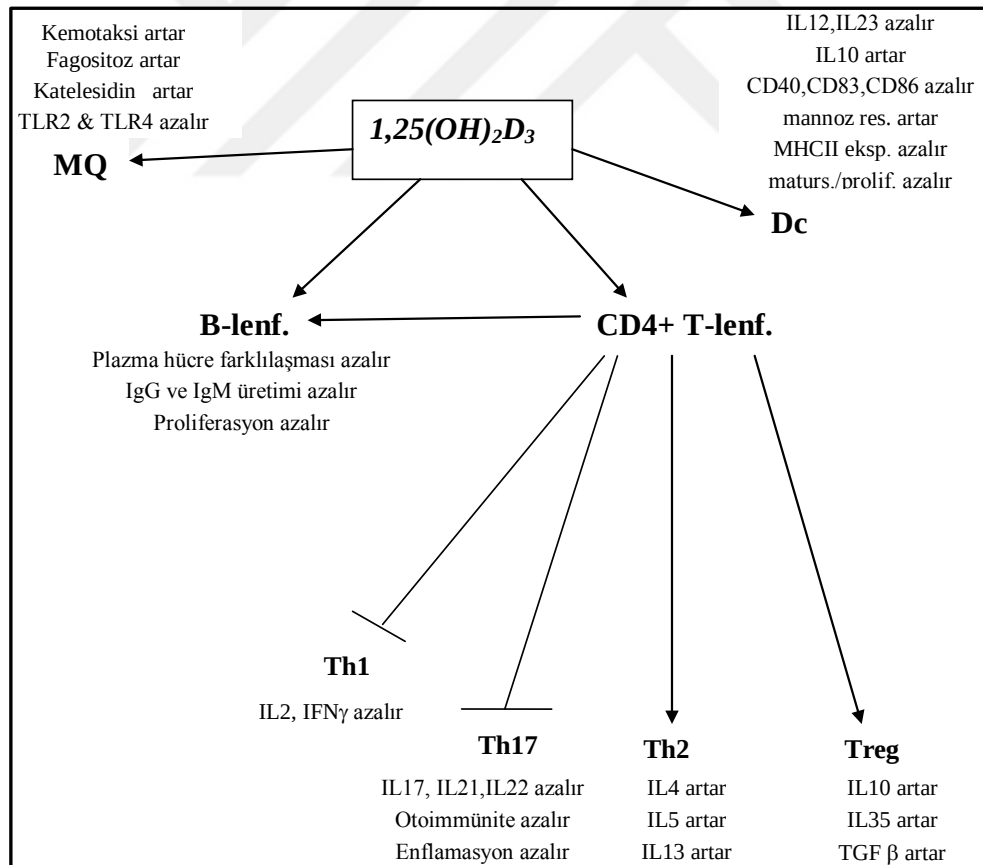
### ***Kardiyovasküler sistem***

VDR ve CYP27B1 kalpte hem miyositlerde hem de fibroblastlarda bulunmaktadır [87]. Ayrıca  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ve analoglarının kardiyak hipertrofi belirteçlerini baskıladığı ve kalpte VDR ekspresyonunun yok edilmesinin hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir [88, 89]. VDR ve CYP27B1 ekspresyonu olmayan farelerde hipertansiyon ve artmış renin üretimi dolayısı ile artmış anjiyotensin II düzeyleri gösterilmiştir. Bunun yanında artmış renin-anjiyotensinin VDR ekspresyonu olmayan farelerde aterosklerozun hızlanmasına neden olabileceği belirtilmektedir [90, 91]. Gözlemsel çalışmalarla normotansif ve hipertansif bireylerde kan basıncı ve serum VD düzeyi arasında ters ilişki saptanmıştır, ancak 2015'de yayınlanan bir meta analizde VD replasmanının sistolik ve diyastolik kan basıncına fayda sağlamadığı belirtilmektedir [92-96]. İnsanlarda ciddi VD eksikliği kardiyomiyopati ile ilişkilidir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada azalmış VD düzeyi ile artmış kardiyovasküler mortalite arasında ilişki saptanmıştır [97, 98].

### ***İmmün sistem***

Son yıllarda yapılan çalışmalarda  $1\alpha$  hidroksilaz aktivitesi ve VDR'nin varlığı birçok hücrede gösterilmiş olup, immün sistem hücreleri bunların arasındadır. İlk kez 1980'li yıllarda bazı neoplastik hücrelerde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  için reseptör varlığı fark edildi. Bunu takip eden çalışmalar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin VDR'ye

bağlanmasıyla antiproliferatif etkinliğinin ortaya çıktığını ve bu bağlanmanın kanser hücrelerinde birtakım yanıtlara sebep olduğunu gösterdi.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin VDR reseptörüne tutunması ile immün sistem hücrelerinde VDR'nin keşfi ve aktif dendritik hücrelerde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretiminin gösterilmesi ile VD'nin immünitede regülatuar rol oynadığı iddiasını gündeme getirmiştir [99].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  güçlü bir immünmodulatördür [27]. VD ve immün sistem ilişkisinin irdelendiği birçok çalışmada çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir. Hem doğal immün sistem, hem de kazanılmış immün sistem üzerinde VD'nin önemli etkileri söz konusudur. Daha sonra gelen birçok araştırma VD immün sistem ilişkisinin farklı özelliklerini ortaya koymuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda VD eksikliği ve bazı otoimmün hastalıklar (multiple skleroz, Tip 1 diyabetes mellitus, crohn hastalığı gibi) arasında ilişki kurulmuştur [100-103]. VD'nin immün sistem üzerine etkileri Şekil 2.4'de özetlenmiştir.



MQ: makrofaj, TLR: Toll benzeri reseptör, IL: interlökin, CD: cluster of differentiation, Dc: Dendritik hücre, Lenf.: lenfosit Th: yardımcı T hücresi, Ig: immünglobülin

**Şekil 2.4.** D vitamininin immün fonksiyonlarla ilişkisi (özet).

### 2.2.8. Vitamin D ve kronik böbrek hastalığı

KBH olanlarda hem 25(OH)D hem 1,25(OH)<sub>2</sub>D eksikliği oldukça sık olup bu durum prediyaliz, HD ve PD hastalarını içeren birçok çalışmada gösterilmiştir [104]. Bu hastalarda azalmış VD düzeylerinin sebepleri tam olarak ortaya konamamıştır. KBH hastalarında artan PTH düzeyleri 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini arttırarak serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyini korumaya katkıda bulunmakta, ancak fonksiyonel nefron kitlesi azaldıkça 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi yetersiz kalmakta ve renal 1,25(OH)<sub>2</sub>D oluşumu azalmaktadır. Ayrıca hiperfosfatem, hiperürisemi, FGF23, üremik toksinler ve asidoz enzim aktivitesini baskılamaktadır [55, 104-107]. Nefrotik düzeyde proteinürisi olanlarda 25(OH)D ve VDBP'nin renal kaybının VD eksikliğine sebep olduğu düşünülmektedir. Fosfat kısıtlı diyet, süt ve süt ürünlerinin kısıtlanması gibi dışarıdan VD alımını kısıtlayan faktörlerinde indirekt etkisi vardır [104]. Ayrıca üremi deride VD sentez kapasitesini azaltabilmektedir [108].

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) rehberine göre; KBH olanlara PTH hedeflenen değerlerin üzerindeyse serum 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Düzey 30 ng/ml'nin altında ise yerine koyma tedavisi başlanmalıdır. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 KBY hastalarında 25(OH)D düzeylerinin ölçülmesini ve VD eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir [25, 68].

### 2.3. İnflamasyon

Oksidatif stres, oksidan ve anti-oksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkarak organizmada hücrel hasara yol açması şeklinde tanımlanabilir ve birçok hastalığın patogenezinde kritik öneme sahip bir olaydır [109]. KBH olanlarda özellikle SDBY hastalarında kronik inflamasyon varlığı oldukça sıktır. Artmış sistemik inflamasyon; üremik ortam, artmış proinflatuar sitokin düzeyleri, oksidatif stres, karbonil stres, protein-enerji kaybı, artmış infeksiyon sıklığı vb durumlar ile ilişkilidir [110]. İnflamasyona eşlik eden temel fizyopatolojik fenomen, akut faz yanıtıdır. Akut faz yanıtı proteinleri; inflamasyonda plazma konsantrasyonları artanlar pozitif akut faz proteinleri (örn:

C-reaktif protein), plazma düzeyi azalanlar ise negatif akut faz proteinleri olarak tanımlanmıştır [110]. Akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinin ölçümü klinik pratikte inflamasyon varlığını ve derecesini göstermek amacı ile yapılır.

### **2.3.1. İnflamasyon ve kronik böbrek hastalığı**

KBH olanlarda artmış sistemik inflamasyon mevcut olup aşağıda belirtilen mekanizmalar ile ilişkili düşünülmektedir [110].

- Azalmış proinflamatuvar sitokin klerensi
- Volüm fazlalığı ve endotoksinemi
- Oksidatif ve karbonil stres
- Azalmış antioksidan düzeyleri
- Komorbid durumların varlığı

Direkt veya indirekt olarak inflamatuvar süreçte rol alan mediyatörlerin renal klerensinin azalması KBH olanlarda sistemik inflamasyona katkıda bulunur. Interlökin 1 (IL1) ve tümör nekrozis faktör alpha (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeyleri renal fonksiyonu olmayan hayvanlarda daha yüksek olarak gösterilmiştir [111, 112]. İnsanlarda da kreatinin klerensinin azalması ve proinflamatuvar sitokin seviyesinin artışı arasında ters korelasyon vardır. Interlökin 6 (IL6), CRP, hyalarunan düzeyleri kreatinin klerensi azaldıkça artar. KBH'da azalmış klerensin yanında artmış proinflamatuvar sitokin üretimi de söz konusudur [110].

Böbrek yetmezliği hastalarında sıvı fazlalığına bağlı gelişen vasküler konjesyon gastrointestinal sistemde geçirgenliği arttırarak lipopolisakkaritlerin ve bakterilerin geçişini kolaylaştırır. Biriken endotoksinlerde monositleri uyarak proinflamatuvar sitokin salınımında artışa neden olurlar [113-116].

### **2.3.2. Kronik böbrek hastalarında bozulmuş immün fonksiyonlar**

KBH olanlar normal popülasyona göre aşıkaz bozulmuş immün fonksiyonlara sahiptir. KBH'da hem doğal bağışıklık sistemi, hem de kazanılmış bağışıklık sisteminde bozukluk vardır [5-9]. Yapılan çalışmalarda SDBY hastalarında hem kronik immünaktivasyon, hem de kronik immünderpresyon

varlığı gösterilmiştir [117]. Hem proenflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6), hem de antienflamatuvar (IL-10) sitokin düzeylerinde artış vardır [118-120]. Bu durum kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon ve aşılara yetersiz yanıt ile ilişkilidir [117].

### ***Kronik böbrek hastalığı ve doğal immünite***

KBH olanlarda, doğal immün sistem aktivasyonu ve disfonksiyonu söz konusudur [25]. Doğal immün sistemde, patojen ilişkili molekül örgüleri (PAMPs) ve hasar ilişkili molekül örgüleri reseptörler (DAMPs) vardır [121]. SDBY hastalarında doğal immün sistemin örgü tanıyan reseptörleri etkilenmiştir [8]. KBH'da kronik inflamasyon ve oksidatif stres makrofaj çöpçü reseptörlerin kronik uyarımına neden olur ki, çalışmalarda iki major makrofaj çöpçü reseptörü SR-A ve CD36'nın KBH'da ekspresyonun arttığı gösterilmiştir [122-124]. Diyaliz öncesi SDBY hastalarında özellikle enfeksiyona eğilimi olanlarda TLR4 (Toll benzeri reseptör 4) ekspresyonu azalmıştır. Azalmış TLR4 ekspresyonu lipopolisakkarid antijenlere yanıtın bozulmasına sebep olur [125]. Üremi, eş-uyaran molekülde (CD80, CD86) bir takım değişiklikler yaparak dentritik hücre ve makrofajların antijen sunum yeteneğinde bozukluğa sebep olur [126]. Eş-uyaran molekülün düzenlenmesinde TLR'lerin de rolü olduğunu düşünürsek antijen sunan hücrelerin fonksiyon bozukluğunun TLR'lerin ekspresyon ve/veya aktivite bozukluğu ile ilişkili olduğu söylenebilir [8].

SDBY hastalarında CD14+ CD16+ (intermediate monositler) monosit alt grubunun periferik kanda sayıca artmış olup yüksek sayıda TLR2 ve TLR4 eksprese ettiği, bazal sitokin ve reaktif oksijen radikalleri salınımında artış olduğu gösterilmiştir [127] CD14+ CD16+ monositler non-klasik monositler olup normal koşullarda TLR2, TLR4 ve TLR5 ekspresyonu klasik monositlerden fazladır [128]. Bu da artmış inflamasyona ve oksidatif strese katkıda bulunur. Ayrıca üremik plazma in vitro koşullarda normal monositlerin insan endotel tabakasına adezyon ve infiltrasyonunu artırır ki bu durum pro-aterojenik niteliğine işaret eder [129]. Bunun yanında üremik ortamda monosit ve monosit kökenli dentritik hücrelerin fonksiyon bozukluğu (eş-uyaran sentezi, endositoz, maturasyon) in vitro gösterilmiştir [130]. Hemodiyaliz (HD) hastalarında nötrofillerin bakterisidal etkinliğinin kontrol ile karşılaştırma da azaldığı saptanmıştır [131]. Üremik ortamın nötrofil apoptoz hızı ve fonksiyonları üzerine etkisi in vitro çalışılmış

olup net etki olarak; üremik ortamın nötrofil apopitoz hızını arttırdığı ve fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu görülmüştür [132]. Üreminin nötrofil apopitozunu arttırdığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir [133].

