

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Fehmi Akçiçek



ÜREMİK SIÇANLARDA D VİTAMİNİ VE  
PARİKALSİTOLÜN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ  
PROGRESYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Narlı Özdemir

DANIŞMAN

Prof. Dr. Soner DUMAN

İZMİR 2014

Deneysel çalışma Ege Üniversitesi İç Hastalıkları laboratuvarında, Ege Üniversitesi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu'nun 2009-144 sayılı izni çerçevesinde yapılmıştır. Sıçanlar Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Çiftliğinden (İzmir, Türkiye) temin edilmiştir.

Serum ve idrar örnekleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında, böbrek dokuları Patoloji Anabilim Dalında çalışılmıştır. Bu çalışma Ege Üniversitesi Proje Araştırma ve Destekleme Fonu (Proje No:2011-TIP-062) tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, başta tez çalışmam olmak üzere ihtiyacım olan her konuda bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Soner Duman'a teşekkür ederim. Ayrıca eğitimim süresince desteğini yanımda hissettiğim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fehmi Akçiçek' e teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana özveriyle destek olan Biyolog Sena Tuna ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez çalışmamda katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Sait Şen, Prof. Dr. Eser Sözmen ve Yrd. Doç. Dr. Murat Olukman' a teşekkür ederim. Kliniğimizde uyum içinde çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman değer veren ve destek olan aileme; tanıştığım günden beri, beni bir an olsun yalnız bırakmayan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşime çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar, GRAFİKLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında Tanı ve Tarama Yöntemleri .....	7
2.1.2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Tarama Yöntemleri.....	7
2.1.2.2. Glomerüler Filtrasyon Hızınının Saptanması.....	8
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Seyri .....	9
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesi .....	12
2.1.4.1. Kronik Böbrek Hastalığının İlerleme Hızını Etkileyen Faktörler .....	13
2.1.4.2. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinin Yavaşlatılması ve Önlenmesi.....	14
2.1.4.2.1 <i>Kan Basıncı Kontrolü ve Proteinürinin Azaltılması</i> .....	15
2.2. Vitamin D ve Analogları.....	16
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini .....	17
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri.....	19
2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları Patogenezi.....	21
2.3. Adenin ile Deneysel Kronik Böbrek Yetmezliği Modeli Oluşturulması.....	22
2.3.1. Adenin.....	22
<b>3. AMAÇ.....</b>	<b>24</b>
<b>4. ARAÇLAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>25</b>
4.1. Hayvanlar ve Deney Prosedürü.....	25
4.2. Biyokimyasal Analizler.....	26
4.2.1. Serum ve Plazma Örneklerinin Analizi.....	26
4.2.2. Doku Süpernatantında Yapılan Analizler .....	26
4.3. Histopatolojik Değerlendirme .....	27
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>
<b>7. ÇIKARSAMA .....</b>	<b>44</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>45</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Kronik böbrek hastalığı sınıflaması .....	3
<b>Tablo 2:</b> ABD’de son dönem böbrek yetmezliği tedavisine başlanan hastalarda böbrek hastalığı nedenleri .....	3
<b>Tablo 3:</b> Kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozuklukları sınıflaması .....	21
<b>Tablo 4:</b> Grupların özellikleri.....	25
<b>Tablo 5:</b> Grupların ağırlık, 24 saatlik idrar miktarı ve sistolik TA değerlerinin karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 6:</b> Grupların biyokimyasal değerlendirilmesi .....	31
<b>Tablo 7:</b> Grupların histopatolojik değerlendirilmesi.....	35

## GRAFİKLER LİSTESİ

<b>Grafik 1:</b> Grupların vücut ağırlık değişimleri .....	30
<b>Grafik 2:</b> Grupların sistolik tansiyon arteriyel değişimleri.....	30
<b>Grafik 3:</b> Kreatinin, fosfor ve kalsiyum değerlerinin (mg/dl) gruplar arası karşılaştırılması .....	32
<b>Grafik 4:</b> PTH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması.....	34
<b>Grafik 5:</b> MCP-1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması .....	34
<b>Grafik 6:</b> Histopatolojik verilerin gruplar arası karşılaştırması .....	36

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil1:</b> ABD’ deUSRDS 2012 raporuna göre KBH prevalansı .....	4
<b>Şekil 2:</b> Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği prevalansı .....	5
<b>Şekil 3:</b> ABD’ deUSRDS 2012 raporuna göre KBH ve KBH’ ye eşlik eden DM, KVH sıklığı.....	6
<b>Şekil 4:</b> Kronik böbrek hastalığının seyri .....	10
<b>Şekil 5:</b> Serum 25(OH)D düzeyine göre yeterlilik sınıflaması.....	16
<b>Şekil 6:</b> Vitamin D reseptörü .....	18
<b>Şekil 7:</b> Parikalsitolün yapısı .....	18
<b>Şekil 8:</b> D vitamini ve FGF 23 moleküllerinin osteo- renal etkileşimini gösteren sadeleştirilmiş bir diyagram .....	20
<b>Şekil 9:</b> Adenin yapısı .....	22
<b>Şekil 10:</b> Grupların histopatolojik bulgularının mikroskopik örnekleri .....	37

## KISALTMALAR LİSTESİ

- AASK:** The African American Study of Kidney Disease and Hypertension  
(Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyonun Afro-Amerikan Çalışması)
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri
- ADE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
- AIPRD:** ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study  
(İlerleyici Böbrek Hastalığında Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibisyonu Çalışması)
- CREDIT:** Chronic Renal Disease in Turkey (Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı)
- DM:** Diyabetes mellitus
- GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı
- ICAM-1:** Intercellular adhesion molecule-1 (Hücreler arası yapışma molekülü 1)
- KBH:** Kronik böbrek hastalığı
- KBH-MKB:** Kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozuklukları
- KBY:** Kronik böbrek yetmezliği
- KVH:** Kardiyovasküler Hastalık
- MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1 (Monosit kemoatraktan protein-1)
- MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease Study  
(Böbrek Hastalıklarında Diyet Modifikasyonu Çalışması)
- NKF- KDOQI:** The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Ulusal Böbrek Vakfı- Böbrek Hastalığı Sonuçlarını İyileştirme Girişimi)
- PTH:** Parathormon
- SDBY:** Son dönem böbrek yetmezliği
- TGF-β:** Tumor growth factor beta (Tümör büyüme faktörü beta)
- TND:** Türk Nefroloji Derneği
- TNFα:** Tumor necrosis factor alfa (Tümör nekroz faktör alfa)
- USRDS:** The United States Renal Data System  
(Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi)
- VCAM-1:** Vascular cell adhesion molecule 1 ( Vasküler hücre yapışma molekülü 1)
- VDR:** Vitamin D reseptörü
- VEGF:** Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)

## ÖZET

Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde giderek artan sıklığı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son dönem böbrek yetmezliği glomeruler filtrasyon hızı  $15 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ 'nin altına indiğinde gelişse de, hastalık ilişkili mortalite ve morbidite çok daha erken safhalarda ortaya çıkmaktadır. Kronik böbrek hasarının ilerlemesinin engellenebilmesi, günümüzde öncelikli tedavi hedefleri arasında yer almaktadır. D vitamini ve analogları, vitamin D reseptörleriyle çeşitli dokularda anti-inflamatuar, anti-tümoral ve pleotropik etki göstermektedirler.

Bu çalışmada, D vitamini ve parikalsitolün kronik böbrek yetmezliği progresyonu üzerine etkileri adenin ile oluşturulan üremik sıçan modelinde araştırılmıştır.

60 adet non-üremik wistar albino erkek sıçan ile çalışılmıştır. Kontrol grubuna (N=12) normal diyet, ilaç kontrol grubundaki (N=12) sıçanların yarısına vitamin D<sub>3</sub> (0.04 mcg/kg/gün, normal diyet, 3 hafta) ve diğer yarısına parikalsitol (0.2 mcg/kg/gün, normal diyet 3 hafta) verilmiştir. Adenin ve tedavi progresyon grubununa %0.75 adenin ve %1.2 fosforlu yem 3 hafta süresince verilmiştir. Tedavi progresyon grubunun (N=24) yarısına D vitamini (0.04mcg/kg/gün, 3 hafta) diğer yarısına ise parikalsitol (0.2 mcg/kg/gün, 3 hafta) uygulanmıştır.

Deneysel üremik model başarı ile oluşturulmuştur. Kalsitriol ve parikalsitol ile anlamlı PTH supresyonu sağlanmış olup iki molekül arasında PTH supresyonu açısından fark saptanmamıştır. Parikalsitol tedavisi sistolik kan basıncını anlamlı azaltırken; kalsitriol istatistiksel anlamlı olmayan düşürücü etkiye neden olmuştur. Kalsitriol ve parikalsitol molekülleri; serum üre-kreatinin, albumin, kalsiyum ve fosfor değerleri ile sıçanların vücut ağırlıkları üzerine etki etmemiştir. Parikalsitol, non-üremik sıçanlarda kalsitriole göre daha az hiperfosfatemiye neden olmuştur. Kalsitriol ve parikalsitol üremik sıçanların MCP-1 düzeylerini anlamlı oranda azaltmıştır. MCP-1 düzeylerini baskılama açısından her iki molekül arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; üremik sıçanlarda kalsitriol ve parikalsitol ile etkin PTH ve MCP-1 baskılanması, ayrıca parikalsitol ile sistolik kan basıncında anlamlı azalma tespit edilmiştir. D vitamini ve analoglarının kronik böbrek yetmezliği progresyonu üzerine olumlu etkileri mevcuttur, ancak daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

## SUMMARY

Chronic renal disease is a serious public health problem due to the growing incidence worldwide. Although end-stage renal failure occurs when glomerular filtration rate falls below 15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, the morbidity and mortality arising from the disease are occurred in very earlier stages. Prevention of the progression of chronic renal disease is one of the primary goals of treatment currently. Vitamin D and analogues through the vitamin D receptors cause anti-inflammatory, anti-tumoral and pleiotropic effects in various tissues.

In this study, we aimed to investigate the effects of vitamin D and paricalcitol on the progression of chronic renal failure in adenine induced uremic rat model.

The study was performed on 60 non-uremic wistar albino male rats. The control group (N=12) were fed with normal diet. Vitamin D<sub>3</sub> (0.04 mcg/kg/day, normal diet, 3 weeks) was applied to half of the rats in drug control group (N=12), and paricalcitol (0.2 mcg/kg/day, normal diet, 3 weeks) to other half. The adenine (N=12) and therapy progression (N=24) groups were fed with 0.75% adenine and 1.2 % phosphate diet for 3 weeks. Vitamin D<sub>3</sub> (0.04 mcg/kg/day, 3 weeks) was applied to the half of rats in therapy progression group and paricalcitol (0.2mcg/kg/day, 3 weeks) to the remaining half.

The experimental uremic model was successfully performed. The significant PTH suppression was obtained by using paricalcitol and calcitriol that no significant difference was observed between these two molecules. The systolic blood pressure was significantly reduced by paricalcitol treatment but the calcitriol caused statistically non-significant lowering effect on systolic blood pressure. Paricalcitol and calcitriol did not affect the levels of serum urea-creatinine, albumin, calcium and phosphorus and the body weights of rats. Paricalcitol caused less hyperphosphatemia on non-uremic rats compared with calcitriol. MCP-1 levels of uremic rats were significantly reduced by paricalcitol and calcitriol and no significant difference was observed between these two molecules in reducing MCP-1 levels.