### ***Kronik böbrek hastalığı ve edinsel immünite***

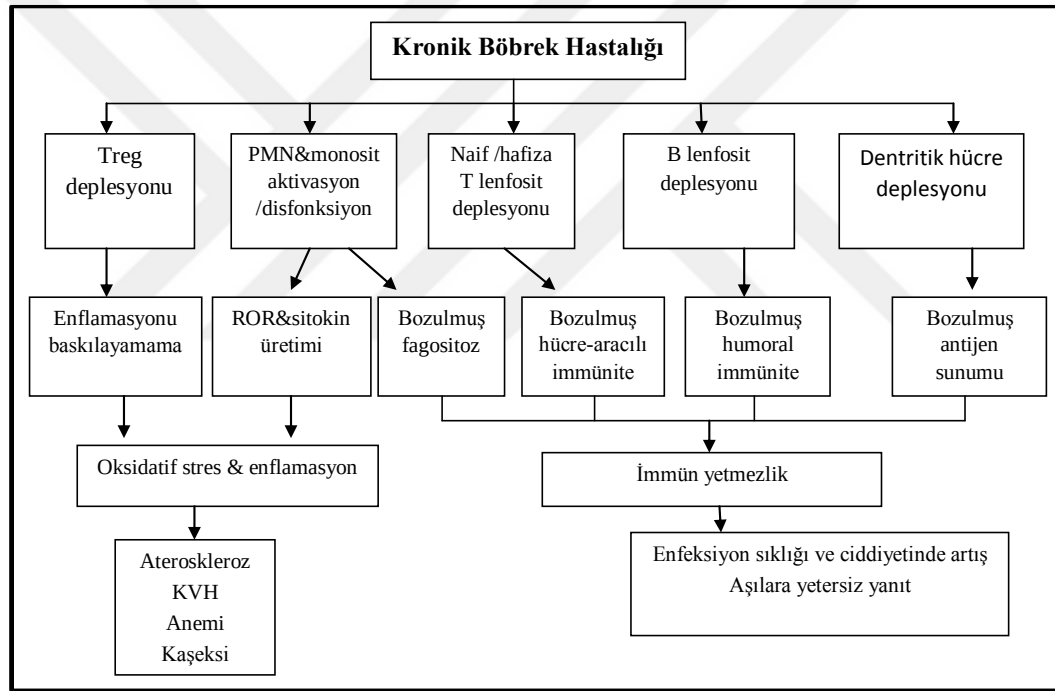
SDBY olan hastalarda artmış enfeksiyon sıklığı, aşılarla yetersiz antikor yanıtı ve tüberkülin deri testinde (PPD) yanıtsızlık bozulmuş edinsel immün yanıtın göstergeleridir [134]. Sağlıklı insanların %90'ı hepatit B aşısı sonrası yeterli anti-HBs antikor titresini oluşturuyorken, bu oran SDBY hastalarında %50-60'tır [135]. Ayrıca böbrek yetmezliğinin derecesi de antikor yanıtı ile ilişkilidir [136]. DC'ler temel antijen sunucu hücreler olup hem doğal immün yanıt, hem de edinsel immün yanıtın başlaması ve devam etmesinde anahtar role sahiptirler [137]. KBH olanlarda dolaşan DC miktarının sağlıklı popülasyondan daha az olduğu ve pDC azalması GFH düşüşü ile ilişkili iken, mDC azalmasının HD tedavisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [138]. Farklı araştırmalarda da KBH olanlarda DC fonksiyon bozukluğu ve dolaşan DC (pDC) miktarında azalma olduğu, ayrıca HD tedavisinin bu azalmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir [139-141]. İlginç bir şekilde SDBY hastalarında DC'lerin hem bazal hem de LPS ile indüklenen TNF üretimi artmıştır. Bu da DC'lerin üremi ilişkili inflamasyon patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir [140].

KBH olanlarda periferik kanda CD4+ T lenfosit, CD8+ T lenfosit ve B lenfosit sayısının azaldığı raporlanmıştır [142]. Ayrıca Th1/Th2 oranının arttığı da bilinmektedir [137]. Th1 ve Th2 arasındaki dengenin aterosklerotik lezyonların progresyonunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir [118]. SDBY hastalarında bozulmuş T hücre fonksiyonlarının, bozulmuş antijen sunucu hücre fonksiyonlarıyla ilişkilendirilebileceği kabul görmektedir [134]. T hücre depleksiyonunun boyutu; azotemi derecesi, oksidatif stres, aşırı demir yükü, sekonder hiperparatiroidi ve inflamasyon ile direkt ilişkili saptanmıştır [143]. Bazı araştırmalarda henüz diyaliz tedavisi almayan KBH hastalarında ve HD/PD tedavisi alanlarda Treg hücrelerde apopitoz artışı gösterilmiştir. Treg hücre depleksiyonu ve fonksiyon bozukluğu en fazla HD hastalarında sonra PD hastalarında sonra da henüz diyaliz tedavisi almamış KBH hastalarında saptanmıştır [144, 145]. KBH/SDBY hastalarında bozulmuş Treg fonksiyonları ve



azalmış Treg sayısı artmış inflamasyona ve beraberinde getirdiği artmış kardiyovasküler riske ve diğer komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır [137].

SDBY hastalarında, özellikle HD tedavisi alan hastalarda B lenfositler sayıca azalmıştır [8]. Buna rağmen HD hastalarında IgG alt tipleri, IgM ve IgA düzeyleri normal bulunmuştur [134]. B lenfosit azlığının ana nedeninin kemik iliğinde üretim azlığından ziyade azalmış B lenfosit maturasyonu ve artmış apoptoz olduğu düşünülmektedir [146, 147]. Sebebi ne olursa olsun azalmış B lenfosit popülasyonları enfeksiyona, aşıya, yeniden karşılaşılan antijene yetersiz humoral yanıt ve artmış enfeksiyon sıklığına sebep olur [137]. KBH hastalarında bozulmuş immün fonksiyonlar Şekil 2.6'da özetlenmiştir.



Şekil 2.5. KBH hastalarında bozulmuş immün fonksiyonlar (özet).

### 2.3.3. İnflamasyon belirteçleri

Daha önce de bahsedildiği gibi inflamasyona eşlik eden temel fizyopatolojik fenomen akut faz yanıtıdır. İnflamasyon durumunda plazma düzeyleri değişim gösteren maddeler akut faz proteinleridir. İnflamasyon durumunda plazma düzeyi artış gösterenler pozitif akut faz proteinleri iken, plazma düzeyi azalanlar negatif akut faz proteinleridir [110]. KBH olanlarda daha önce araştırılmış olan inflamatuvar belirteçler Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

### ***C-reaktif protein (CRP)***

CRP bir pentraksindir. Birbirinin aynısı ve non-kovalent bağlanan beş adet subüniteden oluşur. Mikroorganizmalar üzerindeki fosforilkoline bağlanarak mikroorganizmaların CRP için reseptör taşıyan makrofajlarca fagosite edilmelerini sağlar [148]. CRP kompleman sistemi aktive edebilir ve fagositlerin Fc reseptörlerine bağlanabilir [149].

CRP bir akut faz proteini olup akut hasar, infeksiyon ve diğer inflamatuvar uyarılar ile üretimi artar. Prospektif kohort ve vaka-kontrol çalışmalarında CRP'nin sistemik inflamasyonu gösteren güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda kardiyovasküler olayları öngörmede güçlü bir prediktör olduğundan bahsedilmektedir [150]. Bazal CRP plazma düzeyi yüksek olan erkeklerde normal olanlara göre miyokardiyal enfarktüs ve serebrovasküler olay sıklığının daha fazla saptanmış olması CRP'nin klinik pratikte kardiyovasküler olay riski belirlemede kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermektedir [150-152]. CRP'nin vasküler özgüllüğü ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir [153]. CRP'nin kardiyovasküler vasküler risk amaçlı kullanımı yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleriyle gerçekleştirilmelidir. American Heart Association (AHA) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC), infeksiyon, sistemik inflamasyon, travma varlığında kardiyovasküler risk belirlenmesinde hs-CRP'nin kullanımını önermemektedir [154].

### ***Eritrosit sedimentasyon hızı***

Eritrositlerin dansitesi plazmaya göre daha yüksek olduğundan, kanın standart bir tüp içerisinde bekletilmesi durumunda, yerçekiminin etkisi ile eritrositler tüpün alt kısmına doğru inerken plazma üst kısımda kalır. Eritrositlerin yüzeyi negatif yüklü olup (zeta potansiyeli) normal koşullarda komşu hücreler birbirini iter ve iki hücre arası mesafe belli bir değerin altına inmez. Proteinler eritrosit yüzeyine bağlanarak zeta potansiyelini düşürürler. Plazmada bulunan bazı proteinlerin konsantrasyonları eritrosit sedimentasyon hızını etkiler. Özellikle fibrinojen gibi fibriler proteinlerin veya pentamer yapıda olan immünglobülin M'nin sedimentasyon hızını arttırıcı etkisi daha belirgindir. Akut faz proteinlerinin artışına sebep olan inflamatuvar durumların yanı sıra,

immünglobülinlerde poliklonal artışa sebep olan kronik inflamatuvar hastalıklar ve monoklonal artışa neden olan gamapatiler sedimantasyon hızını belirgin düzeyde arttırırlar [155].

#### ***Serum amiloid A***

Serum amiloid A (SAA); hepatosit, adiposit, makrofaj ve fibroblast benzeri sinovit tarafından sentezlenen bir protein ailesidir. Plazma düzeyi çok sayıda inflamatuvar hastalığın aktivitesi ile korele seyrederek [155].

#### ***Nötrofil / lenfosit oranı (NLO)***

Son yıllarda; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) yeni bir inflamatuvar belirteç olarak tanımlanmış olup farklı popülasyonlarda çalışılmıştır. Nötrofiller vasküler endotelde hasara neden olabilecek inflamatuvar mediatörleri salgılar buna karşın lenfositler anti-aterosklerotik role sahip olup inflamatuvar yanıtı düzenleyici rol üstlenirler [156]. Özellikle sistemik inflamasyon varlığında prognostik değere sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [156-161]. NLO'nun çeşitli kanserlerde mortalite ve rekürens riski belirlemede kullanılabilecek maliyet etkin bir belirteç olduğu belirtilmektedir [157-159]. Kardiyovasküler çalışmalarda ise miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi farklı hasta gruplarında mortalite açısından prediktör olabileceği bildirilmiştir [156, 161]. NLO'nun daha önce yapılan çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçlerle korele seyrettiği gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı araştırmalarda; NLO'nun KBH'da progresyon prediktörü olabilecek majör bir parametre olduğu belirtilmektedir [162-164].

#### ***Platelet / lenfosit oranı***

Platelet / lenfosit oranı (PLO); mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen PLO son yıllarda tanımlanmış inflamatuvar belirteç olup kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı gibi ateroskleroz ilişkili hastalıklar ve periferik arter hastalıklarında olumsuz sonuçları göstermede prediktör olabileceği belirtilmektedir [165-168].

### ***Ortalama platelet hacmi (MPV)***

Kanda dolaşan plateletlerin ortalama hacmini veren bir ölçümdür. Büyük plateletler küçük olanlara göre; adenosin difofat, kolajen ve epinefrinle daha kolay aktive olur ve daha büyük miktarlarda tromboksan A<sub>2</sub>, platelet faktör 4 ve tromboglobulin salar [169]. Artmış MPV'nin akut MI, akut MI sonrası mortalite, koroner angioplasti sonrası restenoz ile ilişkili olduğu ayrıca iskemik inmede prediktör ve prognostik parametre olabileceği daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir [170-173]. MPV'nin KBH da prognostik değeri ve evre ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır.



**Tablo 2.6.** Kronik böbrek hastalığı olanlarda çalışılmış olan inflamatuvar belirteçler.

| Kategori                                             | Belirteç                                                                                                                                                                                 | Kanıt değeri*                             |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Kısa pentraksinler</b>                            | C-reaktif protein (CRP)<br>Serum amiloid P (SAP)                                                                                                                                         | ++++<br>++                                |
| <b>Uzun pentraksinler</b>                            | Pentraksin 3 (PTX3)<br>Nöronal pentraksin                                                                                                                                                | ++<br>?                                   |
| <b>Pro-inflamatuvar sitokinler</b>                   | IL-6<br>IL-1 $\beta$<br>TNF- $\alpha$<br>IL-8<br>IL-18<br>IL-12<br>IFN- $\gamma$                                                                                                         | ++++<br>+<br>+/-<br>+<br>+<br>?<br>?<br>+ |
| <b>Anti-inflamatuvar sitokinler</b>                  | IL-10<br>IL-1 reseptör antagonist<br>IL-4<br>TGF- $\beta$                                                                                                                                | ?<br>+<br>?<br>?                          |
| <b>Adipokinler ve ilişkili bileşikler</b>            | Adiponektin<br>Visfatin<br>Resistin<br>Leptin<br>CD163                                                                                                                                   | ++<br>+<br>+<br>+<br>+                    |
| <b>Adezyon molekülleri ve endotelial belirteçler</b> | ICAM-1<br>VCAM-1<br>e-selektin                                                                                                                                                           | ++<br>++<br>+                             |
| <b>Negatif akut faz reaktanları</b>                  | Albumin<br>Transferin<br>Demir<br>Fetuin                                                                                                                                                 | ++++<br>++<br>++<br>+                     |
| <b>İnflamatuvar lipoproteinler</b>                   | HDL inflamatuvar indeks<br>Okside LDL                                                                                                                                                    | +<br>+                                    |
| <b>İnflamatuvar enzimler</b>                         | Myeloperoksidaz<br>Matrix metalloproteinaz                                                                                                                                               | +<br>+                                    |
| <b>Pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörleri</b>    | Aktivatör protein 1<br>Nükleer faktör Kappa $\beta$                                                                                                                                      | +<br>+                                    |
| <b>Diğer inflamatuvar belirteçler</b>                | Serum ferritin<br>Serum amiloid A<br>Neopterin (monosit/makrofaj aktivatör)<br>Mutlak platelet sayısı<br>Mutlak lökosit sayısı<br>Mutlak nötrofil sayısı<br>Eritrosit sedimentasyon hızı | +++<br>+<br>+<br>+++<br>++<br>+<br>+      |

Kanıt değeri\* : KBH progresyonu ve hasta sağ kalımını öngörme konusunda kanıt değeri

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına göre ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1).

Bu çalışmada 18 Ağustos 2017 tarihine kadar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Polikliniğine başvurmuş olan tetkik ve tedavisi bu tarihe kadar tamamlanmış 18 yaşın üzerindeki KBH tanılı hastaların kayıtları incelendi. GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalar arasından;

- 1) Henüz renal replasman tedavisi almamış olan,
- 2) Poliklinik başvurusunda hemogram, rutin biyokimya tetkikleri, serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi, spot idrarda protein ve kreatinin düzeyi çalışılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

- 1) Malign hastalık öyküsü olan,
- 2) Steroid kullanmakta olan,
- 3) Aktif infeksiyon belirti ve bulgusu olan,
- 4) İmmüsupressif veya immünmodülatör ilaç kullanmakta olan,

5) Solid organ veya kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu kriterleri karşılayan toplam 314 hastanın kan örneğini verdiği tarih, yaşı, cinsiyeti, kreatinin düzeyi, tahmini GFH'ı, 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi, PTH düzeyi, kalsiyum düzeyi, fosfor düzeyi, albümin düzeyi, CRP düzeyi, ürik asit düzeyi, spot idrar prot/kre oranı, platelet sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, MPV değeri, HT hastası olup olmadığı, DM hastası olup olmadığı, KAH olup olmadığı, oral antidiyabetik kullanım durumu, insülin kullanım durumu, antihipertansif ilaç kullanım durumu, allopurinol kullanım durumu ve kalsitriol kullanım durumu kaydedildi. Aynı şekilde 18 Ağustos 2017 tarihine kadar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Polikliniğine başvurmuş olan tetkik ve tedavisi bu tarihe kadar tamamlanmış 18 yaşın üzerinde olup, tahmini GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan ve kriterleri karşılayan 100 hasta verisi kaydedilerek kontrol grubu oluşturuldu.

Sistolik kan basıncı >140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >90 mmHg olan ve/veya daha önce HT tanısı ile antihipertansif ilaç başlanan hastalar hipertansif kabul edildi. HbA1c  $\geq$  %6,5 ve/veya açlık plazma glukozu  $\geq$  126 mg/dl olan ya da daha önce tanı almış hastalar diyabetik kabul edildi. Hastalığı daha önce koroner anjiyografi ile dökümanite edilmiş olan, koroner arter stent implantasyon öyküsü olan, koroner anjiyoplasti öyküsü olan veya koroner bypass cerrahi öyküsü olan hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi.

Klasik KBH evreleme sistemine göre hastalar GFR 30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında olanlar evre 3, 15-29 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında olanlar evre 4, 15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük olanlar evre 5 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tahmini GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanlar ise kontrol grubunu oluşturdu.

Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda olduğu gibi; 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi, 10 ng/ml'den düşük ise VD eksikliği, 10-29 ng/ml arasında ise VD yetersizliği, 30 ng/ml ve üzerinde ise normal VD düzeyi olarak tanımlandı [73].

Veriler toplandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışma Birimi'nden yardım alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fischer'in Kesin Testi (Fischer's Exact Test), küçük ise Pearson Ki-Kare (Pearson Chi-Square) testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Shapiro Wilks Testi ile değerlendirilmiştir. Üç grubun VD düzeyleri arasındaki farkın analizinde Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedürü uygulanmıştır. Ordinal ve sayısal değişkenler arasındaki ilişki, Spearman Korelasyon Testi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### Hasta sayısı

Değerlendirmeye tahmini GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında toplam 314 hasta alınmıştır. Tahmini GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde toplam 100 hastanın verisi kontrol grubu olarak kaydedilmiştir. Hasta grubundaki toplam 314 hastanın 131'i (%41,7) evre 3 KBH, 134'ü (%42,7) evre 4 KBH, 49'u (%15,6) ise evre 5 KBH hastasıdır.

### Yaş

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 58,82 (Standart sapma (ss):13,92), ortanca yaş 60'tır. En genç katılımcı 20 en yaşlı katılımcı 91 yaşındadır. Kontrol grubundaki 100 hastanın yaş ortalaması 53,64 (ss:14,37), ortanca yaş 55'tir. Hasta grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 60,47 (ss:13,39), ortanca yaş 62'dir. Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların gruplara göre yaş dağılımı.

|                      | Katılımcı sayısı | Yaş ortalaması (±ss) | Ortanca yaş |
|----------------------|------------------|----------------------|-------------|
| <b>Kontrol grubu</b> | 100              | 53,64 (±14,3)        | 55          |
| <b>Evre 3 KBH</b>    | 131              | 61,79 (±12,9)        | 63          |
| <b>Evre 4 KBH</b>    | 134              | 59,68 (±14,1)        | 61,5        |
| <b>Evre 5 KBH</b>    | 49               | 59,12 (±12,3)        | 60          |
| <b>Toplam</b>        | <b>414</b>       | <b>58,82 (±13,9)</b> | <b>60</b>   |

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ss: Standart Sapma

Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları birbirinden farklı olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001). Evre 3, evre 4 ve evre 5 KBH hastalarının yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,12).



### Cinsiyet

Tüm katılımcıların 250'si (%60,4) erkek, 164'ü (%39,6) kadındır. Kontrol grubundaki katılımcıların %45'i erkek %55'i kadın, hasta grubunun ise %65,3'ü erkek %34,7'si kadındır. Cinsiyete göre katılımcıların dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Cinsiyete göre katılımcıların dağılımı.

| Cinsiyet | Kontrol grubu katılımcı sayısı (%) | Hasta grubu katılımcı sayısı (%) |
|----------|------------------------------------|----------------------------------|
| Erkek    | 45 (%45)                           | 205 (%65,3)                      |
| Kadın    | 55 (%55)                           | 109 (34,7)                       |

### Kreatinin düzeyi ve tahmini GFH değeri

Tüm katılımcıların ortalama serum kreatinin düzeyi 2,21 mg/dl (ss: 1,37), ortanca kreatinin düzeyi 1,84 mg/dl, en düşük kreatinin düzeyi 0,43 mg/dl, en yüksek kreatinin düzeyi ise 9,24 mg/dl'dir. Tüm katılımcıların ortalama tahmini GFH değeri ise 43,38 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, (ss: 31,07), ortanca tahmini GFH değeri 32 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'dir. En düşük GFH 5 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, en yüksek GFH 141 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'dir.

Kontrol grubunda ortalama serum kreatinin düzeyi 0,82 mg/dl (ss: 0,23), ortanca kreatinin düzeyi ise 0,79 mg/dl'dir. Kontrol grubunda ortalama GFH değeri 91,82 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> (ss: 19,98), ortanca değer 92 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> 'dir.

Hasta grubunda ortalama serum kreatinin düzeyi 2,66 mg/dl (ss: 1,28), ortanca kreatinin düzeyi ise 2,28 mg/dl'dir. Hasta grubunda ortalama GFH değeri 27,95 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> (ss: 12,6), ortanca GFH değeri ise 26,5 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'dir.

### Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri

Katılımcıların VD düzey ortalamaları, ss, ortanca değer, en düşük ve en yüksek değerler Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Katılımcıların VD düzeyleri.

|                              | <b>Ortalama<br/>VD düzeyi<br/>(ng/ml) (ort±ss)</b> | <b>Ortanca<br/>VD düzeyi<br/>(ng/ml)</b> | <b>En düşük- En yüksek<br/>VD düzeyi<br/>(ng/ml)</b> |
|------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Evre 3 (n:131)</b>        | 23,4 (±21,1)                                       | 18                                       | 5-189                                                |
| <b>Evre 4 (n:134)</b>        | 19,4 (±12,0)                                       | 17                                       | 4-87                                                 |
| <b>Evre 5 (n:49)</b>         | 17,3 (±10,0)                                       | 16                                       | 4-42                                                 |
| <b>Hasta grubu (n:314)</b>   | 20,8 (±16,3)                                       | 18                                       | 4-189                                                |
| <b>Kontrol grubu (n:100)</b> | 20,6 (±11,2)                                       | 19                                       | 5-80                                                 |

VD: Vitamin D, ss: Standart Sapma

Hasta grubu ile kontrol grubu VD düzeyi açısından birbirine benzer olup, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,381). KBH alt grupları arasında VD düzeyi benzer olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,85)

Tüm katılımcıların 75'inde (%18,1) VD eksikliği, 253'ünde (%61,1) vitamin D yetersizliği, 86'sında (%20,8) ise normal VD düzeyleri mevcuttur. Kontrol grubundaki katılımcıların 11'inde (%11) VD eksikliği, 67'sinde (%67) VD yetersizliği, 22'sinde (%22) normal VD düzeyleri saptanmıştır. Hasta grubunda katılımcıların 64'ünde (%20,4) VD eksikliği, 186'sında (%59,2) VD yetersizliği, 64'ünde (%20,4) normal VD düzeyleri saptanmıştır. Katılımcıların serum VD durumu Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Serum VD durumunun gruplara göre dağılımı.

|                      | <b>VD eksikliği<br/>olan<br/>Sayı (%)</b> | <b>VD yetersizliği<br/>olan<br/>Sayı (%)</b> | <b>VD normal<br/>olan<br/>Sayı (%)</b> | <b>Toplam</b>     |
|----------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| <b>Evre 3 KBH</b>    | 22 (%16,8)                                | 77 (%58,8)                                   | 32 (24,4)                              | 131 (%100)        |
| <b>Evre 4 KBH</b>    | 26 (%19,4)                                | 85 (%63,4)                                   | 23 (%17,2)                             | 134 (%100)        |
| <b>Evre 5 KBH</b>    | 16 (%32,7)                                | 24 (%49)                                     | 9 (%18,4)                              | 49 (%100)         |
| <b>Hasta grubu</b>   | 64 (%20,4)                                | 186 (%59,2)                                  | 64 (%20,4)                             | 314 (%100)        |
| <b>Kontrol grubu</b> | 11 (%11)                                  | 67 (%67)                                     | 22 (%22)                               | 100 (%100)        |
| <b>Toplam</b>        | <b>75 (%18,1)</b>                         | <b>253 (%61,1)</b>                           | <b>86 (%20,8)</b>                      | <b>414 (%100)</b> |

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, VD: Vitamin D

Kontrol grubu ve hasta grubu VD eksikliği, VD yetersizliği ve normal VD düzeyi sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,104). KBH alt grupları; VD eksikliği, VD yetersizliği ve normal VD düzeyi sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,85).

#### Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin mevsimsel dağılımı

**Tablo 4.5.** Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin mevsimsel dağılımı.

|               | TOPLAM<br>(n: 414) |                |               |               |
|---------------|--------------------|----------------|---------------|---------------|
|               | VD Eksik           | VD Yetersiz    | VD Normal     | Toplam        |
| <b>Kış*</b>   | 45<br>(%26,2)      | 98<br>(%57)    | 29<br>(%16,9) | 172<br>(%100) |
| <b>Yaz**</b>  | 30<br>(%12,4)      | 155<br>(%64)   | 57<br>(%23,6) | 242<br>(%100) |
| <b>Toplam</b> | 75<br>(%18,1)      | 253<br>(%61,1) | 86<br>(%20,8) | 414<br>(%100) |

\* Ekim-Mart ayları arası dönem kış olarak tanımlanmıştır,

\*\* Nisan- Eylül arası dönem yaz olarak tanımlanmıştır.

Tüm katılımcıların dahil edildiği analizde VD eksikliği sıklığının kış döneminde artış gösterdiği görülmektedir (p:0,001).

#### Serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri

Katılımcıların serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi kontrol grubu ve hasta grubu serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kalsiyum, albümin ve fosfor değerleri hasta grubunda daha düşük (p:0,008, p: <0,001, p:<0,001); PTH düzeyi ise daha yüksek (p: <0,001) saptanmış olup, bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.6.** Serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albumin ortalamaları.

|                                                                        | <b>Tüm katılımcılar</b>         | <b>Kontrol grubu</b>           | <b>Hasta grubu</b>              | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Kalsiyum (mg/dl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b> | 9,39 (±0,61)<br>9,4<br>(n:411)  | 9,52 (±0,48)<br>9,8<br>(n:100) | 9,35 (±0,64)<br>9,4<br>(n:311)  | 0,008           |
| <b>Albümin (gr/dl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>  | 4,19 (±0,32)<br>4,2<br>(n:409)  | 4,32 (±0,27)<br>4,3<br>(n:100) | 4,25 (±0,33)<br>4,1<br>(n:309)  | <0,001          |
| <b>Fosfor (mg/dl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>   | 3,88 (±0,74)<br>3,8<br>(n:410)  | 3,56 (±0,49)<br>3,6<br>(n:99)  | 3,98 (±0,78)<br>3,9<br>(n:311)  | <0,001          |
| <b>PTH pg/ml (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>        | 136,7 (±158,8)<br>92<br>(n:385) | 56,4 (±24,4)<br>50<br>(n:83)   | 158,8(±172,4)<br>114<br>(n:302) | <0,001          |

ss: Standart Sapma, PTH: Parathormon

Tablo 4.7’de KBH evrelerine göre serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albümin ortalamaları verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi serum kalsiyum değeri evrelere göre karşılaştırıldığında en az 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p: <0,001). Grupların ikili karşılaştırmasında ise evre 3-4, evre 3-5 ve evre 4-5 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,041, p: <0,001, p: <0,001).

Hastaların serum fosfor değerinin gruplar arası karşılaştırmasında en az 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p: <0,001). Grupların ikili karşılaştırmasında ise evre 3-4, evre 3-5 ve evre 4-5 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001, p: <0,001, p: <0,001).

Hastaların evrelere göre yapılan serum PTH düzeylerinin karşılaştırmasında da en az 2 grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,001). Grupların ikili karşılaştırmasında ise evre 3-4, evre 3-5 ve evre 4-5 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001, p: <0,001, p: 0,002). Serum albümin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,63).

**Tablo 4.7.** KBH evrelerine göre serum PTH, kalsiyum, fosfor ve albümin ortalamaları.

|                                   | <b>Evre 3 KBH</b> | <b>Evre 4 KBH</b> | <b>Evre 5 KBH</b> | <b>P değeri</b> |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| <b>Kalsiyum (mg/dl) (ort ±ss)</b> | 9,5 (±0,53)       | 9,31 (±0,68)      | 9,04 (±0,67)      | <0,001          |
| <b>Ortanca değer (n)</b>          | 9,5<br>(n:128)    | 9,3<br>(n:134)    | 9,1<br>(n:49)     |                 |
| <b>Albümin (gr/dl) (ort±ss)</b>   | 4,2 (±0,34)       | 4,13 (±0,30)      | 4,08 (±0,35)      | 0,63            |
| <b>Ortanca değer (n)</b>          | 4,2<br>(n:126)    | 4,1<br>(n:134)    | 4,1<br>(n:49)     |                 |
| <b>Fosfor (mg/dl) (ort±ss)</b>    | 3,66 (±0,66)      | 4,04 (±0,66)      | 4,69 (±0,88)      | <0,001          |
| <b>Ortanca değer (n)</b>          | 3,6<br>(n:128)    | 4,05<br>(n:134)   | 4,7<br>(n:49)     |                 |
| <b>PTH (pg/ml) (ort±ss)</b>       | 96 (±67,7)        | 154 (±99,4)       | 322,9 (±332,4)    | <0,001          |
| <b>Ortanca değer (n)</b>          | 80<br>(n:119)     | 135<br>(n:134)    | 189<br>(n:49)     |                 |

Ort: Ortalama, ss: Standart Sapma, PTH: Parathormon

#### **Serum ürik asit düzeyleri**

Serum ürik asit düzeyine ulaşılabilen tüm katılımcıların (n:403); ortalama serum ürik asit düzeyi 6,39 mg/dl (±1,56) olup, ortanca değer 6,3 saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun serum ürik asit düzey ortalamaları karşılaştırmalı olarak Tablo 4.8’de verilmiştir. Kontrol grubunda serum ürik asit düzeyleri daha düşük olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:<0,001).

**Tablo 4.8.** Hasta ve kontrol grubunun serum ürik asit düzey ortalamaları.

|                              | <b>Kontrol</b> | <b>Hasta</b>    | <b>P değeri</b> |
|------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Ü.A. (mg/dl) (ort±ss)</b> | 5,51 (±1,54)   | 6,64 (±1,47)    | <0,001          |
| <b>Ortanca değer (n)</b>     | 5,4<br>(n: 91) | 6,5<br>(n: 312) |                 |

Ü.A: Ürik Asit, ss: Standart Sapma

Hasta grubunun evrelere göre serum ürik asit düzeylerinin ortalamaları Tablo 4.9’da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Hasta grubunun evrelere göre serum ürik asit düzey ortalamaları.

|                        | Evre 3       | Evre 4       | Evre 5       | P değeri |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Ü.A. (mg/dl) (ort ±ss) | 6,53 (±1,44) | 6,70 (±1,51) | 6,79 (±1,41) | 0,680    |
| <b>Ortanca değer</b>   | 6,4          | 6,5          | 6,5          |          |
| <b>(n)</b>             | (n:129)      | (n:134)      | (n:49)       |          |

Ü.A: Ürik Asit, ss: Standart Sapma

KBH alt grupları arasında ürik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,680).

#### **Spot idrar protein / kreatinin oranları**

Spot idrar protein ve spot idrar kreatinin düzeylerine ulaşılabilen tüm katılımcıların (n:359); spt idrar protein/kreatinin oranlarının ortalaması 1,3 mg/mg (±1,96), ortanca değer ise 0,56 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının spot idrar pro/kre oranlarının karşılaştırması Tablo 4.10’da verilmiştir. Spot idrar pro/kre oranı hasta grubunda daha yüksek saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.10.** Hasta ve kontrol grubunun spot idrar prot/kre oranları.

|                                 | Kontrol      | Hasta       | P değeri |
|---------------------------------|--------------|-------------|----------|
| İdrar pro/kre (mg/dl) (ort ±ss) | 0,39 (±0,92) | 1,5 (±2,07) | <0,001   |
| <b>Ortanca değer</b>            | 0,08         | 0,68        |          |
| <b>(n)</b>                      | (n:64)       | (n:295)     |          |

idr. pro/kre ort.: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı Ortalaması, ss: Standart Sapma

Hasta grubunun evrelere göre spot idrar prot/kre oranları Tablo 4.11’de verilmiştir. En az iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p: <0,001). Grupların ikili karşılaştırmasının yapıldığı analizde evre 3-4, evre 3-5 ve evre 4-5 arasında saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001, p: <0,001, p: 0,019).