As a result, not only the effective suppression of PTH and MCP-1 by calcitriol and paricalcitol, but also the significant decrease in systolic blood pressure by paricalcitol was obtained in uremic rats. Vitamin D and its analogues have positive effects on the progression of chronic renal failure, but further studies are needed.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın sonucu olarak gelişen böbrek işlev bozukluğudur. Dünyada ve ülkemizde KBH sıklığı giderek artmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın progresif özellik göstermesi, kişilerin zaman içerisinde renal replasman tedavilerine (diyaliz, böbrek nakli) bağımlı hale gelmesine sebep olmaktadır. Bu durum önemli bir iş gücü kaybı ile birlikte, sağlık harcamalarında kayda değer bir artışa neden olmaktadır. Tüm bu nedenlerle, primer hastalıktan bağımsız olarak kronik böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılması önem kazanmaktadır. Yıllık glomerüler filtrasyon hızı kaybını azaltabilmek günümüz tedavi protokollerinin başlıca hedefi haline gelmiştir.

D vitamini; emilim, renal atılım ve kemik mineralizasyonu gibi kalsiyum-fosfor metabolizmasının çeşitli basamaklarında görevi kanıtlanmış bir moleküldür. Tüm bu kalsimimetik etkilerinin yanında D vitamini reseptörleri (VDR) üzerinden birçok doku ve organ üzerinde etki oluşturmaktadır.

Bilindiği üzere D vitamini eksikliği kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında çok sık görülen bir durumdur. 1 alfa hidroksilaz enziminin eksikliğine bağlı olarak, D vitaminin aktif formu olan 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e dönüşümü azalır. Bu nedenle günlük pratikte KBY hastalarının tedavisinde sık reçete edilmektedir. Biz de tüm bunları göz önünde bulundurarak üremik sıçanlarda D vitamini ve analoglarının KBH progresyonuna etkisini araştırmayı amaçladık. Böylelikle kronik böbrek hastalığında D vitamini tedavisi daha rasyonel hale gelebilecek, kullanım alanı ve kullanıldığı hasta sayısı artacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalmanın sonucu olarak, böbreğin işlevlerinde kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi; kronik böbrek yetersizliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetersizliği ile eş anlamda kullanılmaktadır. GFH' deki azalma böbreğin metabolik, endokrin fonksiyonlarında bozukluğa ve vücutta sıvı- solut dengesizliğine neden olmaktadır. Tüm bunlar kliniğe üremik belirtiler olarak yansımaktadır.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek işlevinin devam eden kaybı ile karakterizedir. KBH hastalarının büyük bir kısmında böbrek boyutları küçülmüştür. Böbrek biyopsisinde primer nedene bağlı olmaksızın glomeruloskleroz mevcuttur. Glomerüler filtrasyon hızı bir kez normalin yaklaşık yarısına düştüğünde, başlangıçta böbreğe zarar veren olay ortadan kaldırılrsa bile, böbrek işlevi azalmaya eğilim göstermektedir. (1)

Kronik böbrek hastalığı GFH' deki azalmanın ciddiyetine göre hafif, orta, ciddi ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak sınıflandırılmaktadır. SDBY GFH' nin  $15 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  altına düştüğü ve renal replasman tedavisi gerektiren dönemdir. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavi şekilleri mevcut olsa da önemli olan hastaların bu noktaya gelmesini engellemektir. KBH' nin evreleri ilerleyici nefron kaybına karşı geliştirilen uyum mekanizmalarını yansıtır. Erken evrelerde (evre 1-2) klinik bulgular oluşmamıştır ve laboratuara yansıyan anormallik yoktur. Asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesi geriye kalan nefronların hiperfonksiyon göstermesi ile korunmaya çalışılır. Evre 3 KBY' de GFH  $30\text{-}59 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  düzeyine inmiş ve üre, kreatinin değerlerinde artış başlamıştır. Evre 4 KBY ve SDBY' de nefron düzeyinde adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalmakta, anemi, asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi gibi klinik durumlar oluşmaktadır.

<b>Tablo 1: KBH sınıflaması</b>	
KBH Evresi	GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
Evre 1	>90
Evre 2	60-89
Evre 3	30-59
Evre 4	15-29
Evre 5	<15

### 2.1.1. Epidemiyoloji

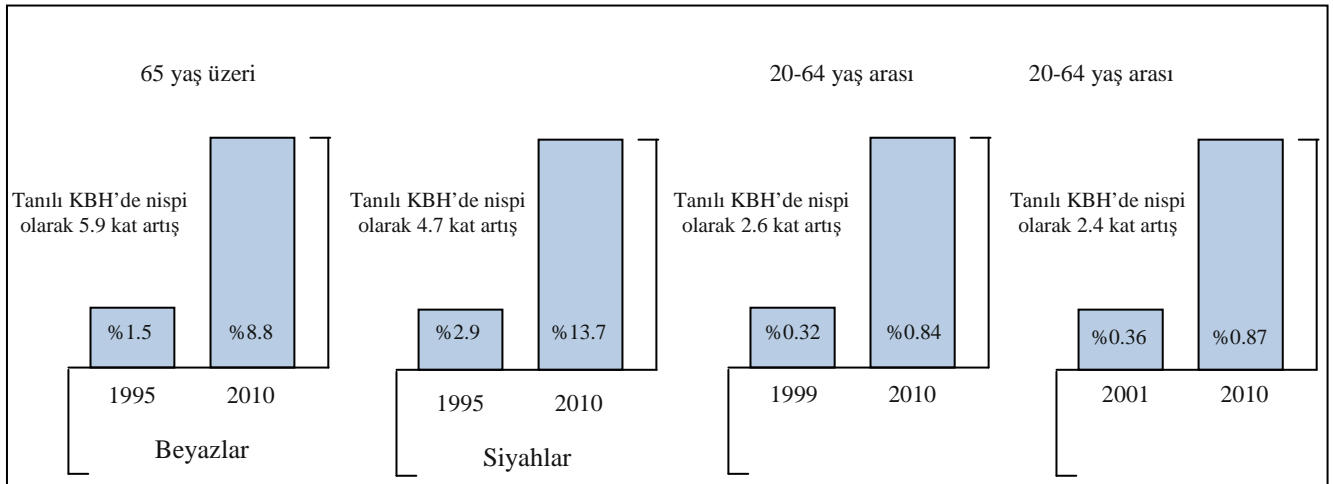
KBH etiyolojileri ülkeden ülke ye farklılık göstermekle beraber dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY oluşumu giderek artmaktadır. Geçmişte en önemli, KBY nedeni glomerulonefritler olmasına karşın, günümüzde en önemli nedenler diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyondur (HT). Amerika Birleşik Devletleri renal veri sistemi (USRDS) verilerine göre DM, HT ve glomerulonefritler ilk üç sırayı almaktadır. Ülkemizde de durum benzerdir.

<b>Tablo 2: ABD’de SDBY tedavisine başlanan hastalarda böbrek hastalığı nedenleri</b>	
NEDEN	%
Diyabetik nefropati	42
Hipertansiyon	25
Glomerulonefrit	9
Kistik böbrek hastalığı	2
Ürolojik hastalıklar	2
Diğer nedenler	10
Nedeni bilinmeyen	4
Yetersiz bilgi	5

Ülkemizde olduğu gibi diğer ülkelerde de KBY insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır. (2,3) Amerikan renal veri sistemi 2005 verilerinde son dönem böbrek

hastalığı insidansı milyon nüfus başına 347 ve prevalansı ise milyon nüfus başına 1569 olarak açıklanmıştır. ABD 'de 2005 yılı içerisinde 102.677 yeni son dönem böbrek hastası renal veri sistemine eklenmiştir. 2005 yılında son dönem böbrek hastalığı prevalans artış hızı %1.9 olarak belirlenmiştir. (4) USRDS 2005 verilerine dayanılarak yapılan projeksiyonda 10 yıl sonra ABD'de son dönem böbrek hastası sayısının 2 katına çıkacağı öngörülmüştür. (4-6)

ABD renal veri sistemi 2012 yıllık raporunda, 2005 yılı verilerine dayanılarak yapılan prevalans artış hızı tahminlerini destekleyen veriler açıklandı. 2010 yılında 65 yaş ve üzeri beyaz popülasyonda KBH tanısı alan hasta sayısı 1995 yılına göre 5.9 kat arttı. 20-64 arası yaş grubunda 1999 yılında KBH prevalansı %0.32 iken 2010 yılında %0.84 'e çıkarak 2.6 kat artmıştır.



Şekil 1: ABD'de USRDS 2012 raporuna göre KBH prevalansı

Ülkemizde KBY sıklığını ve nedenlerini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda toplanan verilerin güvenilirliği tartışma konusudur. Türk Nefroloji Derneğinin bu konuda yaptığı CREDIT çalışmasından elde edilen veriler, en sağlıklı verilerdir. TND 2009 verilerine göre Türkiye'de KBH prevalansı %15.7'dir. 7.317.315 kişi kronik böbrek hastasıdır ve bunların da 2.369.059 tanesi evre 3-5 KBY'dir. Türkiye'deki her 6-7 erişkinden bir tanesi kronik böbrek hastası

iken, her 20 erişkinden birinde kritik GFH ( $<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ ) azalması mevcuttur. Yine CREDIT çalışmasına dayanılarak, ülkemizde diyaliz gerektiren KBH prevalansının 2015 yılında günümüze göre %10 artacağı ön görülmüştür. (7)

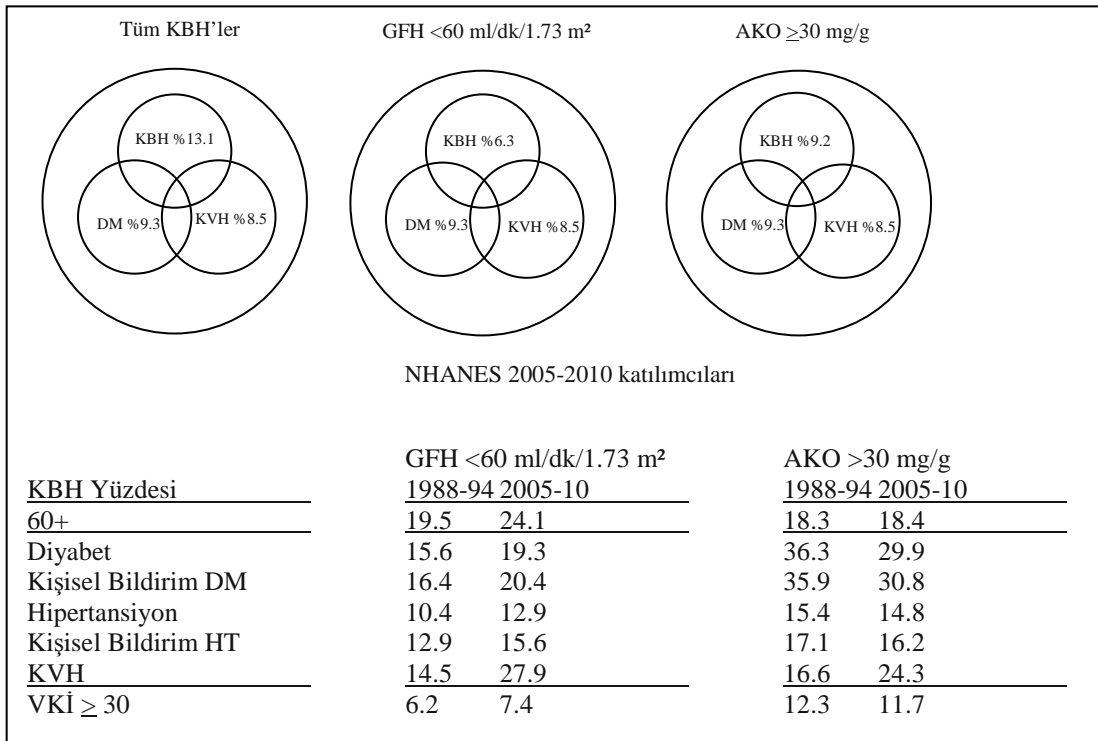


**Şekil 2:** Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği prevalansı

Kronik böbrek hastalığı eşlik eden diğer komorbid durumlar nedeniyle yönetimi zor bir durumdur. KBH'de glomerüler filtrasyon hızının giderek azalmasıyla birlikte diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği insidansı artmaktadır.USRDS 2011 yıllık raporunda MDRD formülüne göre GFR  $60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ 'nin altında olan hastaların %21'inde diyabet, %17'sinde hipertansiyon, %30'unda kardiyovasküler hastalık bulunduğunu açıklamıştır. Yine aynı raporda NHANES III çalışması kapsamında 2001-2008 yılları arasında kayıt altına alınan hastaların verilerini açıklanmıştır. GFR  $<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan grupta eş zamanlı %21 diyabet, %64 hipertansiyon, %21 kardiyovasküler hastalık, %12 konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir. GFR  $>60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan grupta eşlik

eden hastalık oranları %7 diyabet, %26 hipertansiyon %5 kardiyovasküler hastalık ve %2 konjestif kalp yetmezliği olarak bildirilmiştir.