**Tablo 4.11.** Hasta grubunun evrelere göre spot idrar prot/kre oranları.

|                                        | <b>Evre 3</b> | <b>Evre 4</b> | <b>Evre 5</b> | <b>P değeri</b> |
|----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>İdrar pro/kre (mg/dl) (ort ±ss)</b> | 1,09 (±2,12)  | 1,6 (±2)      | 2,26 (±1,94)  | <0,001          |
| <b>Ortanca değer</b>                   | 0,26          | 0,91          | 1,5           |                 |
| <b>(n)</b>                             | (n:120)       | (n:129)       | (n:46)        |                 |

idr. pro/kre ort.: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı Ortalaması, ss: Standart Sapma

### **Nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı**

Tüm katılımcıların (n:414) ortalama nötrofil sayısı 5,036 bin/mm<sup>3</sup> (±1,71), ortanca değer ise 4,785 bin/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Ortalama lenfosit sayısı 1,954 bin/mm<sup>3</sup>(±0,63), ortanca değer ise 1,905 bin/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Ortalama platelet sayısı 247,06 bin/mm<sup>3</sup> (±75,5), ortanca değer ise 235 bin/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Kontrol ve hasta gruplarının nötrofil, lenfosit ve platelet düzey ortalamaları ve ortanca değerleri Tablo 4.12.'de gösterilmiştir. Hasta grubunda nötrofil sayısı daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001). Kontrol grubunda lenfosit sayısı (p:0,002) ve platelet sayısı (p: 0,006) daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.12.** Kontrol ve hasta gruplarının nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları.

|                                                      | <b>Kontrol grubu</b> | <b>Hasta grubu</b> | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| <b>Nötrofil sayısı (bin/mm<sup>3</sup>) (ort±ss)</b> | 4,31 (±1,28)         | 5,26 (±1,76)       | <0,001          |
| <b>Ortanca değer</b>                                 | 4,03                 | 5,09               |                 |
| <b>(n)</b>                                           | (n:100)              | (n:314)            |                 |
| <b>Lenfosit sayısı (bin/mm<sup>3</sup>) (ort±ss)</b> | 2,10 (±0,57)         | 1,90 (±0,65)       | 0,02            |
| <b>Ortanca değer</b>                                 | 2,08                 | 1,8                |                 |
| <b>(n)</b>                                           | (n:100)              | (n:314)            |                 |
| <b>Platelet sayısı (bin/mm<sup>3</sup>) (ort±ss)</b> | 262,08 (±73,18)      | 242,28 (±75,72)    | 0,006           |
| <b>Ortanca değer</b>                                 | 253                  | 230                |                 |
| <b>(n)</b>                                           | (n:100)              | (n:314)            |                 |

Hasta grubunun evrelere göre nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları Tablo 4.13'te gösterilmiştir. KBH alt grupları arasında nötrofil ve platelet sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. KBH gruplarının lenfosit sayıları karşılaştırıldığında en az 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,014). Evre 3 KBH hastalarının lenfosit düzeyleri evre 5 hastaların lenfosit sayılarının karşılaştırmasında evre 5 hastaların lenfosit

sayıları daha düşük olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,029). Evre 3-4 ve evre 4-5 hastaların lenfosit sayılarının karşılaştırmasında saptanan fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p: 0,080, p: 1,00).

**Tablo 4.13.** Hasta grubunun evrelere göre nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları.

|                                                       | Evre 3          | Evre 4          | Evre 5          | P değeri |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| <b>Nötrofil sayısı</b> (bin/mm <sup>3</sup> )(ort±ss) | 5,13 (1,94)     | 5,28 (1,50)     | 5,56 (1,92)     | 0,93     |
| <b>Ortanca değer</b>                                  | 4,69            | 5,27            | 5,27            |          |
| <b>(n)</b>                                            | (n:131)         | (n:134)         | (n:49)          |          |
| <b>Lenfosit sayısı</b> (bin/mm <sup>3</sup> )(ort±ss) | 2,02 (±0,66)    | 1,85 (±0,66)    | 1,75 (±0,55)    | 0,014    |
| <b>Ortanca değer</b>                                  | 1,96            | 1,75            | 1,60            |          |
| <b>(n)</b>                                            | (n:131)         | (n:134)         | (n:49)          |          |
| <b>Platelet sayısı</b> (bin/mm <sup>3</sup> )(ort±ss) | 240,19 (±73,79) | 244,97 (±78,64) | 220,53 (±73,96) | 0,91     |
| <b>Ortanca değer</b>                                  | 233             | 230             | 228             |          |
| <b>(n)</b>                                            | (n:131)         | (n:134)         | (n:49)          |          |

#### **Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), Platelet/lenfosit oranı (PLO), MPV ve CRP düzeyleri**

Tüm katılımcıların (n:414) ortalama NLO'su 2,91 (±1,76), ortanca değer 2,54 olarak saptanmıştır. Tüm katılımcıların (n:414) ortalama PLO'su 139,1 (±65,2), ortanca değer 127,2 olarak saptanmıştır. Tüm katılımcıların (n:414) ortalama MPV'si 8,34 (±1,06), ortanca değer ise 8,30 olarak saptanmıştır. CRP değerine ulaşılabilen katılımcıların (n:385) ortalama CRP değeri 0,63 (±0,94) mg/dl, ortanca değer ise 0,35 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol ve hasta grubunun NLO, PLO, MPV ve CRP değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 4.14'de verilmiştir.

NLO, MPV ve CRP değerleri hasta grubunda daha yüksek saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:<0,001, p: 0,004, p: 0,031).



**Tablo 4.14.** Kontrol ve hasta grubunun NLO, PLO, MPV ve CRP değerleri.

|                                                                   | Kontrol grubu                   | Hasta grubu                         | P değeri |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------|
| <b>NLO (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>         | 2,22 (±0,93)<br>2,02<br>(n:100) | 3,13 (±1,90)<br>2,74<br>(n:314)     | <0,001   |
| <b>PLO (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>         | 132 (±46,7)<br>122,3<br>(n:100) | 141,2 (±70,05)<br>127,74<br>(n:314) | 0,53     |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>    | 8,04 (±1,13)<br>8,15<br>(n:100) | 8,43 (±1,02)<br>8,4<br>(n:314)      | 0,004    |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b> | 0,45 (±0,56)<br>0,30<br>(n:84)  | 0,68 (±1,01)<br>0,40<br>(n:301)     | 0,031    |

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, CRP: C-Reaktif Protein, ss: Standart Sapma

Hasta grubunun evrelere göre NLO, PLO, MPV ve CRP değerleri Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.15.** Hasta grubunun evrelere NLO, PLO, MPV ve CRP değerleri.

|                                                                   | Evre 3                             | Evre 4                             | Evre 5                           | P değeri |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>NLO (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>         | 2,85 (±1,73)<br>2,37<br>(n:131)    | 3,30 (±2,19)<br>2,82<br>(n:134)    | 3,39 (±1,3)<br>3,03<br>(n:49)    | 0,001    |
| <b>PLO (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>         | 132,0 (±65,9)<br>113,91<br>(n:131) | 147,8 (±77,4)<br>138,23<br>(n:134) | 148 (±56,64)<br>132,89<br>(n:49) | 0,16     |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b>    | 8,38 (±1,06)<br>8,3<br>(n:131)     | 8,44 (±1,00)<br>8,45<br>(n:134)    | 8,54 (±0,96)<br>8,4<br>(n:49)    | 0,607    |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b><br><b>Ortanca değer</b><br><b>(n)</b> | 0,72 (±1,09)<br>0,4<br>(n:123)     | 0,6 (0,68)<br>0,3<br>(n:129)       | 0,8 (1,45)<br>0,43<br>(n:49)     | 0,67     |

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, CRP: C-Reaktif Protein, ss: Standart Sapma

Hasta grubu evrelere göre incelendiği zaman NLO ve PLO oranı en az 2 grup arasında farklılık göstermekte olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001, p:0,016). Evre 3-4 ve evre 3-5 KBH gruplarının NLO değerleri karşılaştırıldığında evre 3’te NLO diğer iki gruptan daha düşük saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,009, p: <0,001). Ancak evre 4-5 karşılaştırmasında fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p: 0,641). PLO

değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmasında ise evre 3-4 arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı iken, evre 3-5 ve evre 4-5 arasındaki farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p: 0,037, p: 0,071, p: 1,0).

#### **Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sıklığı**

Hasta ve kontrol grubunun DM, HT, KAH sıklığı ayrıca DM ve KAH birlikte olma sıklığı Tablo 4.16’da verilmiştir. DM, HT, KAH ve DM ile KAH’ın birlikte görülme sıklığı hasta grubunda daha fazla olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001, p: <0,001, p: 0,022, p: 0,006).

**Tablo 4.16.** Hasta ve kontrol grubunun DM, HT, KAH ve DM ile KAH birlikte sıklık.

|               | Tüm katılımcılar |                | Kontrol grubu |             | Hasta grubu    |                | P değeri |
|---------------|------------------|----------------|---------------|-------------|----------------|----------------|----------|
|               | Yok              | Var            | Yok           | Var         | Yok            | Var            |          |
| <b>HT</b>     | 99<br>(%23,9)    | 315<br>(%76,1) | 48<br>(%48)   | 52<br>(%52) | 51<br>(%16,2)  | 263<br>(%83,8) | <0,001   |
| <b>DM</b>     | 253<br>(%61,1)   | 161<br>(%38,9) | 78<br>(%78)   | 22<br>(%22) | 175<br>(%55,7) | 139<br>(%44,3) | <0,001   |
| <b>KAH</b>    | 317<br>(%76,6)   | 97<br>(%23,4)  | 85<br>(%85)   | 15<br>(%15) | 232<br>(%73,9) | 82<br>(%26,1)  | 0,022    |
| <b>DM+KAH</b> | 354<br>(%85,5)   | 60<br>(%14,5)  | 94<br>(%94)   | 6<br>(%6)   | 260<br>(%82,8) | 54<br>(%17,2)  | 0,006    |

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı

#### **Kalsitriol kullanım sıklıkları**

Tüm Katılımcıların 120’si (%29,3) aktif VD analogu (kalsitriol) kullanmaktadır. Kalsitriol kullanan hastaların tamamı hasta grubunda olup, kontrol grubunda kalsitriol kullanan hasta yoktur. Hasta grubunun evrelere göre Kalsitriol kullanım sıklığı Tablo 4.17’de verilmiştir. En az iki grup arasında fark saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001).

**Tablo 4.17.** Hasta grubunun evrelere göre kalsitriol kullanım sıklığı.

|                   | Evre 3 KBH    |               | Evre 4 KBH    |               | Evre 5 KBH    |               | P değeri |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------|
|                   | Yok           | Var           | Yok           | Var           | Yok           | Var           |          |
| <b>Kalsitriol</b> | 97<br>(%74,6) | 33<br>(%25,4) | 72<br>(%54,5) | 60<br>(%45,5) | 21<br>(%43,8) | 27<br>(%56,3) | <0,001   |

**Komorbidite varlığına göre biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerin kıyaslaması**

Hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin HT varlığına göre karşılaştırması Tablo 4.18’de verilmiştir.

**Tablo 4.18.** HT varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması.

|                                                | <b>HT Yok (n:51)</b> | <b>HT Var (n:263)</b> | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Yaş ortalama (yıl) (ort±ss)</b>             | 52,3 (±17,1)         | 62,05(±11,9)          | <0,001          |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 54,0                 | 63,0                  |                 |
| <b>Kr (mg/dl) (ort±ss)</b>                     | 2,67 (±1,16)         | 2,65 (±1,30)          | 0,548           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 2,40                 | 2,24                  |                 |
| <b>GFH (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) (ort±ss)</b> | 28,51 (±12,22)       | 27,84 (±12,69)        | 0,621           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 28,0                 | 26,0                  |                 |
| <b>VD (ng/ml) (ort±ss)</b>                     | 20,2 (±15,41)        | 20,92 (16,6)          | 0,867           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 17,0                 | 18,0                  |                 |
| <b>PTH (pg/ml) (ort±ss)</b>                    | 140,1 (±106,9)       | 162,5 (±182,8)        | 0,829           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 119                  | 112                   |                 |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mg/dl) (ort±ss)</b>        | 9,3 (±0,84)          | 9,36 (±0,6)           | 0,975           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 9,4                  | 9,35                  |                 |
| <b>Alb. (gr/dl)(ort±ss)</b>                    | 4,13 (±0,35)         | 4,15 (±0,32)          | 0,758           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 4,2                  | 4,1                   |                 |
| <b>P (mg/dl) (ort±ss)</b>                      | 3,9 (±0,73)          | 4 (±0,79)             | 0,615           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 3,9                  | 3,9                   |                 |
| <b>Ü.A. (mg/dl) (ort±ss)</b>                   | 6,51 (±1,53)         | 6,67 (±1,46)          | 0,727           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 6,5                  | 6,5                   |                 |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b>                    | 0,49 (±0,47)         | 0,72 (±1,08)          | 0,290           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 0,29                 | 0,40                  |                 |
| <b>İdr.pro/kre (mg/mg)</b>                     | 1,38 (±2,14)         | 1,52 (±2,06)          | 0,379           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 0,44                 | 0,70                  |                 |
| <b>NLO (ort±ss)</b>                            | 2,77 (±1,29)         | 3,19 (±1,99)          | 0,070           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 2,32                 | 2,80                  |                 |
| <b>PLO (ort±ss)</b>                            | 125,8 (±51,4)        | 144,2(±72,8)          | 0,040           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 108,6                | 130                   |                 |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b>                       | 8,3 (±0,96)          | 8,46 (±1,03)          | 0,471           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 8,3                  | 8,4                   |                 |

HT: Hipertansiyon, ss: Standart Sapma, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, İdr.pro/kre: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, CRP: C-Reaktif Protein

Hasta grubunun DM varlığına göre biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi sırasıyla Tablo 4.19’da verilmiştir.

**Tablo 4.19.** DM varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması.

|                                                  | DM Yok (n:51) | DM Var (n:263) | P değeri |
|--------------------------------------------------|---------------|----------------|----------|
| <b>Yaş ortalama</b> (yıl) (ort±ss)               | 58,1 (±14,9)  | 63,3 (±10,5)   | 0,003    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 59,0          | 64,0           |          |
| <b>Kr</b> (mg/dl) (ort±ss)                       | 2,72 (±1,25)  | 2,57 (±1,31)   | 0,089    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 2,38          | 2,18           |          |
| <b>GFH</b> (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) (ort±ss) | 27,4 (±12,1)  | 28,6 (±13,1)   | 0,506    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 26,0          | 27,0           |          |
| <b>VD</b> (ng/ml) (ort±ss)                       | 21,7 (±18,2)  | 19,6 (±13,7)   | 0,166    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 19,0          | 17,0           |          |
| <b>PTH</b> (pg/ml) (ort±ss)                      | 160,5(±183,6) | 156,5(±157,5)  | 0,752    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 117,5         | 111,5          |          |
| <b>Ca<sup>++</sup></b> (mg/dl) (ort±ss)          | 9,4 (±0,67)   | 9,2 (±0,6)     | 0,032    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 9,5           | 9,3            |          |
| <b>Alb.</b> (gr/dl)(ort±ss)                      | 4,2 (±0,33)   | 4,08 (±0,31)   | <0,001   |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 4,2           | 4,1            |          |
| <b>P</b> (mg/dl) (ort±ss)                        | 3,9 (±0,74)   | 4,08 (±0,31)   | 0,095    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 3,85          | 4,1            |          |
| <b>Ü.A.</b> (mg/dl) (ort±ss)                     | 6,69 (±1,49)  | 6,59 (±1,44)   | 0,577    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 6,55          | 6,4            |          |
| <b>CRP</b> (mg/dl) (ort±ss)                      | 0,61 (±1,12)  | 0,77 (±0,85)   | 0,014    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 0,32          | 0,48           |          |
| <b>İdr.pro/kre</b> (mg/mg)                       | 1,1 (±1,65)   | 2,0 (±2,43)    | <0,001   |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 0,45          | 0,93           |          |
| <b>NLO</b> (ort±ss)                              | 2,77 (±1,12)  | 3,57 (±2,49)   | 0,002    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 2,59          | 2,97           |          |
| <b>PLO</b> (ort±ss)                              | 133,0 (±50,9) | 151,6 (±87,5)  | 0,134    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 125,0         | 128,7          |          |
| <b>MPV</b> (fl) (ort±ss)                         | 8,4 (±0,99)   | 8,48 (±1,06)   | 0,840    |
| <b>Ortanca değer</b>                             | 8,4           | 8,4            |          |

DM: Diyabetes Mellitus, ss: Standart Sapma, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, İdr.pro/kre: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, CRP: C-Reaktif Protein

Hasta grubunun KAH varlığına göre biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi sırasıyla Tablo 4.20’de verilmiştir.

**Tablo 4.20.** KAH varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması.

|                                               | <b>KAH Yok (n:232)</b> | <b>KAH Var (n:82)</b> | <b>P değeri</b> |
|-----------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Yaş (yıl) (ort±ss)</b>                     | 58,4 (±14,1)           | 66,3 (±8,8)           | <0,001          |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 60                     | 67                    |                 |
| <b>Kr (mg/dl) (ort±ss)</b>                    | 2,71 (±1,23)           | 2,49 (±1,41)          | 0,035           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 2,4                    | 2,02                  |                 |
| <b>GFH (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>)(ort±ss)</b> | 27,3 (±12,4)           | 29,7 (±12,8)          | 0,133           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 26                     | 28                    |                 |
| <b>VD (ng/ml) (ort±ss)</b>                    | 20,8 (±17,4)           | 20,7 (±12,9)          | 0,538           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 18                     | 18                    |                 |
| <b>PTH (pg/ml) (ort±ss)</b>                   | 157,7 (±167,2)         | 161,7 (±187,1)        | 0,216           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 117,5                  | 110                   |                 |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mg/dl) (ort±ss)</b>       | 9,35 (±0,62)           | 9,35 (±0,69)          | 0,982           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 9,4                    | 9,2                   |                 |
| <b>Alb. (gr/dl) (ort±ss)</b>                  | 4,16 (±0,35)           | 4,12 (±0,27)          | 0,144           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 4,2                    | 4,1                   |                 |
| <b>P (mg/dl) (ort±ss)</b>                     | 3,99 (±0,79)           | 3,97 (±0,77)          | 0,786           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 3,90                   | 3,80                  |                 |
| <b>Ü.A. (mg/dl) (ort±ss)</b>                  | 6,7 (±1,44)            | 6,5 (±1,53)           | 0,315           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 6,5                    | 6,35                  |                 |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b>                   | 0,69 (±1,08)           | 0,67 (±0,78)          | 0,916           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 0,4                    | 0,3                   |                 |
| <b>İdr.pro/kr (mg/mg) (ort±ss)</b>            | 1,44 (±2,06)           | 1,66 (±2,12)          | 0,6             |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 0,66                   | 0,83                  |                 |
| <b>NLO (ort±ss)</b>                           | 3,09 (±2,02)           | 3,24 (±1,51)          | 0,128           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 2,72                   | 2,8                   |                 |
| <b>PLO (ort±ss)</b>                           | 142,0 (±72,4)          | 139,0 (±63,1)         | 0,506           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 129,0                  | 119,9                 |                 |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b>                      | 8,41 (±1,03)           | 8,49 (±0,98)          | 0,678           |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 8,4                    | 8,3                   |                 |

KAH: Koroner Arter Hastalığı, ss: Standart Sapma, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, İdr.pro/kr: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, CRP: C-Reaktif Protein

Hasta grubunun DM ve KAH birlikte varlığına göre biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi sırasıyla Tablo 4.21’de verilmiştir.

**Tablo 4.21.** KAH ve DM birlikte varlığına göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması.

|                                                | <b>KAH ve DM Yok<br/>(n:260)</b> | <b>KAH ve DM Var<br/>(n:54)</b> | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Yaş (yıl) (ort±ss)</b>                      | 59,4 (±13,9)                     | 65,2 (±8,8)                     | 0,008           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 61                               | 64                              |                 |
| <b>Kr (mg/dl) (ort±ss)</b>                     | 2,67 (±1,2)                      | 2,59 (±1,6)                     | 0,103           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 2,38                             | 1,9                             |                 |
| <b>GFH (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) (ort±ss)</b> | 27,5 (±12,1)                     | 30,09(±14,4)                    | 0,282           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 26                               | 28                              |                 |
| <b>VD (ng/ml) (ort±ss)</b>                     | 21,1(±16,8)                      | 19,2 (±14,04)                   | 0,291           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 18                               | 15                              |                 |
| <b>PTH (pg/ml) (ort±ss)</b>                    | 155,7 (±161,1)                   | 173,5 (±220)                    | 0,229           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 116,5                            | 105                             |                 |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mg/dl) (ort±ss)</b>        | 9,36 (±0,64)                     | 9,28 (±0,63)                    | 0,207           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 9,4                              | 9,2                             |                 |
| <b>Alb. (gr/dl) (ort±ss)</b>                   | 4,16 (±0,34)                     | 4,07 (±0,27)                    | 0,012           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 4,2                              | 4,1                             |                 |
| <b>P (mg/dl) (ort±ss)</b>                      | 4 (±0,78)                        | 3,92 (±0,8)                     | 0,367           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 3,9                              | 3,8                             |                 |
| <b>Ü.A. (mg/dl) (ort±ss)</b>                   | 6,69 (±1,49)                     | 6,45 (±1,35)                    | 0,316           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 6,5                              | 6,3                             |                 |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b>                    | 0,66 (±1,04)                     | 0,81 (±0,84)                    | 0,126           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 0,35                             | 0,5                             |                 |
| <b>İdr.pro/kr (mg/mg) (ort±ss)</b>             | 1,4 (±2,02)                      | 1,96 (±2,27)                    | 0,052           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 0,64                             | 0,86                            |                 |
| <b>NLO (ort±ss)</b>                            | 3,06 (±1,93)                     | 3,44 (±1,7)                     | 0,061           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 2,72                             | 2,99                            |                 |
| <b>PLO (ort±ss)</b>                            | 140,5 (±71,2)                    | 144,8 (±64,4)                   | 0,746           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 127,5                            | 129,3                           |                 |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b>                       | 8,43 (±1,02)                     | 8,46 (0,99)                     | 0,970           |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 8,4                              | 8,3                             |                 |

DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ss: Standart Sapma, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, İdr.pro/kre: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, CRP: C-Reaktif Protein

**VD düzeyine göre hastaların biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin kıyaslaması**

**Tablo 4.22.** VD düzeyine göre hasta grubunun biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması.

|                                               | <b>Grup 1<br/>(n:64)</b> | <b>Grup 2<br/>(n:186)</b> | <b>Grup 3<br/>(n:64)</b> | <b>P<br/>değeri</b> |
|-----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Yaş (yıl) (ort±ss)</b>                     | 60,1 (±12)               | 60,1 (±14,1)              | 61,7 (±12,5)             | 0,657               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 62,5                     | 61                        | 62                       |                     |
| <b>Kr (mg/dl) (ort±ss)</b>                    | 2,86 (±1,42)             | 2,62 (±1,18)              | 2,55 (±1,41)             | 0,252               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 2,56                     | 2,26                      | 2,09                     |                     |
| <b>GFH (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>)(ort±ss)</b> | 25,2 (±13,1)             | 27,7 (±11,6)              | 31,2 (±14,0)             | 0,040               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 24                       | 26,5                      | 29,5                     |                     |
| <b>PTH (pg/ml) (ort±ss)</b>                   | 187,7 (±161,7)           | 156,0 (±185,8)            | 136 (±136,9)             | 0,075               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 132                      | 116,5                     | 106                      |                     |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mg/dl) (ort±ss)</b>       | 9,18 (±0,64)             | 9,4 (±0,64)               | 9,38 (±0,62)             | 0,033               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 9,2                      | 9,4                       | 9,5                      |                     |
| <b>Alb. (gr/dl) (ort±ss)</b>                  | 4,03 (±0,41)             | 4,18 (±0,29)              | 4,19 (±0,31)             | 0,027               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 4,1                      | 4,2                       | 4,25                     |                     |
| <b>P (mg/dl) (ort±ss)</b>                     | 4,24 (±0,88)             | 3,94 (±0,75)              | 3,84 (±0,72)             | 0,015               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 4,15                     | 3,8                       | 3,8                      |                     |
| <b>Ü.A. (mg/dl) (ort±ss)</b>                  | 6,69 (±1,58)             | 6,67 (±1,44)              | 6,54 (±1,45)             | 0,819               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 6,4                      | 6,6                       | 6,55                     |                     |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b>                   | 0,9 (±1,35)              | 0,65 (±0,98)              | 0,55 (±0,58)             | 0,249               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 0,5                      | 0,36                      | 0,32                     |                     |
| <b>İdr.pro/kr (mg/mg) (ort±ss)</b>            | 2,39 (±2,67)             | 1,35 (±1,89)              | 0,98 (±1,53)             | 0,001               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 1,49                     | 0,68                      | 0,41                     |                     |
| <b>NLO (ort±ss)</b>                           | 3,08 (±1,74)             | 3,16 (±2,09)              | 3,07 (±1,42)             | 0,762               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 2,59                     | 2,76                      | 2,86                     |                     |
| <b>PLO (ort±ss)</b>                           | 143,6 (±61,6)            | 145,1 (±79,5)             | 127,7 (±42)              | 0,389               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 126,9                    | 130,6                     | 113,8                    |                     |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b>                      | 8,57 (±1,24)             | 8,38 (±0,91)              | 8,46 (±1,07)             | 0,734               |
| <b>Ortanca değer</b>                          | 8,55                     | 8,4                       | 8,25                     |                     |

Grup 1: VD eksikliği olanlar (25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi <10), Grup 2: VD yetersizliği olanlar [(25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 10-29], Grup 3: VD düzeyi normal olanlar [(25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi >29] DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ss: Standart Sapma, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, İdr.pro/kr: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, CRP: C-Reaktif Protein

VD düzeyine göre oluşturulan 3 grubun GFH değerleri karşılaştırıldığında en az iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0,04). Grupların ikili karşılaştırmasında farkın grup 1-3 karşılaştırmasından kaynaklandığı (p: 0,003), grup 1-2 ve grup 2-3 karşılaştırmasında (p: 0,376, p:0,354) farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmektedir.

Gruplar kalsiyum düzeyine göre karşılaştırıldığında en az 2 grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark olduğu görülmektedir (p: 0,033). Grupların ikili karşılaştırmasında grup 1’de kalsiyum değerinin grup 2’ye göre daha düşük olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0,037). Grup 1-3 ve grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p:0,101, p: 1,0).

Gruplar albümin düzeyine göre karşılaştırıldığında en az 2 grup arasında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmiştir (p: 0,027). Grupların ikili karşılaştırmasında ise grup 1’de albümin düzeyinin grup 2 ve grup 3’ten daha düşük olduğu ve farkın istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmektedir (p: 0,045, p: < 0,05). Grup 2-3 karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 1,0).

Gruplar fosfor düzeyine göre karşılaştırıldığında; en az 2 grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,015). Grupların ikili karşılaştırmasında ise grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,426). Grup 1’de fosfor düzeyi hem grup 2, hem grup 3’ten daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,041, p: 0,020).

Grupların spot idrar protein/kreatinin oranı karşılaştırıldığında en az 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,001). Grupların ikili karşılaştırmasında ise grup 1’de spot idrar protein/kreatinin oranı hem grup 2, hem grup 3’ten daha yüksek olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,007, p:0,001). Grup 2-3 karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0,426).



## GFH ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerin korelasyon analizi

Hasta grubunun GFH düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler korelasyon analizi Tablo 4.23'te verilmiştir.

**Tablo 4.23.** Hasta grubunun GFH düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler korelasyon analizi.

|                    | GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) |        |         |
|--------------------|----------------------------------|--------|---------|
|                    | n                                | r      | p       |
| Yaş                | 314                              | 0,129  | 0,022   |
| Kreatinin          | 314                              | -0,931 | < 0,001 |
| VD düzeyi          | 314                              | 0,158  | 0,005   |
| PTH                | 302                              | -0,486 | < 0,001 |
| Kalsiyum           | 311                              | 0,233  | < 0,001 |
| Fosfor             | 309                              | -0,455 | < 0,001 |
| Albümin            | 309                              | 0,138  | 0,015   |
| CRP                | 301                              | 0,34   | 0,55    |
| Ürik asit          | 312                              | -0,48  | 0,395   |
| Spot idr. prot/kre | 295                              | -0,468 | < 0,001 |
| Nötrofil           | 314                              | -0,150 | 0,008   |
| Lenfosit           | 314                              | 0,195  | 0,001   |
| Platelet           | 314                              | -0,007 | 0,904   |
| NLO                | 314                              | -0,265 | < 0,001 |
| PLO                | 314                              | -0,183 | 0,001   |
| MPV                | 314                              | -0,38  | 0,499   |

r: Korelasyon Katsayısı, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, CRP: C-Reaktif Protein, İdr.pro/kre: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi

GFH'nın diğer parametreler ile korelasyon analizinde; GFH ile kreatinin düzeyi(r: -0,931, p:<0,001), PTH düzeyi (r: -0,486, p:<0,001), fosfor düzeyi (r: -0,455, p: <0,001), spot idrar protein/ kreatinin oranı (r: -0,468, p: <0,001, nötrofil sayısı (r: -0,150, p:0,008), NLO (r: -0,265, p:0,001) ve PLO (r: -0,183, p:0,001) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

GFH ile VD düzeyi (r: 0,158, p:0,005), kalsiyum düzeyi (r: 0,233, p: 0,001), albümin düzeyi (r: 0,138, p:0,015) ve lenfosit sayısı (r: 0,195, p:0,001) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

### Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerin korelasyon analizi

Hasta grubunun serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler korelasyon analizi Tablo 4.24'te verilmiştir.