USRDS 2012 raporunda diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık tanısı olan grupta KBH prevalansının diğer hastalık gruplarına göre 2-4 kat daha fazla olduğu açıklanmıştır. Ayrıca böbrek hasarının erken bulgusu olan idrar albumin/ kreatinin  $\geq 30$  mg/g oranına dayanılarak yapılan sınıflamada, genel popülasyonda %10 böbrek hasarı belirlenirken sadece diyabeti olan grupta oran %34 saptanmıştır. Sadece hipertansif (diyabet yok) olan grupta %5 böbrek hasarı tespit edilirken hem diyabeti hem de hipertansiyonu olan hastalarda KBH prevalansı %36 bulunmuştur. USRDS 2013 raporunda da yer bulan aşağıdaki tabloda NHANES 2005-2010 katılımcılarından elde edilen verilere dayanılarak, birbiriyle ilişkili üç hastalığın (KBH, DM ve KVH) toplumdaki sıklıkları görülmektedir. Ayrıca yine aynı çalışma kapsamında, 1988-1994 yılları ile 2005-2010 yılları arasındaki 60 ve üzeri yaş grubunun DM, HT, KVH sıklıkları ile vücut kitle indeksi  $\geq 30$  olan popülasyonun yüzdeleri verilmektedir.



Şekil 3: ABD' de USRDS 2012 raporuna göre KBH ve KBH' ye eşlik eden DM, KVH sıklığı

Türk Nefroloji Derneği (TND) kronik böbrek yetmezliğini “sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve büyük ekonomik yük getiren” bir durum olduğu için Türkiye’nin büyük sorunu olarak tanımlamıştır. Kronik böbrek hastalığı olan kişiler farkındalığın azlığı nedeniyle çoğu zaman uygun tedaviden yoksun kalmaktadırlar. Farkındalığın düşük olmasının en önemli nedenlerinden biri erken tanının gecikmiş olmasıdır. Hastalar ancak semptomatik oldukları dönemde hekime başvurdıkları için nefron kaybı nedeniyle replasman tedavileri almaktadırlar. Bu durum iş gücü kaybını arttırmakta, yaşam kalitesini azaltmakta ve büyük mali yük getirmektedir. Türk Nefroloji Derneği kronik böbrek hastalığının önlenebilir ve geciktirilebilir bir hastalık olduğunu özellikle vurgulamaktadır.

### **2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığında Tanı ve Tarama Yöntemleri**

KBH’de erken evrelerde tanı konulduğunda progresyona etki eden iyileştirilebilir faktörlerin tespiti ve tedavisiyle son dönem böbrek yetmezliği önlenebilir veya bu süreç yavaşlatılabilir. Kronik böbrek hastalığı vücudun bütün sistemleri etkiler, özellikle de kardiyovasküler yapılarda hasarlanma oluşturur. KBH kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür Bu nedenle kronik böbrek hastalığında erken evrede tanı konulmasını sağlayan tarama yöntemleri önem kazanmaktadır. Kronik böbrek hastalığının birinci basamak dahil bütün sağlık kuruluşları tarafından taranması ve tanınması hastalığın önlenmesi ve tedavisi açısından çok önemlidir. Böylece hastaların renal replasman tedavisi gereksinimi gelişmeden gerekli önlemler alınabilir.

#### **2.1.2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Tarama Yöntemleri**

1. Serum üre, kreatinin ölçümü–glomerüler filtrasyon hızının saptanması
2. Rutin idrar analizi
3. İdrarda mikroalbumin ve protein araştırılması
4. USG ve diğer görüntüleme yöntemleri
5. Serum sistatin-C ölçümü

### 2.1.2.2. Glomerüler Filtrasyon Hızınının Saptanması

Serum üre ve kreatinin düzeylerinin ölçümü GFH hakkında bilgi verebilir ancak üre ve kreatinin klirensi bu amaçla daha sıklıkla kullanılır. Kreatinin, kas hücrelerinin yıkımı sonucu oluşur ve normal düzeyi ortalama 0,8-1,2 mg/dl'dir. Kreatinin klirensi kreatinin tübüler salgılanması nedeniyle gerçek glomerüler filtrasyon hızından %15 daha fazladır. Son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde kreatinin klirensi yanıltıcı olarak gerçek GFH' nin yaklaşık 2.5 katına çıkar. Bazı ilaçlar (trimetoprim, simetidin vb...) kreatinin tübüler atılımını yarışmalı olarak inhibe ettikleri için kreatinin klirensi yanıltıcı azalma gösterebilir. Malnütrisyonu olan kişilerde, yaşlılarda, erkeklere kıyasla kadınlarda serum kreatinin düzeyi düşük ölçülür.

Kreatinin klirensi aşağıdaki yöntemlerle hesaplanabilir.

1. 24 saatlik idrarda;

Kreatinin klirensi ( Krkl) (ml/dk)= İdrar kreatinin(mg/dl)xGünlük idrar hacmi (ml)/  
Serum Kreatinin (mg/dl)x1440

2. Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının göz önünde bulundurulduğu serum kreatinin değerleri kullanılarak GFH hesaplama formülleri geliştirilmiştir. Klinik pratikte idrar kreatini ölçmek her zaman mümkün olmayabileceği için, bu formüllerin en önemli avantajı sadece kan kreatini ile GFH hesaplanabilmesidir.

**Cockroft-Gault** formülü:

Erkekler için; Krkl= ((140-yaş)x vücut ağırlığı)/(serum kreatinin x 72),

Kadınlık için; Krkl= ((140-yaş)xvücut ağırlığı)/(serum kreatinin x 72) x 0.85.

Bu formülde yaş; yıl cinsinden, vücut ağırlığı; kilogramcinsinden, serum kreatinin ise mg/dl cinsinden yazılır ve bulunan kreatinin klirensinin birimi ml/dk. dır.

3.Modification of Diet in Renal Disease (MDRD ) formülü kullanılarak hesaplanan GFH Cockroft-Gault formülüne kıyasla daha düşük bulunur.

GFH= 186 x (serum kreatinin(mg/dl))-1.154 x (yaş)-0.203 x 0.742 (kadın ise) x 1.21  
(siyah ırktan ise)

Kan üre azotu (BUN) olarak ölçülen değer gerçek üre değerinin yarısıdır. Üre klirensi ürenin üretimini ve tübüler sekresyonunu etkileyen çok sayıda faktör olduğu için gerçek GFH değerini yansıtmaz. (8)

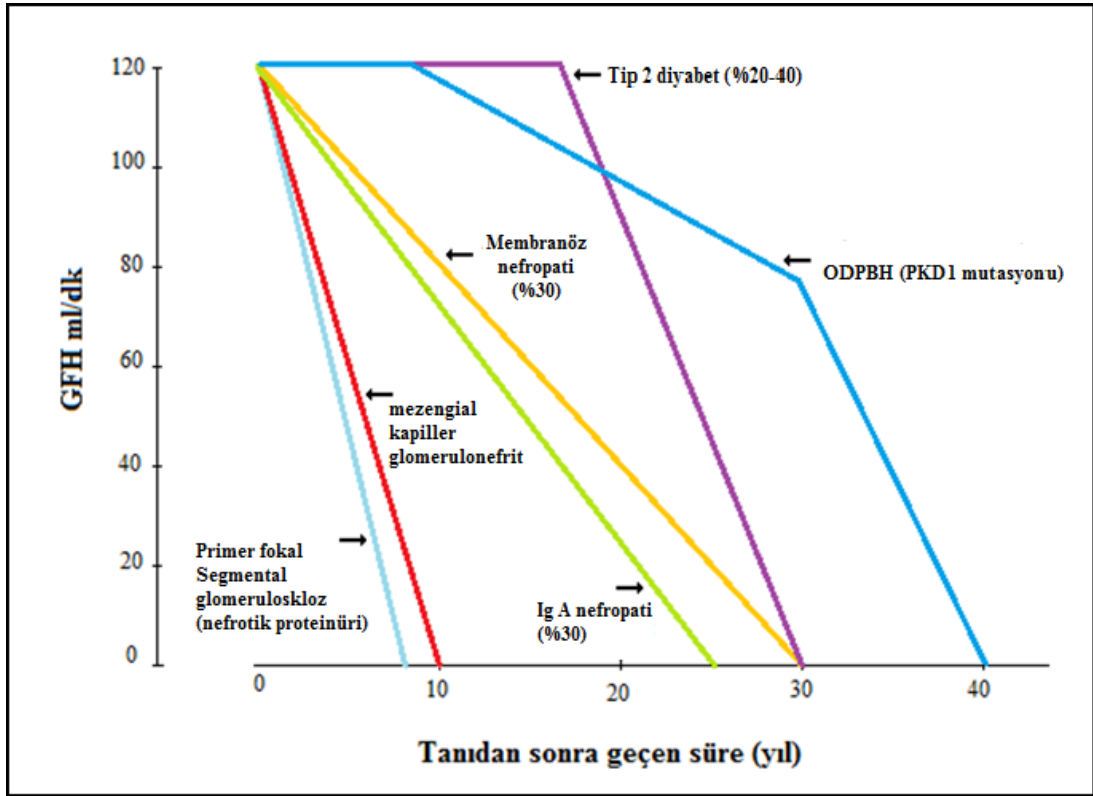
### 2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Seyri

Kronik böbrek hastalığının ilerleme hızı, altta yatan primer hastalık, kişinin yandaş hastalıkları, uygulanan tedaviler ve diğer pek çok faktörden etkilenebilir. MDRD çalışmasında diyet dahil birçok faktörün renal hastalık progresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda artmış idrar protein atılımı, primer tanı olarak polikistik böbrek hastalığı olması, düşük serum transferin düzeyi, siyah ırk ve düşük HDL kolesterol düzeyi bağımsız olarak hızlı GFH kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada bazal GFH düzeyinin GFH azalması hızı ile önemli bir ilişki göstermediği açıklanmıştır. Aynı çalışmada, primer nedenleri farklı olan kronik böbrek hastalıklı GFH 25-55 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan olguların %19'unda, 2 yıllık izlem süresince, böbrek fonksiyonun stabil kaldığı hatta iyileştiği gözlenmiştir. (9)

Kronik böbrek hastası 920 kadın ve erkeğin 55-79 ay izlendiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, primer renal hastalık, vücut kitle indeksi ve bazal GFH'nin prediktif prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yaş, primer tanının diyabetik nefropati-nefroskleroz olması ve düşük vücut kitle indeksi anlamlı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (10) Kronik böbrek hastalığının progresyonun 10 yıl süreyle izlendiği Evre 3 KBH'lı hastalardan oluşan bir grupta, 4 yıldan uzun gözlem süresince, hastaların %27' sinin GFH' sinde her hangi bir düşüş olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada yıllık ortalama GFH kaybı yaklaşık 1 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>/yıl bulunurken, MDRD çalışmasında bu rakam 4 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>/yıl olarak açıklanmıştır. (11,13) Tüm bu çalışmalar KBH'nın progresyonuyla ilişkili risk faktörlerinin ve progresyon mekanizmalarının anlaşılmasının önemini ve ayrıca hastalık progresyonu ile ilgili risk skorlaması gereksinimini ortaya çıkarmıştır. (12,13)

Herediter bir böbrek hastalığı olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında son dönem böbrek yetmezliği gelişme hızı oldukça değişkendir.