**Tablo 4.24.** Hasta grubunun serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler korelasyon analizi.

|                    | Serum 25(OH)D <sub>3</sub> Düzeyi |        |         |
|--------------------|-----------------------------------|--------|---------|
|                    | n                                 | r      | p       |
| Yaş                | 314                               | 0,067  | 0,234   |
| Kreatinin          | 314                               | -0,113 | 0,046   |
| GFH                | 314                               | 0,158  | 0,005   |
| PTH                | 302                               | -0,178 | 0,002   |
| Kalsiyum           | 311                               | 0,095  | 0,094   |
| Fosfor             | 311                               | -0,136 | 0,016   |
| Albümin            | 309                               | 0,131  | 0,021   |
| CRP                | 301                               | -0,092 | 0,11    |
| Ürik asit          | 312                               | 0,028  | 0,617   |
| Spot idr. prot/kre | 295                               | -0,267 | < 0,001 |
| Nötrofil           | 314                               | -0,040 | 0,476   |
| Lenfosit           | 314                               | -0,079 | 0,164   |
| Platelet           | 314                               | -0,128 | 0,023   |
| NLO                | 314                               | 0,029  | 0,602   |
| PLO                | 314                               | -0,041 | 0,473   |
| MPV                | 314                               | -0,40  | 0,477   |

r: Korelasyon Katsayısı, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, CRP: C-Reaktif Protein, İdr.pro/kre: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi

Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin diğer parametreler ile korelasyon analizinde; serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile kreatinin düzeyi (r: -0,113, p: 0,046), PTH düzeyi (r:-0,178, p:0,002), fosfor düzeyi (r: -0,136, p: 0,016), spot idrar prot/kre oranı (r: -0,265, p:<0,001) ve platelet sayısı (r: -0,128 p:0,02) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile GFH değeri (r: 0,158, p: 0,005) ve albümin düzeyi (r :0,131 p:0,021) arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır.

Aktif VD analogu (kalsitriol) kullanan hastalar çıkartıldıktan sonra serum VD düzeyi ile PTH, kalsiyum ve fosfor düzeyi ile korelasyon analizi yeniden yapıldı (Bkz; Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** Hasta grubunda olup, kalsitriol kullanmayan hastaların serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile kalsiyum, fosfor ve PTH korelasyon analizi.

|                 | Serum 25(OH)D <sub>3</sub> Düzeyi |        |       |
|-----------------|-----------------------------------|--------|-------|
|                 | n                                 | r      | p     |
| <b>PTH</b>      | 180                               | -0,271 | 0,003 |
| <b>Kalsiyum</b> | 188                               | 0,124  | 0,089 |
| <b>Fosfor</b>   | 188                               | -0,032 | 0,666 |

PTH: Parathormon, r: Korelasyon Katsayısı

Kalsitriol kullanmayan hastaların serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile PTH korelasyon analizinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan negatif korelasyon saptanmıştır (r: -0,271, p:0,003)

Hasta grubu VD düzeyine 4 gruba ayrıldı. En düşük VD düzeyine sahip %25 hasta (alt çeyrek) ile en yüksek VD düzeyine sahip %25 hastanın (üst çeyrek) biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.26'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.26.** VD düzeyine göre alt çeyrek ile üst çeyreğin biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırması.

|                                                | Alt çeyrek   | Üst çeyrek    | P değeri |
|------------------------------------------------|--------------|---------------|----------|
| <b>Yaş (yıl) (ort±ss)</b>                      | 58.9 (±12.5) | 61.7 (±13.7)  | 0,112    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 61.5         | 63            |          |
| <b>Kr (mg/dl) (ort±ss)</b>                     | 2,86 (±1,37) | 2.53 (±1.34)  | 0,057    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 2.56         | 2.07          |          |
| <b>GFH (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) (ort±ss)</b> | 25.4 (±13.1) | 30.4 (±13.0)  | 0,009    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 25           | 30            |          |
| <b>VD (ng/ml) (ort±ss)</b>                     | 8.08 (±1,93) | 38 (±21.5)    | <0,001   |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 8            | 32            |          |
| <b>PTH (pg/ml) (ort±ss)</b>                    | 194 (±168)   | 132 (±126)    | 0,005    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 134          | 106           |          |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mg/dl) (ort±ss)</b>        | 9.23 (±0.64) | 9.58(±0,58)   | 0,096    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 9.20         | 9.45          |          |
| <b>Alb. (mg/dl) (ort±ss)</b>                   | 4.05 (±0.38) | 4.18 (±0,29)  | 0,036    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 4.1          | 4.20          |          |
| <b>P (mg/dl) (ort±ss)</b>                      | 4.23 (±0.85) | 3.9 (±0.70)   | 0,015    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 4.1          | 3.9           |          |
| <b>Ü.A. (mg/dl) (ort±ss)</b>                   | 6.72 (±1.5)  | 6.57 (±1.51)  | 0,968    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 6.4          | 6.6           |          |
| <b>CRP (mg/dl) (ort±ss)</b>                    | 0.92 (±1.56) | 0.60 (±0.69)  | 0,303    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 0.5          | 0.33          |          |
| <b>İdr.pro/kr (mg/mg) (ort±ss)</b>             | 2.28 (±2.61) | 0.98 (±1.43)  | <0,001   |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 1.31         | 0.42          |          |
| <b>NLO (ort±ss)</b>                            | 3.1 (±2.02)  | 3.04 (±1.4)   | 0,354    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 2.59         | 2.91          |          |
| <b>PLO (ort±ss)</b>                            | 146.6 (±78)  | 131.3 (±46.5) | 0,497    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 127.5        | 119.0         |          |
| <b>MPV (fl) (ort±ss)</b>                       | 8.53 (±1.16) | 8.3 (±1.02)   | 0,149    |
| <b>Ortanca değer</b>                           | 8.5          | 8.2           |          |

Grup A: VD düzeyi en düşük %25 hasta, Grup B: VD düzeyi en yüksek %25 hasta DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ss: Standart Sapma, Kre: Kreatinin, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, VD: Vitamin D, PTH: Parathormon, Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum, Alb: Albümin, P: Fosfor, UA: Ürik Asit, CRP: C-Reaktif Protein, İdr.pro/kr: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, p:<0,05: İstatistiksel Anlamlılık Eşiği

Yapılan değerlendirme neticesinde alt çeyrekte PTH, fosfor ve spot idrarda protein/kreatinin oranı daha yüksek saptanmış olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,005, p:0,015, p:<0,001). Üst çeyrekte albümin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (p:0,036).

## 5. TARTIŞMA

Daha önce de bahsedildiği gibi KBH olanlarda mortalite hızı oldukça yüksektir. KBH olanlarda artmış inflamasyon mevcut olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. KBH'da kardiyovasküler hastalık sıklığının genel popülasyona göre 10-20 kat artmış olduğu belirtilmektedir [174]. DM, HT ve hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri KBH'da yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Mevcut kanıtlar KBH'sı olanlarda artmış oksidatif stres ve inflamasyonun artmış oranda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir [4, 5, 6]. Son yıllarda KBH hastalarında inflamasyon artışını, belirteçlerini, nedenlerini ve beraberinde getirdiği olumsuz sonuçları irdeleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Okyay ve ark.'nın 2013 yılında yayınlanan, KBH'da ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde inflamasyonun rolünü araştırdığı çalışmada NLO tüm hasta gruplarında kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada NLO değerinin IL-6 ve hs-CRP düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür [175]. Yılmaz ve ark.'nın 2017 yılında yayınlanan, evre 3-4 KBH hastalarında MPV ve NLO'nun inflamasyon ve proteinüri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada hasta grubunda daha yüksek NLO ve CRP düzeyleri saptanmıştır [176]. HY Ju ve ark. tarafından yapılan çalışmada KBH hastalarında MPV ve GFH arasında negatif korelasyon saptanmış. Ayrıca evre ilerledikçe MPV değerinin arttığı gösterilmiştir [177]. Turkmen ve ark.'nın SDBY hastalarında NLO, PLO ve inflamasyon ilişkisini incelediği 2013 yılında yayınlanan çalışmasında; PLO değeri 140 ve üzerinde olan hastaların NLO, IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerleri, PLO değeri 139 ve altında olanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada PLO'nun IL-6 ve TNF- $\alpha$  korelasyonu, NLO'nun IL-6 ve TNF- $\alpha$  korelasyon ile karşılaştırılmış ve SDBY olanlarda PLO'nun NLO'ya göre daha iyi bir inflamasyon belirteci olduğu sonucuna varılmıştır [178].

Bizim çalışmamızda NLO, PLO, CRP ve MPV değerleri hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. NLO, CRP ve MPV değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0,001, p: 0,004, p:0,031). Bu sonuçlar daha önce yapılmış çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Hasta alt gruplarının karşılaştırmasında ise evre 3'te evre 4 ve 5'e göre daha düşük NLO değerleri saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,009, p :<0,001). Evre 4-5 karşılaştırmasında evre 5'te NLO değerleri daha yüksek saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p: 0,641). Analizlerde evre ilerledikçe PLO değerinin de arttığı görülmekle beraber, Evre 3-4 karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,037). Evre 3-4 ve evre 3-5 karşılaştırmasında fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p: 0,071, p: 1,0). MPV değerinin KBH alt grupları arası karşılaştırmasında evre ilerledikçe MPV değerleri daha yüksek saptanmış olup farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p: 0,607). Ayrıca GFH ile NLO (r: -265, p:<0,001) ve PLO (r: -183, p: 0,001) arasında negatif korelasyon gösterilmiş olup, bu sonuç GFH azaldıkça inflamasyonun arttığını desteklemektedir. Elde edilen bu sonuçlar GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalarda artmış inflamasyon olduğunu desteklemekte olup, daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bunun yanında çalışmamızda KBH'da evre ilerledikçe bazı inflamatuvar parametrelerin artma eğiliminde olduğu da gösterilmiştir. KBH olanlarda artmış inflamasyonun olumsuz sonuçları çok sayıda çalışmada gösterilmiş olup, inflamasyonu ve beraberinde getirdiği riskleri azaltmak adına yeni tedavi yaklaşımları belirlemek için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KBH'da VD eksikliğinin oldukça sık olduğu prediyaliz, HD ve PD hastalarını içeren birçok çalışmada gösterilmiştir [104]. KBH hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların sadece %14'ünde normal VD düzeyleri saptanmıştır [179]. Bir başka çalışmada prediyaliz hastalarında %86 oranında (n:43) suboptimal (<30 ng/ml) VD düzeyleri saptanmıştır [180]. Çalışmamızda hasta grubunda VD eksikliği, yetersizliği ve normal düzeyi sıklığı sırasıyla %20,4, %59,2 ve %20,4 oranında saptanmıştır. Suboptimal VD düzeyi %79,6 olup sonuçlar literatür ile uyumludur. Kontrol grubu ile karşılaştırmada istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmamıştır (p: 0,381). Ancak hasta

grubunda GFH ve VD düzeyi korelasyon analizi yapılmış ve istatistiksel anlamlılığa ulaşan pozitif korelasyon saptanmıştır (r: 0,158, p:0,005). Bu da KBH'da GFH düşükçe VD eksikliğine meyil olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda VD eksikliğinin Kasım-Mart döneminde daha sık olduğu belirtilmiştir [35]. Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir araştırmada (n:14925) kış aylarında VD eksikliğinin daha sık olduğu ve sıklığın Mart ayında en üst düzeye ulaştığı belirtilmektedir [181]. Bu çalışmada da daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde VD eksikliği sıklığının kış aylarında daha yüksek olduğu saptandı (p: 0,001).

KBH olanlarda hiperfosfatemi, hipokalsemi, ve sekonder hiperparatiroidinin evre 3'ten itibaren gözlenebildiği ayrıca bu bozuklukların artmış vasküler kalsifikasyon ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir [4, 21]. Saliba ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (n:19172) serum VD düzeyi ile PTH arasında negatif korelasyon (r: -0.176, p <0.001) saptanmıştır [72]. VD ve PTH arasındaki anlamlı negatif korelasyon başka çalışmalarda da gösterilmiştir [182, 183]. Bu çalışmada da hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde daha önce yapılmış çalışmalara benzer olarak serum VD düzeyi ile PTH arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r: -0.178, p: 0,002).

Kalsitriol KBH'da sekonder hiperparatiroidiyi kontrol altına almak, yüksek döngülü kemik hastalığı gelişimini önlemek veya riskini azaltmak amacı ile kullanılan aktif VD analogudur [4, 16]. Kalsitriol kullanımı PTH düzeyini etkilediğinden, kalsitriol kullanmayan hastalarda korelasyon analizi yeniden yapılmış olup, serum VD düzeyi ile PTH arasında daha kuvvetli negatif korelasyon saptanmıştır (r: -0.271, p: 0.003). Kalsitriol kullanmayan hastalarda yapılan korelasyon analizinde serum VD düzeyi ile kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p: 0,089, p: 0,666). Mirchi ve ark.'nın HD ve PD hastaları ile yaptığı çalışmada da serum VD düzeyi ile kalsiyum, albümin, fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır [73]. Hasta grubunda VD düzeyine göre alt çeyrek ile üst çeyrek karşılaştırıldığında ise, alt çeyrekte PTH ve fosfor daha yüksek, albümin düzeyi ise daha düşük saptanmış olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,005, p:0,015, p:0,036).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi ve VDR'nin varlığı immün sistem hücreleri dahil olmak üzere birçok hücrede gösterilmiştir. Hem doğal immün sistem, hem de kazanılmış immün sistemde VD'nin önemli etkileri saptanmış olup, birçok araştırmada bu etkiler gösterilmiştir [27, 28]. VD'nin immün sistem düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmektedir [99]. VD ve inflamasyon ilişkisi birçok çalışmada gösterildiği gibi bu ilişkiyi gösteremeyen çalışmalar da vardır. Mirchi ve ark.'nın HD ve PD hastalarını değerlendirdiği çalışmada HD hastalarında serum VD düzeyi ile NLO ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ilişki saptanmıştır. Düşük serum VD düzeylerinde daha yüksek NLO ve hs-CRP saptanmıştır [73]. Aynı çalışmada NLO ve hs-CRP'nin pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Akbas ve ark. kreatinin değeri <1,2 mg/dl olan 4120 hasta ile yaptığı çalışmada serum VD seviyesi düşük olan grupta daha yüksek NLO ve PLO değerleri saptamıştır (p: 0.001, p< 0.001) [184]. Farklı bir çalışmada ise KBH olmayan popülasyonda ve KBH olan popülasyonda serum VD düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [185]. 2011 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada VD eksikliğinin inflamasyona katkıda bulunduğu belirtilmektedir [186].

Bu çalışmada hasta grubunda olup VD eksikliği, VD yetersizliği, normal VD düzeyi olanlar arasında CRP, NLO, PLO ve MPV düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.249, p: 0.762, p: 0.389, p: 0.734). Benzer şekilde serum VD düzeyi ve inflamatuvar belirteçlerin korelasyon analizinde de istatistiksel anlamlılığa ulaşan korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda VD düzeyine göre alt çeyrek ile üst çeyrek karşılaştırıldığında da inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Proteinüri varlığının hem DM olanlarda hem de DM olmayanlarda kronik böbrek yetmezliğine ilerleme riski ile güçlü bir ilişkisi vardır [187]. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokörleri [anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ)] hem DM hastalarında, hem de DM olmayan hastalarda proteinüriyi ve böbrek hastalığının ilerleme hızını azaltmaktadır [188]. Momeni ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VD eksikliği veya yetersizliği olan tip 2 DM hastalarında VD verilmesinin plasebo ile karşılaştırmasında; VD'nin plaseboya göre proteinüriyi anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir [189]. Farklı bir çalışmada diyabetik nefropati tanısı ile izlenen ve



RAS blokörü kullanan hastalarda VD düzeyini oral kolekalsiferol ile düzeltmenin albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir [190]. Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyabetik nefropatisi (DN) olan hastaların normoalbüminürik (NA) DM hastaları ile karşılaştırmasında; DN olan hastalarda daha düşük VD düzeyleri saptanmıştır [191]. Aynı çalışmada VD düzeyi düşük ve DN olanlarda 800 IU/gün oral kolekalsiferol verilmesinin 2 aylık süreçte albüminüriyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır [191].

Bu çalışmada KBH olanlarda yapılan analizlerde VD eksikliği olanlar (grup 1), VD yetersizliği olanlar (grup 2) ve VD düzeyi normal olanlar (grup 3) karşılaştırıldığında spot idrarda prot/kre oranı en az iki grupta farklı saptanmıştır (p:0,001). Yapılan ikili analizlerde ise grup 1'de spot idrar prot/kre oranı hem grup 2 hem grup 3'ten daha yüksek olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.007, p:0.001). Grup 2-3 karşılaştırmasında grup 2 spot idrar prot/kre oranı grup 3'ten daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (p: 0,426). Hasta grubunda VD düzeyine göre alt çeyrekteki hastaların spot idrar pro/kre oranı üst çeyrekteki hastalardan daha yüksek saptanmıştır (p< 0.001). Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde de serum VD düzeyi ile spot idrar pro/kre oranı arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (r: -0.267, p: <0.001). Son yıllarda VD metabolitlerinin RAS inhibasyonunda rolü olduğu ayrıca glomerüloskleroza önleyerek ve anti-proteinürik etki ile renoprotektif etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [192, 193]. Çalışmamızda serum VD düzeyi ile proteinüri miktarı arasında ilişki saptanmış olup, elde edilen sonuçlar daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Proteinürisi olan hastaların tedavisinde klasik güncel yaklaşımların yanında VD verilmesinin rolü ve önemini ortaya koymak adına geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda katılımcıların eşlik eden kronik hastalıkları da değerlendirilmiştir. HT sıklığı kontrol grubunda %52 iken, hasta grubunda bu oran %83,8'e yükselmektedir (p<0,001). Hasta grubunda HT hastalığı olan grupta olmayanlara göre NLO (p: 0,07), PLO (0,04) ve MPV (0,47) daha yüksek saptanmış olup, PLO farkı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır. Okyay ve ark.'nın yaptığı çalışmada KBH hastalarında HT eşlik edenlerde NLO değeri HT eşlik etmeyenlerden daha yüksek bulunmuştur [175]. DM sıklığı kontrol grubunda

DM sıklığı %22, hasta grubunda ise %44,3 olarak bulunmuştur. DM eşlik etme durumuna göre hasta grubu değerlendirildiğinde DM varlığında CRP (p: 0,014), NLO (p: 0,002), PLO (p: 0,134) ve MPV (0,84) daha yüksek saptanmıştır. DM olanlarda albümin düzeyi daha düşük idrar pro/kre oranı daha yüksek saptanmıştır (p: <0,001, p: <0,001). Verdoia ve ark. bir çalışmada DM olanlarda NLO'nun daha yüksek değerlerde olduğunu ve bu hasta grubunda yüksek NLO'nun KAH sıklığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [194]. Major kardiyovasküler risk faktörlerinden DM ve HT varlığında bazı inflamatuvar parametrelerde anlamlı yüksekliklerin olması inflamasyonun kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Hastaların ırk ve genetik özellikleri, yaşam tarzı ve diyet özellikleri, vücut kitle indeksleri, KBH'nın süresi, VD<sub>3</sub> kullanım durumu bilinmiyordu. Bu durumlarla beraber çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

Son yıllarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında kronik inflamasyon ve oksidatif stresin kardiyovasküler hastalık gelişimindeki rolü ve süreci etkileyen faktörler üzerinde durulmaktadır. VD eksikliğinin renal ve kardiyovasküler açıdan olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir [94, 95, 98]. VD düzeyinin inflamasyon ile ilişkisi inceleyen bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise gösterilememiştir [73, 184-187]. Bu çalışmada KBH olanlarda serum VD düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre inflamatuvar belirteçlerin artmış olduğu ayrıca KBH'da evre ilerledikçe inflamatuvar belirteçlerin artış gösterdiği saptandı. Bu sonuçlar KBH olanlarda artmış inflamasyon varlığını destekler niteliktedir. Eşlik eden DM ve HT varlığının inflamatuvar parametrelerde fark yarattığı da gösterilmiştir. Bunun yanında KBH olanlarda VD düzeyi ile proteinüri düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Bu noktada renal ve kardiyovasküler açıdan önemli bir faktör olan proteinürinin azaltılması noktasında VD'nin rolü gündeme gelebilir. Bu hususta geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Hasta grubunda 64 (%20,4) hastada VD eksikliği, 186 (%60,2) hastada VD yetersizliği saptandı. VD düzeyi normal olan hasta sayısı ise 64 (%20,4) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 11 (%11) hastada VD eksikliği 67 (%67) hastada VD yetersizliği 22 hastada ise normal VD düzeyi saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. VD eksikliğinin kış aylarında daha sık olduğu görüldü.
2. Serum kalsiyum ve serum albümin düzeyleri hasta grubunda daha düşük, serum fosfor ve PTH düzeyleri ise daha yüksek saptandı. KBH evresi ilerledikçe kalsiyumun düşme eğiliminde, fosfor ve PTH'ın ise yükselme eğiliminde olduğu görüldü.
3. Spot idrarda protein/kreatinin oranı; hasta grubunda daha yüksek saptandı. KBH evresi ilerledikçe yükselme eğiliminde olduğu görüldü. Ayrıca spot idrar pro/kr oranının VD düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği ve VD eksikliği olanlarda daha yüksek değerlere ulaştığı görüldü.
4. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek NLO, MPV ve CRP değerleri saptandı. KBH olanlarda NLO ve PLO'nun GFH ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.
5. KBH olanlarda serum VD düzeyi ile inflamatuvar belirteçler (CRP, NLO, PLO, MPV) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
6. VD eksikliği, VD yetersizliği ve normal VD düzeyi olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada kalsiyum, fosfor, PTH ve albümin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptandı. VD eksikliği olanlarda fosfor ve PTH daha yüksek kalsiyum ve albümin daha düşük saptandı. VD düzeyinin biyokimyasal parametrelerle yapılan korelasyon analizinde VD düzeyi ile fosfor ve PTH arasında negatif korelasyon; VD ve albümin düzeyi arasında ise pozitif korelasyon saptandı.

7. Hasta grubunda %83,8 hastada HT eşlik ediyordu. HT olan hastalarda NLO, PLO ve MPV daha yüksek saptandı. Değerlendirmede PLO arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaştı.
8. Hasta grubunda %44,3 hastada DM eşlik ediyordu. DM olan hastalarda CRP, NLO, PLO, MPV daha yüksek saptanmış olup, CRP ve NLO arasındaki farklar istatistiksel anlamlılığa ulaştı. DM olan hastalarda albümin daha düşük idr. pro/kre oranı daha yüksek saptandı.



## 7. ÖZET

### **Kronik Böbrek Hastalığı Olanlarda Serum 25(OH)D<sub>3</sub> Düzeyinin Biyokimyasal, İnflamatuvar Ve Nutrisyonel Parametreler İle İlişkisi**

Vitamin D'nin (VD) organizmada birçok rolünün olduğu son yıllarda VDR ve 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesinin çok sayıda dokuda gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Biz bu çalışmada KBH olanlarda VD düzeyinin biyokimyasal, inflamatuvar ve nutrisyonel parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya polikliniğimizde KBH tanısı ile izlemde olan henüz renal replasman tedavisi almamış hastaların verileri retrospektif incelenerek dahil etme kriterlerini karşılayan 314 hasta ve GFH'ı 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olup, kriterleri karşılayan 100 hasta (kontrol grubu) dahil edildi. Katılımcıların yaş, cinsiyet, kreatinin, GFH, serum 25(OH)D<sub>3</sub>, kalsiyum, albümin, fosfor, parathormon (PTH), spot idrarda protein/kreatinin oranı, ürik asit, nötrofil, lenfosit, platelet, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve MPV değerleri kaydedilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyine göre; VD eksikliği olanlar, (<10 ng/ml), VD yetersizliği olanlar (10-29 ng/ml) ve VD düzeyi normal olanlar (>29 ng/ml) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Hasta grubu klasik KBH evrelemesine göre Evre 3 (GFH 30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>), evre 4 (GFH 15-29 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ve evre 5 (GFH<15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar biyokimyasal, inflamatuvar ve nutrisyonel parametreler açısından karşılaştırıldı.

VD grupları arasında inflamatuvar parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı ancak spot idrarda pro/kre oranı VD eksikliği olanlarda anlamlı şekilde daha yüksekti. VD grupları arasında kalsiyum albümin ve fosfor düzeyleri açısından da fark vardı. KBH alt grupları arasında inflamatuvar ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark vardı.

Sonuç olarak; KBH olanlarda serum VD düzeyi ile inflamatuvar parametreler arasında ilişki saptanmadı, ancak serum VD düzeyinin spot idr.protokre ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterildi. Bu noktada renal ve

kardiyovasküler açıdan önemli bir faktör olan proteinürinin azaltılması noktasında VD'nin rolü gündeme gelebilir.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamasyon, vitamin D, kronik böbrek hastalığı, Vitamin D ve inflamasyon



## 8. ABSTRACT

### **Association Between Serum 25(OH)D<sub>3</sub> Level and Biochemical, Inflammatory and Nutritional Parameters in Chronic Kidney Disease Patients**

In last decades; VDR and 1 $\alpha$  hydroxylase activity has discovered in many tissues and it's clear that Vitamin D (VD) has several roles in the organism, now. In this study we aimed to evaluate the association between serum 25(OH)D<sub>3</sub> level and biochemical, inflammatory and nutritional parameters in chronic kidney disease (CKD) patients.

We searched by using database of Akdeniz University Hospital and found 314 CKD patients as study group and 100 patients as control group who have met the criteria. We recorded age, gender, serum creatinine level, glomerular filtration rate (GFR), serum 25(OH)D<sub>3</sub>, calcium, albumin, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) levels, spot urine protein/creatinine ratio, uric acid, neutrophile, lymphocyte, platelet counts, neutrophile/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) for all patients and performed statistical analysis by using SPSS 23 statistical programme.

We organized patients in three groups according to their VD levels. Groups consisted of patients with VD deficiency (VD level less than 10 ng/ml), VD insufficiency (VD level between 10-29 ng/ml) and normal VD levels (VD level 30 ng/ml and more). Participants grouped as stage 3 (GFR between 30-59), stage 4 (GFR between 15-29), stage 5 (GFR <15) according to classical CKD staging system. All groups were compared regarding their biochemical, inflammatory and nutritional status.

No significant association was found between 25(OH)D<sub>3</sub> and inflammatory parameters (CRP, NLR, PLR, MPV) in CKD patients while spot urine protein/creatinine ratio, albumine, phosphorus and PTH levels were significantly associated with serum 25(OH)D<sub>3</sub> level. Especially spot urine protein/creatinine ratio and PTH level were higher in patients with VD deficiency. CRP, NLR,

MPV, calcium, phosphorus, PTH, uric acid and PTH levels were also different among CKD subgroups and differences were statistically significant.

In conclusion; there was no statistically significant association between 25(OH)D<sub>3</sub> and inflammatory parameters in CKD patients while spot urine protein/creatinine ratio was significantly associated with 25(OH)D<sub>3</sub> level in CKD patients. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> level and VD replacement may be important in management of proteinuria. We believe larger randomized controlled studies are needed at this point.

**Key Words:** Inflammation, Vitamin D, Chronic Kidney Disease, Vitamin D and inflammation



## 9. KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Guideline] *Kidney Int Suppl* 2013.
2. Suleymanlar G, Ulas C, Arisyon T, Ates K, Altun B, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656
3. United States Renal Data System. 2011 Annual Data Report. Available at <http://www.usrds.org/adr.aspx>. Accessed: Sept 6, 2012
4. Papadakis MA, Stephen J. Mc Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi-2016; 900-9.
5. Sterling KA, Eftekhari P, Girndt M, Kimmel PL, Raj DS. The immunoregulatory function of vitamin D: implications in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(7): 403–12. doi: 10.1038/nrneph.2012.93
6. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress in severe chronic kidney disease patients, *Kidney International* 2004; 65(3): 1009–16. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x
7. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(1): 236–44. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00981.x
8. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2008; 3(5): 1526–33. doi: 10.2215/CJN.00950208
9. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2508–19. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00364.x
10. Stinghen AE, Bucharles S, Riella MC, Pecoits-Filho R. Immune mechanisms involved in cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Blood Purif* 2010; 29(2): 114–20. doi: 10.1159/000245636
11. Liu WC, Zheng CM, Lu CL, et al. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta* 2015; 450: 135–44.
12. El Nahas M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2918-29. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00774.x

13. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379(9811): 165-80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5
14. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2012. TND Yayınları, Ankara 2013.
15. Pradeep A, Vecihi B. Chronic Kidney Disease, Overview-Pathophysiology <http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview#a3> [online]
16. Goldman L, Schafer Goldman AI. Cecil Medicine 25<sup>th</sup> edition, 2016; vol:1 Chapter: 45: 833-47.
17. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6(11): 2567-72. doi: 10.2215/CJN.01120211
18. Bash LD, Erlinger TP, Coresh J, Marsh-Manzi J, Folsom AR, Astor BC. Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis 2009; 53(4): 596-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.10.044
19. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. Am J Med Sci 2003; 325(4): 228-36. PMID: 12695728
20. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004; 25(7): 587-610. DOI:10.1016/j.ehj.2004.02.002
21. Quarles DL. Role of FGF23 in Vitamin D and Phosphate Metabolism: Implications in Chronic Kidney Disease Exp Cell Res 2012; 318(9): 1040–8. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.027
22. Ureña Torres, D Prié, V Molina-Blétry, Beck L, Silve C, Friedlander G. An antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. Friedlander Kidney International 2007; 71(8): 730–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002163>
23. Çağlayan E, Turan K. Klotho Geni, Yaşlanma ve DNA Metilasyonu, MUSBED 2014; 4(3): 182-92.
24. Yang H, Lua H, Tang X, Yu Y, Ma L, Fu P. Prognostic Value of FGF23 among patients with End-Stage Renal Disease: a systematic review and Meta-Analysis, Biomark Med 2016; 10(5): 547-56. doi: 10.2217/bmm.16.11
25. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, Jorgetti V, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis,

- evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: 1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188
26. Holick MF. D vitamini: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 296-307. DOI:10.1002/jcb.10338
  27. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42: 14-27.
  28. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol* 2014; 21(3): 319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
  29. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1689–96. PMID:15585789
  30. Steenbock H. The induction of growth-prompting and calcifying properties in a ration by exposure to light. *Science* 1924; 60: 224-5.
  31. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 471-8. doi: 10.1210/jc.2009-1773
  32. Gülcü D. Tip 1 Diyabetes Mellitus hastalarında D vitamini düzeyleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2011.
  33. Eva K, Goran O, Jan K, Max P. Hammarsten Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort. *Endocrine* 2015; 49: 800–8.
  34. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6): 1129-40. DOI:10.1017/S0950268806007175
  35. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
  36. Holick MF. McCollum award lecture, vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.
  37. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2/13; 110: 15650–5.
  38. Cheng J, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 2013; 278: 38084–93.