Hastalığın genetik heterojenitesi nedeniyle polikistik böbrek hastalığı 1 (PKD<sub>1</sub>) mutasyonu taşıyanlarda son dönem böbrek yetmezliği ortalama 54 yaşında gelişirken, PKD<sub>2</sub> mutasyonu olanlarda daha geç (ortalama 20 yıl içinde) gelişmektedir. Diyabetik hastalarda hiperfiltrasyon ile seyreden renal fonksiyonların stabil kaldığı 10-15 yıllık bir dönem mevcuttur. Bu hastalar tedavisiz kalırlarsa, tip 1 diyabetiklerin %80-100'ü ve tip 2 diyabetiklerin %20-40'ı mikroalbuminürik fazdan aşikar böbrek yetmezliğine progrese olmaktadır. 25 yıllık izlem süresince IgA nefropatili hastaların %30' unda böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. Membranöz nefropatili hastaların 30 yıllık izleminde evre 5 böbrek hastalığına gidiş %30 oranında gözlenirken, mezangiokapiller glomerulonefritli veya primer fokal segmental glomerulosklerozlu hastalarda daha hızlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. (14)



Şekil 4: Kronik böbrek hastalığının seyri (14)

Kronik böbrek hastalığı glomerüler, tübüler ve/veya renal vasküler yapılarda başlayan hasarlanma sonucunda gelişir. Altta yatan nedenden bağımsız olarak patolojik sürecin ilerlemesinin sonucu glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve vasküler skleroz gelişir. Primer ya da sekonder olarak mezangiyal hasar veya aktivasyon, glomerüler sklerozu başlatabilir. İnflamatuar hücrelerle mezangiyal hücrelerin etkileşimi, mezangiyal hücrelerde proliferasyon yanıtını tetikleyen bir takım sinyal mekanizmalarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Mezangiyal hipersellülarite sonucunda mezangiyal skleroz gelişmektedir. (12-18)

Altta yatan neden diyabet ve hipertansiyon gibi non-inflamatuar bir patoloji olsa bile kronik böbrek hastalığının gelişmesinde ve ilerlemesinde inflamasyonun rolü büyüktür. İnflamatuar süreç glomerulonefrit gibi durumlarda primer hasarlanma nedeniyle çoğu zaman onarım mekanizması olarak başlamaktadır. İnflamatuar sürecin persiste etmesi renal yıkım ve progresyona neden olmaktadır. Transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) birçok fizyolojik süreçte kilit rol oynayan bir sitokin olup TGF- $\beta$  süper ailesinin üyesidir. TGF- $\beta$  reseptör aktivasyonu kronik böbrek hastalığının tübüler, glomerüler ve/veya vasküler zedelenme basamaklarında patolojik işleve sahiptir. TGF- $\beta$  özellikle renin-anjiyotensin sistemi olmak üzere birçok hormon ve sitokin sisteminin mediyatörüdür. Proinflammatuar ve pleotropik bir molekül olan anjiyotensin-II TGF- $\beta$  ekspresyonunu uyarmaktadır. TGF- $\beta$  tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) ve çeşitli interlökinlerin salınımını arttırarak epitelyal hücrelerin ve fibroblastların miyofibroblasta dönüşümünü uyarır. Sonuç olarak TGF- $\beta$  fazla salınımı renal fibrozise neden olmaktadır. (21)

TGF- $\beta$  renal fibrozisi arttırmakla birlikte aynı zamanda direk podosit hasarlanmasından sorumludur. Mitojen aktive protein (MAP) kinaz p38 ve klasik efektör kaspaz-3 aktivasyonunu uyararak podositlerin apoptozise uğramasını sağlar. Aşırı TGF- $\beta$ 1 üreten transgenik farelerde podositlerin apoptozise gittiği ve kısa sürede glomerüler sklerotik lezyonların oluştuğu gösterilmiştir. Podosit kaybıyla giden fokal segmental glomerülosklerozlu ve membranöz nefropatili hastalarda podositlerde artmış TGF- $\beta$  üretimi görülmüştür. Anjiyotensin II tarafından oluşturulan

oksidatif stres latent TGF- $\beta$  aktivasyonuna neden olabilir. Kùltür podositlerde anjiotensin II tarafından indüklenen apoptozisin mediatörü TGF- $\beta$ 'dır. (21)

Bununla birlikte TGF- $\beta$  podositlerden endojen vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salınımını uyararak alfa 3 (tip 4) kollajen yapımını artırır. Bu bilgiler ışığında podositlerin glomerüler bazal membran kompozisyonunu VEGF ve TGF- $\beta$ 1 etkileşimi ile düzenlediği düşünölebilir. (21) Bu etkileşimin bozulması sonucunda hasara karşı proliferasyon yeteneği nisbeten kısıtlı olan podositler hasar nedeniyle gerilen glomerüler bazal membranı ve pariyetal epitelyal hücreleriyle temasa geçerler. Bu durum kapsüler yapışıklıkların ve ardından da segmental glomerüloskleroz alanlarının gelişmesine yol açmaktadır. Böylelikle paraglomerüler alanda gelişen amorf materyal birikimine ikincil yanlış yöne filtrasyon ve sonuçta da atübüler glomerüllerin oluşumu, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişimi gözlenir. (12-18)

#### **2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesi**

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilgili hipotez 1982 yılında Brenner ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Başlangıçta nefron kaybına cevap olarak geliştirilen kompensatuar hemodinamik mekanizmaların zaman içersinde ilerleyici böbrek hasarına neden olduğunu ileri sürdüler.

Renal hasarın progresyonu ile birlikte aferent arteriolar tonusun eferent arteriolar tonusa göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda artan glomerül içi basınca ikincil olarak her bir nefron tarafından oluşturulan filtrat miktarı artar ve hiperfiltrasyon gelişir. Hiperfiltrasyon gelişiminde birçok mekanizmanın kesişim noktasında anjiotensin II molekülü yer alır. Anjiotensin II hem eferent hem de aferent arteriolde vazokonstrüksiyon yapar, ancak eferent arteriol üzerindeki vazokonstrüktif etkisi daha belirgin olduğu için glomerüler hidrostatik basınç ve bunun sonucunda da ultrafiltrat miktarı atar. Artan glomeruler içi hidrostatik basınç glomerüler membrandaki porların yarıçapının artmasına neden olur. Glomerüler rmembranın makromoleküllere karşı olan boyut seçici geçirgenliği bozulur ve

proteinüri gelişir. Ayrıca proteinüri gelişiminde anjiotensin II'nin podositlerin direk kasılmasını uyarabilme yeteneğinin ve sonuçta diyafram yapısının bozulmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Anjiotensin II tübulointersitisyel hücre proliferasyonunu düzenler. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretimini artırarak extrasellüler matriks birikimini artırır. Ayrıca direk makrofaj aktivasyonu ile kronik böbrek hasarını arttıran inflamasyonu tetikler.

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilgili yapılan birçok çalışma proteinürinin kendisinin ilerleyici nefron hasarına katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Ayrıca proteinüri yukarıda bahsedilen glomeruler hiperfiltrasyonun sonucunda geliştiği için bozulmuş glomeruler bariyer bütünlüğünün göstergesidir. Proksimal tübül tarafından yeterli düzeyde emilemeyen ultrafiltrat proteinlerinin, tübüler fokal açıklıklardan intersitisyuma sızması sonucu intersitisyel alanda inflamasyon tetiklenir. İntersitisyel alandaki aşırı protein yükü olay yerine makrofaj göçünü başlatır. Makrofajlardan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), endotelin 1, osteopontin ve hafıza T hücreleri ile monositler için seçici kemoatraktan sitokinlerin (RANTES) salınımı olur. Proteinürinin neden olduğu intersitisyel hasara kompleman sisteminin katkısı vardır. Proksimal tübüler hücrelerde C3 ve C5b-9 birikimi tübüler yapılarda kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Kompleman aktivasyonu sonucu proinflamatuvar sitokin deşarjı, reaktif oksijen moleküllerinin oluşması ve hücre iskeletinde meydana gelen yapısal değişiklikler nedeniyle tübüler hasarlanma meydana gelmektedir. Podositlerdeki hasarlanmanın protein kaybına neden olduğu bilinmekle birlikte, podositlerdeki aşırı protein yükünün podosit fonksiyon kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (1)

#### **2.1.4.1. Kronik Böbrek Hastalığının İlerleme Hızını Etkileyen Faktörler**

KBH'nın ilerleme hızını belirleyen faktörler değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler olarak iki alt başlıkta incelenebilir. Yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler değiştirilemeyen faktörler arasında yer almaktadır. Tip I diyabetin başlangıç

zamani renal fonksiyon kaybının hızını etkilemektedir. Hastalık ne kadar erken başlarsa renal komplikasyonlar o kadar artmaktadır. Aksine glomerülo nefritler grubunda hastalığın görüldüğü yaş grubu ilerledikçe GFH kaybı daha hızlı olmaktadır. Bireyin aile öyküsünde HT tanısının olması çeşitli böbrek hastalıklarının progresyonunu olumsuz etkilemektedir. Birçok doku grubu antijenlerinin KBH ilerleme hızı üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir. Polikistik böbrek hastalığı için PKD1 genotipinin PKD<sub>2</sub> genotipine göre ilerleme hızını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) polimorfizminin KBH ilerleme hızı ve antihipertansif tedavi yanıtı üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir.

KBH ilerleme hızını etkileyen kontrol edilebilen risk faktörleri arasında sistemik HT, proteinüri, kan glukoz, ürik asit ve lipid düzeyleri, sigara, alkol tüketimi, opiat türevi analjezikler, nonsteroidal antiinflatuar ajanlar ve kurşun gibi çevresel ajan maruziyetleri sayılabilir. Ayrıca obezitenin önlenmesinin renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. (16, 19, 20)

#### **2.1.4.2. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinin Yavaşlatılması ve Önlenmesi**

KBH'nın ilerlemesi, böbrekte meydana gelen yapısal hasarın ilerlemesi anlamına gelmektedir. Günlük hekimlik pratiğinde böbrekteki yapısal hasarın direk olarak izlenmesi mümkün olmamaktadır. Proteinüri ve GFH renal hasarın ilerlemesinin izleminde kullanılabilir. MDRD çalışmasının 2 yıllık izlem sonucunda oluşmuş verilerine dayanılarak, kronik böbrek hastalığında yıllık ortalama 4 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> GFH azalması beklenmektedir. NKF KDOQI, KBH kılavuzunda, bundan daha hızlı bir yıllık azalma olmasını böbrek yetmezliğinin hızlı ilerlediğinin göstergesi olduğu tanımlanmıştır. Yine bu kılavuzlarda KBH ilerleme hızının yıllık 2 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'e indirilmesi hedeflenmiştir.

KBH progresyonu, alta yatan primer hastalığın aktivitesiyle ilişkisi olmayan birçok sekonder faktörden etkilenmektedir. Alta yatan hastalık ne olursa ilerleyici böbrek hasarının göstergesi olarak proteinüri ortaya çıkmaktadır. Pek çok çalışmada

KBH' nin ilerlemesinden sorumlu tutulan faktörlere müdahalenin renal hasarın progresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Diyabetik ve nondiyabetik nefropatilerde, özellikle proteinürisi fazla olan hastalarda, KBH'nın ilerleme hızını en fazla ACE-inhibitörleri ve ARB' lerin kullanımını yavaşlatmıştır. (22)

#### **2.1.4.2.1 Kan Basıncı Kontrolü ve Proteinürinin Azaltılması**

Kan basıncı kontrolünün ve proteinürinin engellenmesinin KBH progresyonunu engellemedeki rolü birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. MDRD ve Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) çalışmalarının verileri, kronik böbrek hastalığında proteinürinin 1 gram/gün azaltılmasının GFH' nin azalma hızını 1-2 ml/dk/yıl azalttığını göstermiştir. (9,31)

AASK, MDRD, AIPRD çalışmalarında proteinüri değeri 1gr/gün'ün üzerinde olan hastalarda, KBH'nın ilerlemesinin yavaşlatılması için daha düşük sistolik kan basıncı değerlerinin hedeflenmesi önerilmektedir. (22) Ancak KBH progresyonu ile kan basıncı ve proteinüri arasındaki ilişkiyi araştıran bir metaanalizde, sistolik kan basıncının 110 mmHg' nin altına düşürülmesinin hastalık progresyonuna neden olabileceği belirtilmiştir. Diyastolik kan basıncı ile KBH ilerleme hızı arasında bir korelasyon bulunamamıştır. (23-26) Eğer proteinüri gelişmişse, etkin tedavi seçenekleriyle başlangıç değerlerinin %60 azaltılmasının hedeflenebileceği önerilmektedir. (22) Günümüzde genel kanı KBH' da kan basıncı ve proteinürinin kontrolüne yönelik agresif müdahalelerin gerekliliğidir. Bu kanıya, KBH' da proteinürinin engellenmesinin ve kan basıncı kontrolünün sağlanmasının artmış kardiyovasküler riski olumlu etkilediği ve renal koruma sağladığının birçok çalışma ile gösterilmesi sonucunda varılmıştır. (27,28) Tedaviye ADE-inhibitörleri veya ARB' ler ile başlanması önerilmekle birlikte, kılavuzlarda önerilen kan basıncı hedeflerine ulaşmak için çoğunlukla çoklu ilaç tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. (28)

## 2.2. VİTAMİN D VE ANALOGLARI

Vitamin D güneş ışığı yardımıyla deride sentezlenen steroid yapıda bir moleküldür. Besinlerde D vitamini düzeyi düşük olduğu için, gıdalarla alım günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamamaktadır.


Güneşe maruziyet azlığı, koyu cilt ve yaşlanma gibi birçok neden D vitamini eksikliğine yol açabilir. Ayrıca hiperparatiroidi, kronik böbrek hastalığı, obezite, nefrotik sendrom ve malabsorbsiyonlar gibi bir çok hastalık D vitamini yetersizliğine neden olabilir.

D vitamini düzeyini belirlemek için inaktif form olan 25(OH)D<sub>3</sub>' nin ölçülmesi gerekir. 25(OH)D<sub>3</sub> depo D vitaminidir ve vücudun D vitamini rezervini gösterir. Yarı ömrü 2 ile 3 hafta arasındadır. Tanı ve tedavide 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin kullanılması önerilir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>' nin yarı ömrü yaklaşık 4 saat olup, kan konsantrasyonu düşük olduğu için vücudun D vitamini durumunu yansıtmaz. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 'nin tanı ve tedavi takibinde kullanılması önerilmez. (32)

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktif D vitaminidir. Kronik böbrek hastalığı, D vitamin dirençli raşitizm, onkojenik osteomalazi, granülomatöz hastalıklar gibi özel durumlarda ölçülmesi ve tedavi takibinde kullanılması önerilir. (32)

D vitamini eksikliği tanımı net değildir. Birçok farklı çalışma grubu hedef vitamin D düzeyini farklı tanımlamıştır. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012'de aşağıda belirtilen laboratuvar değerlerinin tanı ve tedavide baz alınmasını önermiştir.

<b>Serum 25(OH)D düzeyine göre vitamin D durumu:</b>	
<u>Düzy</u>	<u>Durum</u>
>30 ng/ml	yeterli
20-30 ng/ml	vitamin D yetmezliği
<20 ng/ml	vitamin D eksikliği
<10 ng/ml	ciddi vitamin D eksikliği



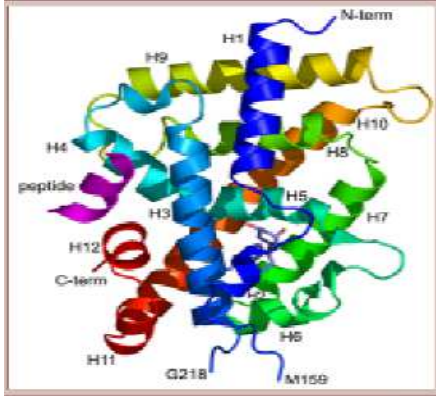
Şekil 5: Serum 25(OH)D düzeyine göre yeterlilik sınıflaması

### 2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini

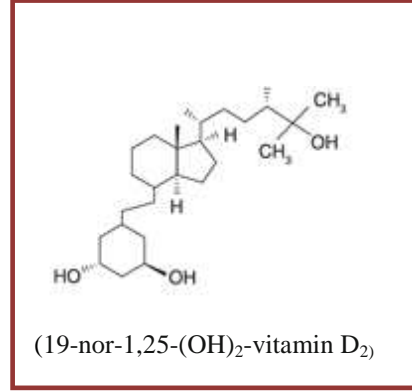
Kronik böbrek hastalığında D vitamini eksikliği sık karşılaşılan bir durumdur. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml sınır değer kabul edildiğinde; kronik böbrek hastalığı olan olguların %75' inde D vitamini yetmezliği vardır. (33-35) Kronik böbrek hastalığında hedef vitamin D düzeyi tartışmalıdır. VDR Uzman Çalışma Grubu daha önce yayımlanan K/DOQI kılavuzlarını (36) ve İspanyol KBH-MKB tedavi (37) önerilerini destekler nitelikte, hedef 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyini 30 ng/ml açıklamışlardır. (38)

Genel popülasyonda düşük D vitamini düzeyleri artmış kardiyovasküler olay ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Kronik böbrek hastalarında da D vitamini eksikliği benzer olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. D vitamini eksikliğin kardiyorenal sistem üzerindeki etkilerinin hastalığın erken döneminde başladığı görülmüştür. Erken dönemde başlanan D vitamini desteğinin hemodiyalizi geciktirdiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. (35,39) Ayrıca kronik böbrek hastalarında vitamin D replasmanının mortalite ile ilişkisini inceleyen bir meta-analizde, vitamin D desteğinin tüm nedenli ölümlerde %27' lik rölatif risk azalması sağladığı ortaya konmuştur. (35) Aktif D vitaminin kemik–mineral dengesi üzerindeki klasik etkilerinin yanı sıra endotel fonksiyonlarını olumlu etkilediği, immunmodülatuar ve anti-tümör etkinlik gösterdiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. (40)

Vitamin D reseptörü (VDR) diğer adı ile kalsitriol reseptörü nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olup hücre içi reseptördür. Yoğunlukla kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilgili dokularda bulunurlar. Beyin, endotel, akciğer, kolon, prostat, tümör hücrelerinde ve immun sistemde özellikle T lenfositlerde bulunmaktadır. Bu reseptörler sayesinde kalsitriol tüm bu dokularda etkinlik göstermektedir. (41)



Şekil 6: Vitamin D reseptörü



Şekil 7: Parikalsitolün yapısı

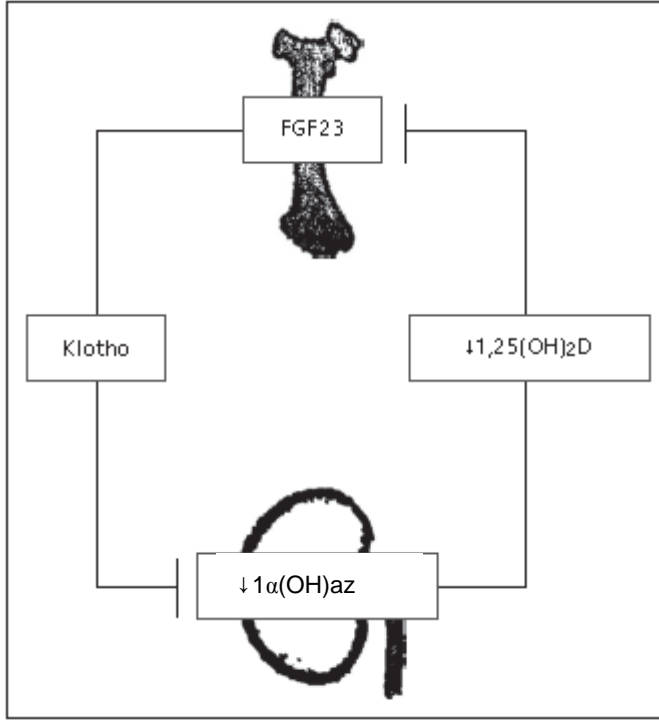
Parikalsitol (19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>2</sub>) kalsitriolün sentetik analogudur. Vitamin D reseptörlerine afinitesi nedeniyle kalsitriol ile benzer etkinlik gösterir; ancak vitamin D reseptörlerine bağlanmadan önce kalsitriole dönüşüm göstermez. Selektif VDR aktivatörü olduğu için, barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini kalsitriole göre daha az etkiler. (38) Kalsitriole nazaran daha az kalsemik olması ve parathormonu suprese etmesi nedeniyle sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde, patofizyolojide rol aldıkları kanıtlanmış yolaklar hedef alınmaktadır. G proteinine bağlı kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR), vitamin D reseptörleri, extrasellüler fosfat reseptörleri ve FGF23 reseptör/Klotho kompleksi PTH artışından sorumlu tutulmaktadır. Parikalsitol VDR üzerinden, kalsimimetik ajanlar ise paratiroid bezindeki CaSR ile etkileşerek parathormonu suprese etmektedirler. Günlük pratikte sekonder hiperparatiroidizmde klasik fosfat bağlayıcılara ek olarak etyopatogeneze yönelik tedaviler kullanılmaya başlanmıştır.

USRDS 2011 yıllık raporunda 2008 Medicare Bölüm D verilerine dayanılarak evre 4-5 kronik böbrek hastalığında kalsitriol kullanımı yaklaşık %16-17 olarak açıklandı. Ülkemizde KBY hastalarına reçete edilen kalsitriol veya parikalsitol tedavilerinin net rakamları bilinmemektedir. Ancak kalsitriol veya parikalsitol alan hasta sayısının, ihtiyacı olan hasta sayısına kıyasla daha düşük olduğu tahmin edilmektedir.

### 2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

Kronik böbrek hastalığında kalsitriolün azalmasının birçok nedeni vardır. Böbrek kapasitesinin azalmasına, hiperfosfatemiye ikincil fibroblast büyüme faktörü (FGF23) yapımının artmasına ve paratiroid bezinde kalsitriol reseptör sayısının azalmasına bağlı olarak kalsitriol aktivitesinde azalma meydana gelmektedir.