39. Bikle D. Extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. In *Nutrition and Health: Vitamin D*, M.F. Holick, ed. New York: Humana Press 2010; 277–95.
40. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of D vitamin. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(12): 664-73.
41. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 243–53. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002
42. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *D vitamin and Rickets Switzerland*: SKarger AG 2003; 6: 1-13.
43. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 139–66.
44. Boyle IT, Gray RW, DeLuca HF. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 24,25-dihydroxycholecalciferol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2131–4.
45. Henry HL. Parathyroid hormone modulation of 25-hydroxyvitamin D3 metabolism by cultured chick kidney cells is mimicked and enhanced by forskolin. *Endocrinology* 1985; 116: 503–10.
46. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Kodera Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, Kato S. Positive and negative regulations of the renal 25- hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25 (OH)2D3 in intact animals. *Endocrinology* 1999; 140(5): 2224–31. DOI:10.1210/endo.140.5.6691
47. Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBPbeta regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 233–9.
48. Kim MS, Fujiki R, Murayama A, et al. 1Alpha,25(OH)2D3-induced transrepression by vitamin D receptor through E-box-type elements in the human parathyroid hormone gene promoter. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 334–42.
49. Brenza HL, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys* 2000; 381: 143–52. DOI:10.1006/abbi.2000.1970

50. Murayama A, Kim MS, Yanagisawa J, Takeyama KI, Kato S. Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J* 2004; 23(7): 1598–608. doi: 10.1038/sj.emboj.7600157
51. Bai X, Miao D, Li J, et al. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004; 145: 5269–79.
52. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrinemodulated action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 3417–28.
53. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561–8.
54. Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, et al. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8253–8.
55. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in proximal straight tubule of rat kidney. *Nature* 1981; 291: 327–9.
56. Galante L, Colston KW, MacAuley SJ, et al. Effect of calcitonin on vitamin D metabolism. *Nature* 1972; 238: 271–3.
57. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene. *J Biol Chem* 2009; 284: 11059–69.
58. Robinson CJ, Spanos E, James MF, Pike JW, Haussler MR, et al. Role of prolactin in vitamin D metabolism and calcium absorption during lactation in the rat. *J Endocrinol* 1982; 94(3): 443–53. PMID:6896886
59. Ajibade DV, Dhawan P, Christakos S. prolactin: A regulator of the 25-hydroxyvitaminD3 1alpha hydroxylase gene. *J Bone Miner Res.* 2009 in press.
60. Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1alpha-Hydroxylase transactivation by gamma-interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 131–7.
61. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, et al. Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 567–71.

62. Holick MF, Chen TC. D vitamin deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.
63. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin DD in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13: 6-20.
64. Karatoy Erdem B. Renal tranplantasyon ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub>, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Antalya 2015.
65. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 255–69.
66. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1a,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–59.
67. Holick MF. D vitamin: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
68. Edebalı S. Böbrek Nakli Alıcılarında Kronik Rejeksiyon Gelişiminde D Vitamini ve D Vitamini Reseptör Düzeyinin Kontrolü. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Uzmanlık Tezi Antalya 2014; 33-40.
69. Adams JS, Hollis BW. D vitamin: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2<sup>nd</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; 157-74.
70. Holick MF. High prevalence of D vitamin inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353-73.
71. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 1087–91. PMID: 18400739
72. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The Relationship Between Serum 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. *Am J Med* 2011; 124(12): 1165-70.
73. Mirchi E, Saghafi H, Gharehbeglou M, Aghaali M. Association Between 25 Hydroxyvitamin D Level and Inflammatory and Nutritional Factors in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Qom, Iran, *IJKD* 2016; 10: 205-12.
74. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group.
75. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 151–9.

76. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med* 2009; 169: 551–61.
77. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterol* 2009; 136: 1317–27.
78. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 16754–66.
79. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daure's JP, Argile's A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37: 239–48.
80. Bikle DD. Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 3–19.
81. Teichert AE, Elalieh H, Elias PM, Welsh J, Bikle DD. Overexpression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor-null mice. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2289–97.
82. Mason RS, Reichrath J. Sunlight vitamin D and skin cancer. *Anticancer. Agents Med Chem* 2013; 13: 83–97.
83. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010; 86: 18.
84. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36:1422.
85. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823–5.
86. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1379–81.
87. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, et al. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52: 1106–12.
88. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, Yeghiazarians Y, Gardner DG. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011; 124: 1838–47.

89. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ. Vitamin D and the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305: 969–77.
90. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170–9.
91. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, Wang Y, Wong KE, Chen Y, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1091–101.
92. Bouillon R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens* 2009; 22: 816.
93. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063.
94. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713.
95. Schmitz KJ, Skinner HG, Bautista LE, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with blood pressure in predominantly 25-hydroxyvitamin D deficient Hispanic and African Americans. *Am J Hypertens* 2009; 22: 867.
96. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 745.
97. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 283–6.
98. Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2794–802.
99. Hewison M. In. D vitamin and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme *Rheum Dis Clin N Am* 2012; 38: 125–39.
100. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 404–12.
101. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, Grand RJ. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2006;118: 1950–61.



102. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 311–9.
103. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
104. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2007; 16: 77–82.
105. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580–9.
106. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effects of uric acid on plasma levels of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1023–38.
107. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, et al. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991; 40: 868–73.
108. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32: 912–29.
109. Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47: 372–81.
110. Csaba P, Kopple JD, Kamyar K. Inflammation in renal insufficiency, [https://www.uptodate.com/contents/inflammation-in-renal insufficiency?source=search\\_result&search=inflammation&selectedTitle=4~150](https://www.uptodate.com/contents/inflammation-in-renal-insufficiency?source=search_result&search=inflammation&selectedTitle=4~150) [online]
111. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, et al. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2240.
112. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212.
113. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761.
114. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999; 22: 811.
115. Sharma R, Bolger AP, Li W, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 188.

116. Shi K, Wang F, Jiang H, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2109.
117. Hsu HW, Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. A Review of Chronic Kidney Disease and the Immune System: A Special Form of Immunosenescence. *J Gerontol Geriatr Res* 2014; 3: 144.
118. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits Filho R, Riella M, et al. IL10, IL6, and TNF alpha: Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216–33.
119. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin6? *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 103–8.
120. Pecoits Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212–8.
121. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel İmmünoloji, immun sistem işlevleri ve bozuklukları 4. Baskı 2015; 1-171.
122. Ando M, Lundkvist I, Bergström J, Lindholm B. Enhanced scavenger receptor expression in monocytemacrophages in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 773–80.
123. Ando M, Gåfvels M, Bergström J, Lindholm B, Lundkvist I. Uremic serum enhances scavenger receptor expression and activity in the human monocytic cell line U937. *Kidney Int* 1997; 51: 785–92.
124. Chmielewski M, Bryl E, Marzec L, Aleksandrowicz E, Witkowski JM, Rutkowski B. Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs* 2005; 29: 608–1.
125. Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K: Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int* 2006; 70: 358–62.
126. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Defective expression of B7–2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 2001; 59: 1382–9.
127. Yoon JW, Pahl MV, Vaziri ND. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2007; 71(2): 167–72.

128. Mukherjee R, Barman PK, Thatoi PK, Tripathy R, et al. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep* 2015; 5: 13886; doi: 10.1038/srep13886
129. Moradi H, Ganji S, Kamanna V, Pahl MV, Vaziri ND. Increased monocyte adhesion- promoting capacity of plasma in end-stage renal disease - response to antioxidant therapy. *Clin Nephrol* 2010; 74: 273–81.
130. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1138– 48.
131. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E: The influence of uraemia and hemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2067–73.
132. Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ: Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 93–100.
133. Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezari J, Shapiro G, et al. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2431–8.
134. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I: Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2007; 20: 440–51.
135. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy, *N Engl J Med* 1984; 311(8): 496–501.
136. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 9–11.
137. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 149–56. doi: 10.1053/j.jrn.2011.10.020
138. Dennis A. Hesselink, Michiel G. H. Betjes, Martijn A. Verkade, Petros A., Carla C. Baan and Willem Weimar The effects of chronic kidney disease and renal replacement therapy on circulating dendritic cells *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1868–73.
139. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and hemodialysis on dendritic cell subsets and basal and

- LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 737–46.
140. Hesselink DA, Betjes MG, Verkade MA, Athanassopoulos P, Baan CC, Weimar W. The effects of chronic kidney disease and renal replacement therapy on circulating dendritic cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1868–73.
  141. Verkade MA, van Druningen CJ, Vaessen LM, Hesselink DA, Weimar W, Betjes MG. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 128–38.
  142. Lisowska KA, Debska-Slizien A, Jasiulewicz A, Heleniak Z, Bryl E, Witkowski EM. Hemodialysis affects phenotype and proliferation of CD4-positive T lymphocytes. *J Clin Immunol* 2012; 32(1): 189–200.
  143. Yoon J, Gollapudi S, Pahl M, Vaziri N. Naïve and Central Memory T-cell lymphopenia in endstage renal disease. *Kidney Int* 2006; 70: 371–6.
  144. Meier P, Golshayan D, Blanc E, Pascual M, Burnier M. Oxidized LDL modulates apoptosis of regulatory T cells in patients with ESRD. 2009; 20: 1368–84.
  145. Hendriks TK, van Gurp EA, Mol WM, Schoordijk W, Sewgobind VD, Ijzermans JN, Weimar W, Baan CC. End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+CD25bright+FoxP3+ T-cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6): 1969–78.
  146. Fernández-Fresnedo G, Ramos MA, González-Pardo MC, de Francisco AL, Lopez-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 502–10.
  147. Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 205–12.
  148. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel İmmünoloji, immun sistem işlevleri ve bozuklukları 4. Baskı 2015; 1-171.
  149. Marnett L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117: 104.
  150. Ballantyne CM, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance, *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6: 21–9.

151. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy R, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
152. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007–11.
153. Sattar N, Lowe GD. High sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: an association built on unstable foundations. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 252-6.
154. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
155. Kushner I, Acute phase reactants, [https://www.uptodate.com/contents/acute-phasereactants?source=search\\_result&search=acute%20phase%20reactants&selectedTitle=1~150#H9](https://www.uptodate.com/contents/acute-phasereactants?source=search_result&search=acute%20phase%20reactants&selectedTitle=1~150#H9) [online]
156. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470–6.
157. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 184: 873–8.
158. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Neutrophillymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010; 200: 197–203.
159. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil: Lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* 2012; 32: 1555–61.
160. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil / lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105: 186–91.
161. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 433–8.

162. 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. *Ren Fail* 2013; 35: 29–36.
163. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013; 26: 358–65.
164. Binnetoğlu E, Şengül E, Halhallı G, Dindar S, Şen H. Is neutrophil lymphocyte ratio an indicator for proteinuria in chronic kidney disease? *J Clin Lab Anal* 2014; 28: 487–92.
165. Acar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 462–8.
166. Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The Utility of the Platelet-Lymphocyte Ratio for Predicting No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 223–8.
167. Gursoy OM, Karakoyun S, Kalcik M, Gokdeniz T, Yesin M, Gunduz S, et al. Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2014; 113: 860–4.
168. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One* 2013; 8: e67688.
169. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157–61.
170. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 148–56.
171. Ozkan B, Uysal OK, Duran M, Sahin DY, Elbasan Z, Tekin K, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction. *Angiology* 2013; 64: 371–4.
172. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35: 1688–91.

173. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 622–6.
174. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112–9.
175. Ulusal Okyay G, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, 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.
176. Yilmaz G, Sevinç C, Ustundag S, Coşkun Yavuz Y. The Relationship between Mean Platelet Volume and Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Inflammation and Proteinuria in Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(1): 90-4.
177. Ju HY, Kim JK, Hur SM, et al. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets* 2015; 26(2): 143–7.
178. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients, *Hemodialysis International* 2013; 17: 391–6.
179. Arulanantham R., Mariappan S. prevalence of vitamin D deficiency in chronic kidney disease: a single centered study from a rural tertiarycare hospital in south India. *J Evid Based Med Healthc* 2016; 3(22): 978-82.
180. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503–10.
181. Çidem M, Karacan İ, Beytemur O, Kara S. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain *Turk J Med Sci* 2017; 47: 728-31.
182. Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, et al. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D(3) load in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 103-10.
183. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, et al. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 602-9.
184. 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, *Arch Med Sci* 2016; 12(4): 721–7.

185. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *International Journal of Endocrinology* 2013, Article ID 802165, 6 pages.
186. Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M. Vitamin D Deficiency, Inflammation, and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions *Journal of Renal Nutrition* 2011; 21(4): 295-302.
187. Agrawal V, Marinescu V, Agarwal M, McCullough PA, et al. Cardiovascular implications of proteinuria: An indicator of chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 301–11.
188. Siragy HM, Carey RM. Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2010; 31: 541–50.
189. Momeni A, Mirhosseini M, Kabiri M, Kheiri S. Effect of vitamin D on proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol* 2017; 6(1): 10-4.
190. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-beta1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011; 80(8): 851-60.
191. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PloS One* 2012; 7(11): 50510.
192. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(2): 163-71.
193. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53(6): 1696-705.
194. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Aimaretti G, Marino P, Sinigaglia F, De Luca G. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes & Metabolism* 2015; 41(4): 304–11.



## 10. EKLER

### EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

2017

**KARAR**

|                                       |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                  | ETİK KURULUN ADI                                                                                                                                                                             | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                             |
|                                       | AÇIK ADRESİ:                                                                                                                                                                                 | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok<br>1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA                                       |
|                                       | TELEFON                                                                                                                                                                                      | 0 (242) 249 69 54                                                                                                                              |
|                                       | FAKS                                                                                                                                                                                         | 0 (242) 249 69 03                                                                                                                              |
|                                       | E-POSTA                                                                                                                                                                                      | etik@akdeniz.edu.tr                                                                                                                            |
|                                       | ETİK KURUL KODU                                                                                                                                                                              | 2012-KAEK-20                                                                                                                                   |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ<br>UNVANI/ADI/SOYADI |                                                                                                                                                                                              | Prof.Dr.F.Fevzi ERSOY                                                                                                                          |
| ARAşTIRMANIN AÇIK<br>ADI              |                                                                                                                                                                                              | Kronik Böbrek Hastalığı Olanlarda Serum 25 (OH) D <sub>3</sub> Düzeyinin Biyokimyasal İnflamatuvar<br>ve Nutrisyonel Parametreler ile İlişkisi |
| KARAR BİLGİLERİ                       | Karar No: 523                                                                                                                                                                                | Tarih: 23.08.2017                                                                                                                              |
|                                       | Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy<br>birliği ile karar verilmiştir.<br><br>Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. |                                                                                                                                                |

Prof.Dr. Arda TAŞATIRGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN  
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU  
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Selahattin KUMRU  
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI  
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Gülsüm Özge BAYSAL  
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Dijle KİPİMEN KORGUN  
Üye

Doç.Dr.Oğuz DURSUN  
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY  
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR  
Üye

Dr.Ünal HÖLÖR  
Üye

Turgut ALTUN  
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL  
Üye

ASLININ AYNISIDIR

Mehmet ATEŞ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Sekreteri