Kan kalsitriol düzeyi GFR 30 ml/dk'nın altına düştüğünde kalsitriol sentezinin azalması nedeniyle ciddi miktarda azalma göstermektedir. Evre 2-3 kronik böbrek hastalığında da (GFR 40–80ml/dk) düşük kalsitriol seviyeleri bildirilmiştir. (42) Böbrek rezervinin azalmasına ek olarak, fosfat retansiyonu, ürik asit, üremik toksinler de aktif D vitamini oluşumunu azaltır. (43) FGF23 fosfatürik etkili bir hormon olup kalsitriol düzeyindeki azalmadan sorumlu tutulmaktadır. FGF23, serum fosfat regülasyonunda ve böbrekten fosfor atılımının düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. FGF23'ün esas etkisi böbrekte proksimal tübül sodyum-fosfat kotrasporter Tip 2a'yı baskılayıp fosfor geri emilimini inhibe etmek ve üriner fosfor atılımını artırmaktır. Ayrıca FGF23 CYP27B1'in renal salınımını inhibe ederek D vitamini sentezini azaltır. (44) Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde GFR azaldıkça artmış fosfat retansiyonuna bağlı olarak FGF23 seviyeleri yükselir. (45) Artmış fosfat retansiyonuna sekonder gelişen hiperfosfatemi, kemik osteositlerinden FGF23 sentezini uyarır. Artan FGF23 sentezi 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılar ve kalsidiolün kalsitriole dönüşümü azalır. (46) Azalmış D vitamini aktivasyonu nedeniyle barsaktan kalsiyum emilimi azalır. Gelişen hipokalsemiye yanıt olarak PTH salınımı artar. Bu durum sekonder hiperparatiroidi gelişmesi ile neticelenir ve olaylar kısır bir döngüye girer.



**Şekil 8:** D vitamini ve FGF 23 moleküllerinin osteo-renal etkileşimini gösteren sadeleştirilmiş bir diyagram (47)

Sekonder hiperparatiroidizm gelişmesi ile sonuçlanan artmış PTH üretimi kalsitriol sentezini arttırmada yetersiz kalır. Çünkü tüm PTH tipleri 1-alfahidroksilazı uyaramamaktadır. Yapılan deneysel hayvan modellerinde PTH'nın 1-34 fragmanı kalsitriol sentezini arttırmada etkin bulunurken, PTH'nın 1-84 fragmanı etkisiz kalmıştır. (48) Serum kalsitriol düzeyinin düşük olması nedeniyle PTH sekresyonu yeterince baskılanamaz. Dışarıdan kalsitriol replasmanı artan PTH düzeyleri ve hiperparatiroidizm baskılanması için kullanılmaktadır.

Artan PTH düzeyleri ve hiperparatiroidizme bir diğer neden olarak paratiroid bezindeki kalsitriol reseptör sayının azalması ve buna bağlı olarak gelişen paratiroid bezi üzerindeki kalsitriolün baskılayıcı etkisinin azalması gösterilebilir. (49) Azalmış kalsitriol reseptör sayısı paratiroid hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Paratiroid bezinde nodül oluşması ile tersiyer hiperparatiroidizm gelişmektedir. Kalsitriol reseptör down regülasyonu, yüksek aktif D vitamini dozlarının PTH sekresyonunu baskılamakta, geleneksel oral dozların yetersiz kalışını açıklamaktadır. (50)

### 2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları Patogenezi

Kronik böbrek hastalığında GFR 60 ml/dk'nın altına indiğinde mineral ve kemik bozukluğuna ait laboratuvar değişiklikleri başlamaktadır. Gelişen hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yetersizliği sonucunda parathormon (PTH) artışı ve sekonder hiperparatiroidi oluşmaktadır. Kronik böbrek hastalığında mineral-kemik bozukluğunun oluşmasında en önemli faktör hiperfosfatemi ve buna ikincil gelişen hiperparatiroididir.

Renal osteodistrofi sadece kemikte gelişen patolojik olayları tanımlamakta kullanılan, kemik döngüsü, mineralizasyonu ve hacmindeki değişikliklerle karakterize bir tablodur. Kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozuklukları (KBH-MKB) ise altta yatan böbrek hastalığına ikincil gelişen kemik ve mineral metabolizmasındaki değişiklikler ile vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını içeren sistemik bozuklukları anlatır. KDIGO insiyatifi kronik böbrek hastalarının kemik biyopsilerini değerlendirirken kemik turnoverı (T), mineralizasyon (M) ve hacim (V) (TMV sınıflaması) parametrelerinin belirtilmesini önermektedir. (51) KBH-MKB TMV sınıflamasına göre 4 alt başlık altında incelenebilir.

**Tablo 3:** Kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozuklukları sınıflaması (52)

Kemik Hastalığı	TMV sınıflaması
Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı (Osteitis Fibroza Kistika)	Artmış kemik döngüsü, normal mineralizasyon, değişken kemik hacmi
Adinamik Kemik Hastalığı	Azalmış kemik döngüsü, normal mineralizasyon, azalmış kemik hacmi
Osteomalazi	Azalmış kemik döngüsü, artmış mineralize olmamış kemik (osteoid) miktarı, düşük/orta kemik hacmi
Miks Üremik Kemik Hastalığı*	Artmış kemik döngüsü, anormal mineralizasyon, normal kemik hacmi

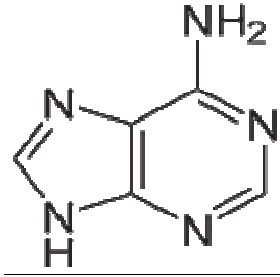
\* Değişken tanımlamaları mevcuttur.

Günümüzde geçmiş yıllara kıyasla renal osteodistrofinin alt gruplarının görülme sıklığı değişmiştir. Daha önce, çoğu seride en sık miks üremik kemik hastalığı görülürken; bunu sırasıyla hiperparatiroidik kemik hastalığı, adinamik kemik hastalığı ve düşük döngülü osteomalazik tip kemik hastalığı izlemekteydi. Aliminyuma bağlı düşük döngülü kemik hastalığı, anemi ve ensefalopati gelişebildiği fark edildiğinden bu yana fosfor bağlayıcı olarak alimünyum kullanımından neredeyse vazgeçilmiştir. Bu nedenle görülen adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi sıklığı azalmıştır. (52-54) Öte yandan ilerleyen hasta yaşı, artan diyabet sıklığı, periton diyalizi ve kalsiyum maruziyetinde artma gibi nedenlerle alimünyum ilişkisiz adinamik kemik hastalığında artış olmuştur. (52, 55, 56)

### 2.3. ADENİN İLE DENEYSSEL KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ MODELİ OLUŞTURULMASI

#### 2.3.1. Adenin

Adenin, kimyasal formülü  $C_5H_5N_5$  olan bir pürin bazıdır. DNA ve RNA nükleik asitlerinin nükleotidlerinde bulunur. (57) Oral olarak uygulanan adenin 2,8-dihydroxyadenin'e metabolize olur ve böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinin apikal yüzlerinde ve mikrovillüslerde çökerek kristal oluşumuna yol açar. Çöken kristal yapıların tetiklediği dejeneratif değişiklikler serum kreatinin, fosfor ve PTH artışına, serum kalsiyum değerinin azalmasına neden olur. (58)



Şekil 9: Adenin yapısı (57)

Shuvy ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında iki grup sıçan 7 hafta boyunca %0.75 adenin ve yüksek fosforlu (%1.5) diyet ile beslenmiştir. Renal hasarın reversibilitesini değerlendirmek amacıyla grupların bir tanesine 10 hafta boyunca normal diyet verilmiş, diğer grup ise 7. haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir. Her iki grupta da kontrol grubunda gözlemlenmeyen tübüler lümende 2,8-dihydroxyadenin kristalleri, epitelyal rejenerasyon bildirilmiştir. Ek olarak, 7. haftanın sonunda sakrifiye edilen grupta tübüllerde kistik dilatasyonlar hakim iken, reverzibilite grubunda ön planda tübüllerde fibrozis ve atrofi görülmüştür. Her iki grup arasındaki temel farkın hasarın yaygınlığı olduğunu belirtilmiş, yüksek adenin ve fosforlu diyet ile beslenen sıçanlarda kalıcı renal hasar olduğu gösterilmiştir. (59)

Biz de daha önce yaptığımız bir çalışmamızda, 4 hafta boyunca içme suyuna 1g/L dozunda (ortalama tüketilen yaklaşık 25 mg/gün adenin) karıştırılarak verilen adenin ile renal hasar olduğunu göstermiştik. (58) %0.25 adenin 16 hafta, %0.50 adenin 8 hafta ve %0.75 adenin 6 hafta verilerek yapılan bir çalışmada tüm gruplarda plazma kreatinin, BUN, ürik asit, potasyum değerlerinde artma ve proteinüri gelişmiştir. Ancak %0.75 adenin alan grupta plazma kreatinin, BUN, ürik asit, potasyum değerlerinde ve proteinüride daha ciddi bir artış gerçekleşmiştir. Planlanandan farklı olarak, %0.75 adenin alan gruptaki sıçanlarda ciddi ağırlık kaybı geliştiği için, 6. hafta sonunda sakrifiye edilmişlerdir. Histopatolojik değerlendirmede tüm gruplarda, farklı düzeylerde tübüler atrofi ve hyalinizasyon ile birlikte skleroz içeren glomerüller hasar tespit edilmiştir. (60)

### 3.AMAÇ

Günümüzde klasik bilgiler dışında, kronik böbrek hastalığının progresyonunun yavaşlatılmasında ve/veya önlenmesinde yeni birçok ajan denenmektedir. Yeni tedavi seçenekleri, patofizyolojinin daha iyi aydınlatılması sonucu gündeme gelmişlerdir. TGF- $\beta$  ve renin-anjiotensin sistem blokajının direk fibrozis üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi, tedavi hedeflerini inflamasyonun ve fibrozisin önlenmesi yönünde değiştirmiştir. Bu tedavi seçeneklerinden bir tanesi de kronik böbrek hastalığında sentez kusuru nedeniyle eksikliği gelişen vitamin D' dir. Biz de bu nedenle adeninle indüklenmiş üremik rat modelinde kalsitriol ve parikalsitolün KBH progresyonu üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 4. ARAÇLAR VE YÖNTEM

200-250 gram ağırlığında üremik olmayan 60 adet erkek wistar albino sıçan ile çalışıldı. Sıçanlar alışma periyodu içerisinde birkaç gün boyunca normal hazır yem ile beslendiler. Kronik böbrek yetmezliği oluşturmak amacıyla, sıçanlar 3 hafta boyunca %0.75 adeninli yem ile arzu ettikleri kadar beslendiler. Hayvanların günlük tükettikleri yem miktarı, kafese konulan ve günün sonunda kafeste kalan yem miktarı arasındaki fark hesaplanarak kayıt altına alındı. Adenin Sigma Kimyasal Ltd. Şti (Sigma Corp. St. Louis, MO) firmasından ithal edildi.

Çalışma Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2009-144 sayılı izni çerçevesinde yapıldı. Sıçanlar Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Çiftliğinden (İzmir, Türkiye) temin edildi.

### 4.1. HAYVANLAR VE DENEY PROSEDÜRÜ

Sıçanlar 6 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (N=12) ile ilaç kontrol grubu (N=12) normal diyet ile beslendi. İlaç kontrol grubundaki sıçanların yarısına 3 hafta boyunca 0.04mcg/kg/gün dozunda aktif vitamin D3 (Calcijex®), diğer yarısına ise 0.2mcg/kg/gün dozunda parikalsitol (Zemplar®) verildi. Adenin grubu (N=12) 3 hafta boyunca %0.75 adenin ve %1.2 fosforlu yem ile beslendiler. Tedavi progresyon grubunun (N=24) yarısına 3 hafta boyunca %0.75 adeninve %1.2 fosforlu yem ile 0.04mcg/kg/gün D vitamini (Calcijex®), diğer yarısına ise %0.75 adenin ve %1.2 fosforlu yem ile 0.2mcg/kg/gün dozunda parikalsitol (Zemplar®) verildi.

**Tablo 4:** Grupların özellikleri, “+” sıçanlara o maddenin verildiği, “-” verilmediği anlamına gelir.

Gruplar	normal yem	adenin	vitamin D3	parikalsitol
Kontrol (n=12)	+	-	-	-
ADN (n=12)	-	+	-	-
ADN+VIT D3 (n=12)	-	+	+	-
ADN+ PRK (n=12)	-	+	-	+
VIT D3 ( n=6)	+	-	+	-
PRK ( n=6)	+	-	-	+

Sıçanların ağırlıkları her hafta tartıldı. Tüm hayvanların tansiyon arteriyel değerleri çalışmanın başlangıcında ve 3. haftanın sonunda kuyruklarına bağlanılan manşon ile ölçüldü. ( MAY Non Invazive Blood Pressure Amplifier 200-A )

Sıçanlara 3. haftanın sonunda histolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerde kullanılmak üzere sakrifiye edilmeden önce, intraperitoneal 40 mg/kg ketamin (Ketalar®) verildi. Öncelikle sıçanlardan intrakardiyak 5 ml kan örneği alındı. Daha sonra sıçanların batını açılarak böbrekler çıkarıldı. Böbreklerin zarı soyulduktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilip, parafinize edildi. Patoloji laboratuvarında parafin bloklarda çalışılacağı güne kadar saklandı. Sıçanlar işlem sonrası kanamaya bırakılarak feda edildi. İşlem günü kan örnekleri 5000/dk devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma örnekleri ayrıldı.

## **4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

### **4.2.1. Serum ve Plazma Örneklerinin Analizi**

Sıçanlardan elde edilen plazma örneklerinde Biolabo firmasına (Biolabo Reagents, Maizy France) ait ticari kitler kullanılarak üre (Urea Biolabo 92032), kreatinin (Creatinin Biolabo 80107) kinetik metotla, kalsiyum (Calcium Biolabo 90004) kalorimetrik metotla ve fosfor (Inorganic fosfor Biolabo 80015) ultraviyole metotla çalışıldı. Yine plazmada Assaypro firmasına (Assaypro, Missouri USA) ait elisa kiti kullanılarak albümin (Rat Albumin ELISA Kit, ERA3201-1) çalışıldı. Sıçanların PTH (Rat BioActive Intact PTH ELISA Kit, 60-2700) düzeyleri serum örneklerinde Immutopics firmasına ait (Immutopics International, California USA) elisa kiti ile belirlendi.

### **4.2.2. Doku Süpernatantında Yapılan Analizler**

Dokular kesim sonrası analiz gününe kadar -70°C'de saklandılar. Analiz günü dokular tartıldıktan sonra, buz üzerinde 0.5 molar fosfat tampon (pH:7.4) ile (1/10: w/v) Braun homojenizer cihazında (Braun MSK (953030) Cell Homogenizer) homojenize edildi. 4°C'de, 600xg devirde 10 dakika santrifüj edilip süpernatant ayrıldı. Analizler

ayrılan süpernatantta yapıldı. Analize hazır süpernatantta MCP-1 (Rat MCP-1 Instant ELISA BMS631INST; San Diego, USA) elisa yöntemi ile çalışıldı.

### 4.3.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hazırlanan parafin doku bloklarından 3-4 mikron kalınlığında kesitler yapıldı. Yapılan kesitler deparafinize edildikten sonra Hematoksilen + Eozin (H+E) boyama yöntemi ile boyanıp ışık mikroskopunda aynı patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Tübüler dejenerasyon, tübüler nekroz, tübüler rejenerasyon, tübülointersitisyel nefrit ve mikrokalsifikasyon skorlandı.

**Tübüler Dejenerasyon (TD) :** Proksimal tübülün epitel hücrelerin sitoplazmasında değişik büyüklükte asidofil boyanan cisimcikler ve içerdikleri vakualizasyon değerlendirildi.

**Skorlama:** TD yok: 0

Hafif TD: Küçük ve hemen kapsül altında fokal birkaç odakta (% 0 – 10) TR; 1

Orta TD: Birkaç fokal odakta ve tübülüs segmenti boyunca (% 10 – 25) TR; 2

Şiddetli TD: Geniş ve belirgin tübülüs segmenti boyunca ( % 25 - 50) TR; 3

Çok Şiddetli TD: Dejenerasyon % 50'den fazla ise; 4 puan verildi

**Tübüler Nekroz (TN):** Epitel hücrelerinde nükleus kaybı, koyu asidofilik sitoplazma, tübülüs epitelyum hücrelerinin lümenine dökülmesi ve aselüler tübülüs kesitlerinin izlenmesi olarak değerlendirildi.

**Skorlama:** TN yok: 0

Hafif TN: Küçük ve hemen kapsül altında fokal birkaç odakta (% 0 – 10) TN; 1

Orta TN: Birkaç fokal odakta ve tübülüs segmenti boyunca (% 10 – 25) TN; 2

Şiddetli TN: Geniş ve belirgin tübülüs segmenti boyunca (% 25 – 50 ) TN; 3

Çok Şiddetli TN : % 50'den fazla tübüler nekroz varsa; 4 puan verildi.

**Tübüler Rejenerasyon (TR) :**Epitel hücrelerinde bazofilik boyanan sitoplazma, nükleer pleomorfizm, kaba kromatin dağılımı ve mitoz kriter olarak alındı.

**Skorlama:** TR yok: 0

Hafif TR: Küçük ve hemen kapsül altında fokal birkaç odakta (% 0 – 10) TR; 1

Orta TR: Birkaç fokal odakta ve tübülüs segmenti boyunca (% 10 – 25) TR; 2

Şiddetli TR: Geniş ve belirgin tübülüs segmenti boyunca (% 25 – 50) TR; 3

Çok Şiddetli TR: % 50'den fazla tübülüs rejenerasyon var ise; 4 puan verildi.

**Tübülointerstisyel nefrit (TIN):** Perivasküler, interstisyel alandaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlendirildi.

**Skorlama:** TIN yok:0

Hafif TIN: Perivasküler alanda yoğunlaşan birkaç adet (% 0 – 5) küçük infiltrasyon alanı; 1

Orta TIN: Genellikle kortikal interstisyel alanda ve birçok fokal odakta (% 5 – 10) infiltrasyon alanı; 2

Şiddetli TIN: Geniş ve belirgin infiltrasyon alanı (% 15 – 25); 3

Çok Şiddetli TIN: % 25' ten çok infiltrasyon alanı var ise; 4 puan verildi.

**Mikrokalsifikasyon (MC) :** Medülopapiller kalsifikasyonlar değerlendirildi.

**Skorlama:** MC yok: 0

Hafif MC: Kortekste tek odakta kalsifikasyon; 1

Orta MC: Kortekste farklı birkaç odakta (% 1 – 10 ) kalsifikasyon; 2

Şiddetli MC: Kortekste belirgin ve geniş odakta (% 11 – 25 ) kalsifikasyon; 3

Çok Şiddetli: % 25 'ten fazla alanda MC varsa; 4 puan verildi.

#### **4.4.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Sonuçlar grup ortalaması  $\pm$  ortalama standart hata olarak belirtildi. Farklı gruplar arasındaki karşılaştırmalar Kruskal – Wallis tek yönlü varyans analizinin ardından Mann – Whitney – U testi kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel anlamlı değer olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmamızın sonucu olarak adenin ile oluşturulmuş kronik böbrek yetmezliği modelinde grupların biyokimyasal ve histolojik değerlendirmesi aşağıda açıklanmaktadır. Ayrıca çalışmadaki her grubun başlangıç-bitiş sıçan sayıları ve mortalite oranları yüzde (%) olarak belirtilmektedir. Çalışma süresince kontrol, adenin+vitamin D<sub>3</sub> (ADN+VIT D<sub>3</sub>) ve vitamin D<sub>3</sub> (VIT D<sub>3</sub>) gruplarından ölen olmadı. Adenin (ADN) grubundan 12 hayvanın 2 tanesi (%16.6), adenin+parikalsitol (ADN+PRK) grubundan 12 hayvanın 3 tanesi (%25), parikalsitol (PRK) grubundan 6 hayvanın 1 tanesi (%16.6) öldü.

**Tablo 5:** Grupların ağırlık ve sistolik TA değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol (n=12)	ADN (n=10)	ADN+VIT D <sub>3</sub> (n=12)	ADN+PRK (n=9)	VIT D <sub>3</sub> (n=6)	PRK (n=5)
Ağırlık (g) 0. hafta	243.7±3.46	242.6±4.00	239.8±3.46	245.8±3.46	238.4±2.82	230.2±2.44
Ağırlık (g) 3. hafta	215.8±3.46	188.9±3.16	170.9±3.46 <sup>a</sup>	177.9±3.16 <sup>a</sup>	256.3±2.44 <sup>abcd</sup>	237.4±2.4 <sup>bcd</sup>
SisTamm/Hg 0. hafta	131.3±2.44	131.3±3.74	114.1±2.44	118.1±3.46	126.3±2.23	115.4±2.6
SisTamm/Hg 3. hafta	121.3±2.44	143.5±2.23	135.0±3.16	118.1±3.31 <sup>bc</sup>	111.2±1.73 <sup>bc</sup>	115.0±2.00

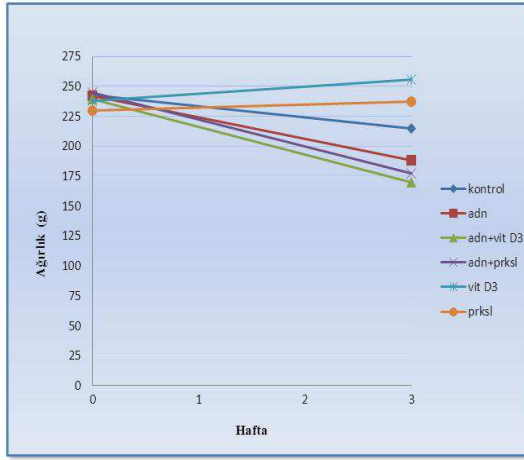
g: gram, sis TA: sistolik tansiyon arteriyel, mm/Hg: milimetre civa

(a: grup vs kontrol, b: grup vs adenin, c: grup vs ADN+VIT D<sub>3</sub>, d: grup vs ADN+PRK,

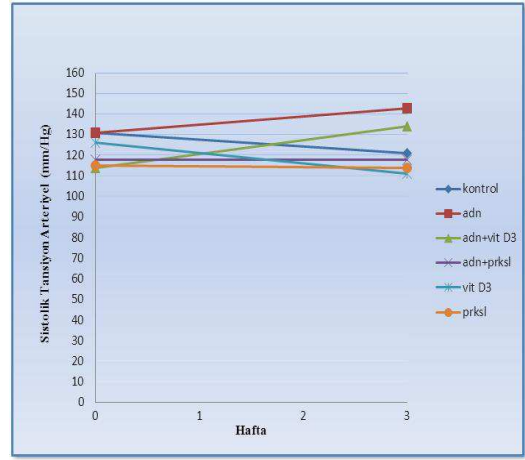
e: grup vs VIT D<sub>3</sub>; p<0,05)

Başlangıç kiloları benzer olan grupların ağırlık değişimleri incelendiğinde 3. haftanın sonunda ADN grubunda (188.9±3.16 g) kontrol grubuna (215.8±3.46 g) göre kilo kaybı gelişti, fakat istatistiksel anlamlı bulunmadı. (p=0.06) ADN+VIT D<sub>3</sub> (170.9±3.46 g) ve ADN+PRK (177.9±3.16 g) gruplarında kontrol grubuna (215.8±3.46 g) göre anlamlı ağırlık kaybı gelişti. (p<0.05) Kontrol grubuna (215.8±3.46 g) kıyasla VIT D<sub>3</sub> grubunda (256.3±2.44 g) anlamlı ağırlık artışı gerçekleşirken, PRK grubunda (237.4±2.44 g) ağırlık artışı oldu fakat istatistiksel anlamlı değildi. (p<0.05) ADN grubu (188.9±3.16 g) ile kıyaslandığında ADN+VIT D<sub>3</sub> (170.9±3.46 g) ve ADN+PRK (177.9±3.16 g) grupları arasında 3. haftanın sonunda ağırlık farkı olmazken, VIT D<sub>3</sub> (256.3±2.44 g) ve PRK

(237.4±2.44 g) gruplarında istatistiksel anlamlı ağırlık artışı gelişti. (p<0.05) ADN+VIT D<sub>3</sub> (170.9±3.46 g) ile ADN+PRK (177.9±3.16 g) grupları kendi aralarında kıyaslandığında 3. hafta ağırlıklarında anlamlı fark görülmezken, VIT D<sub>3</sub> (256.3±2.44 g) ve PRK (237.4±2.44 g) gruplarından anlamlı düşük kiloda saptandılar. (p<0.05) VIT D<sub>3</sub> (256.3±2.44 g) ve PRK (237.4±2.44 g) grupları kendi aralarında kıyaslandığında 3. hafta ağırlıklarında anlamlı fark gözlemlenmedi. (p<0.05) (tablo 5, grafik 1)



**Grafik 1:** Grupların vücut ağırlık değişimleri



**Grafik 2:** Grupların sistolik tansiyon arteriyel değişimleri

3. hafta sistolik TA değerleri kontrol grubuyla (121.3±2.44 mm/Hg) karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı fark saptanmadı. ADN (143.5±2.23 mm/Hg) ve ADN+VIT D<sub>3</sub> (135.0±3.16 mm/Hg) gruplarında sistolik TA değerleri kontrol grubuna (121,33±2.44 mm/Hg) kıyasla yüksek saptandı. En yüksek sistolik TA değerleri ADN grubunda (143.5±2.23 mm/Hg) ölçüldü. (p=0.058) ADN+PRK (118.1±3.31 mm/Hg), VIT D<sub>3</sub> (111.2±1.73 mm/Hg) ve PRK gruplarında (114,98±2.00 mm/Hg) 3. hafta ölçülen sistolik TA değerleri kontrol grubundan (121.3±2.44 mm/Hg) düşük tespit edildi. ADN grubu (143.5±2.23 mm/Hg) ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ADN+PRK (118.1±3.31 mm/Hg) ve VIT D<sub>3</sub> grubunda (111.2±1.73 mm/Hg) anlamlı düşük sistolik TA ölçüldü. (p<0.05) ADN+VIT D<sub>3</sub> (135.0±3.16 mm/Hg) ve PRK (115.0±2.00 mm/Hg) gruplarında ADN grubuna (143.5±2.23 mm/Hg) kıyasla daha düşük sistolik TA ölçüldü fakat istatistiksel

anlamlılık saptanmadı. ( $p<0.05$ ) ADN+VIT D<sub>3</sub> grubu ( $135.0\pm3.16$  mm/Hg) ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ADN+PRK ( $118.1\pm3.31$  mm/Hg) ve VIT D<sub>3</sub> grubunda ( $111.2\pm1.73$  mm/Hg) anlamlı düşük sistolik TA ölçüldü. ( $p<0.05$ ) PRK grubunda ( $115.0\pm2.00$  mm/Hg) ADN+VIT D<sub>3</sub> grubuna ( $135.0\pm3.16$  mm/Hg) kıyasla daha düşük sistolik TA ölçüldü fakat istatistiksel anlamlılık saptanmadı. ADN+PRK grubu ( $118.1\pm3.31$  mm/Hg) ile VIT D<sub>3</sub> ( $111.2\pm1.73$  mm/Hg) ve PRK ( $115.0\pm2.00$  mm/Hg) grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. VIT D<sub>3</sub> ( $111.2\pm1.73$  mm/Hg) ile PRK ( $115.0\pm2.00$  mm/Hg) grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. (tablo 5, grafik 2)

**Tablo 6:** Grupların biyokimyasal değerlendirilmesi

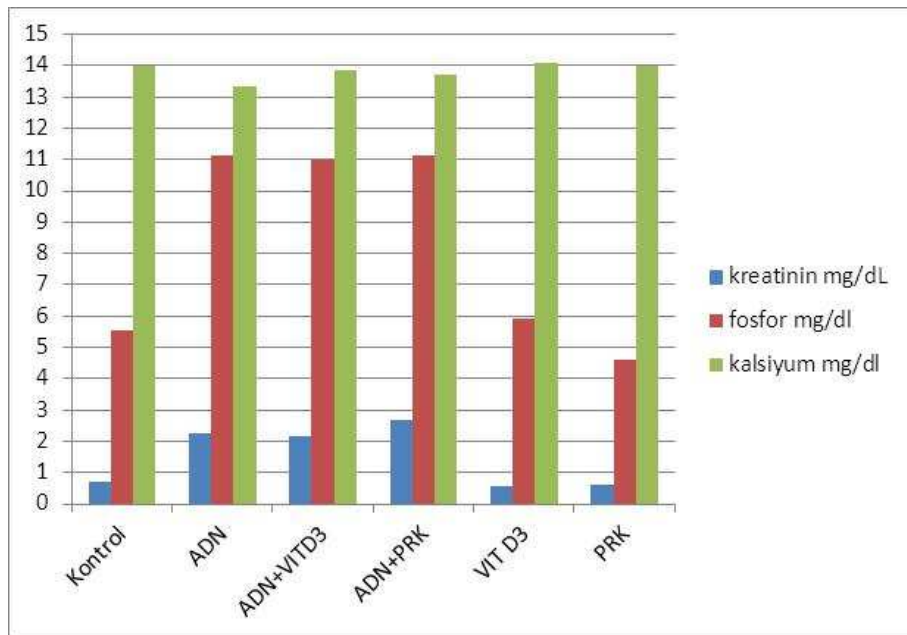
	Kontrol (n=12)	ADN (n=10)	ADN+VITD <sub>3</sub> (n=12)	ADN+PRK (n=9)	VIT D <sub>3</sub> (n=6)	PRK (n=5)
Kreatinin mg/dl	0.7 $\pm$ 3.46	2.3 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	2.2 $\pm$ 3.46 <sup>a</sup>	2.7 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	0.6 $\pm$ 2.44 <sup>bcd</sup>	0.6 $\pm$ 2.23 <sup>bcd</sup>
Üre mg/dl	43.8 $\pm$ 3.46	224.1 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	242.8 $\pm$ 3.46 <sup>a</sup>	235.2 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	48.2 $\pm$ 2.44 <sup>bcd</sup>	41.2 $\pm$ 2.23 <sup>bcd</sup>
Kalsiyum mg/dl	14.0 $\pm$ 3.46	13.3 $\pm$ 3.00	13.8 $\pm$ 3.46	13.7 $\pm$ 3.00	14.1 $\pm$ 2.44 <sup>b</sup>	14.0 $\pm$ 2.23
Fosfor mmol/l	1.8 $\pm$ 3.46	3.6 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	3.6 $\pm$ 3.46 <sup>a</sup>	3.6 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 2.44 <sup>bcd</sup>	1.5 $\pm$ 2.23 <sup>bcde</sup>
PTH pg/ml	90.4 $\pm$ 3.31	245.2 $\pm$ 2.82 <sup>a</sup>	67.5 $\pm$ 2.44 <sup>b</sup>	124.1 $\pm$ 3.00 <sup>b</sup>	136.6 $\pm$ 2.44 <sup>c</sup>	214.2 $\pm$ 2.23 <sup>acd</sup>
Albumin gr/dl	1.0 $\pm$ 3.46	1.1 $\pm$ 3.00	1.0 $\pm$ 3.46	1.0 $\pm$ 3.00	1.1 $\pm$ 2.44	1.1 $\pm$ 2.23
MCP-1 ng/ml	1.5 $\pm$ 3.46	11.7 $\pm$ 3.00 <sup>a</sup>	5.05 $\pm$ 3.46 <sup>ab</sup>	5.4 $\pm$ 2.82 <sup>ab</sup>	1.5 $\pm$ 2.44 <sup>bcd</sup>	1.8 $\pm$ 2.23 <sup>bcd</sup>

(a: grup vs kontrol, b: grup vs adenin, c: grup vs ADN+VIT D<sub>3</sub>, d: grup vs ADN+PRK, e: grup vs VIT D<sub>3</sub>;  $p<0,05$ )

Kreatinin değerleri ADN (2.3 $\pm$ 3.00 mg/dl), ADN+VIT D<sub>3</sub> (2.2 $\pm$ 3.46 mg/dl) ve ADN+PRK (2.7 $\pm$ 3.00 mg/dl) gruplarında kontrol grubuna (0.7 $\pm$ 3.46 mg/dl) göre anlamlı yüksek saptandı. ( $p<0.05$ ) Vit D<sub>3</sub> (0.6 $\pm$ 2.44 mg/dl) ve PRK (0.6 $\pm$ 2.23 mg/dl) gruplarının kontrol grubu (0.7 $\pm$ 3.46 mg/dl) ile kıyaslamasında kreatinin değerleri açısından fark saptanmadı. ADN grubu (2.3 $\pm$ 3.00 mg/dl) ile ADN+VIT D<sub>3</sub> (2.2 $\pm$ 3.46 mg/dl) ve ADN+PRK (2.7 $\pm$ 3.00 mg/dl) grupları arasında kreatinin değerleri açısından fark

saptanmadı. VIT D<sub>3</sub> (0.6±2.44 mg/dl) ve PRK (0.6±2.23 mg/dl) gruplarının kreatinin ölçümleri adenin grubuna kıyasla anlamlı düşük saptandı. (p<0.05) ADN+PRK (2.7±3.00 mg/dl) ile ADN+ VIT D<sub>3</sub> (2.2±3.46 mg/dl) grupları karşılaştırıldığında ADN+PRK grubunun kreatinin ölçümleri anlamlı yüksek bulundu. ADN+VIT D<sub>3</sub> (2.2±3.46 mg/dl) ve ADN+PRK (2.7±3.00 mg/dl) gruplarının kreatinin değerleri VIT D<sub>3</sub> (0.6±2.44 mg/dl) ve PRK (0.6±2.23 mg/dl) gruplarına göre anlamlı yüksek saptandı. (p<0.05) VIT D<sub>3</sub> (0.6±2.44mg/dl) ve PRK (0.6±2.23 mg/dl) gruplarının kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. (p<0.05) (tablo 6, grafik 3)

Üre ölçümleri kontrol grubuna (43.8±3.46 mg/dl) göre ADN (224.1±3.00 mg/dl), ADN+VIT D<sub>3</sub> (242.8±3.46 mg/dl), ADN+PRK (235.2±3.00 mg/dl) gruplarında anlamlı yüksek bulunurken, VIT D<sub>3</sub> (48.2±2.44 mg/dl) ve PRK (41.2±2.23 mg/dl) gruplarında fark saptanmadı. (p<0.05) ADN (224.1±3.00 mg/dl,) grubu ile ADN+VIT D<sub>3</sub> (242.8±3.46 mg/dl), ADN+PRK (235.2±3.00 mg/dl) grupları arasında üre ölçümleri benzer saptanırken, VIT D<sub>3</sub> (48.2±2.44 mg/dl) ve PRK (41.2±2.23 mg/dl) gruplarından anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05) ADN+VIT D<sub>3</sub> (242.8±3.46 mg/dl), ADN+PRK (235.2±3.00 mg/dl) gruplarının üre değerleri arasında fark saptanmazken, bu iki grubun değerleri VIT D<sub>3</sub> (48.2±2.44 mg/dl) ve PRK (41.2±2.23 mg/dl) gruplarına kıyasla anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05) VIT D<sub>3</sub> (48.2±2.44 mg/dl) ve PRK (41.2±2.23 mg/dl) gruplarının üre değerleri benzer saptandı.



**Grafik 3:** Kreatinin, fosfor ve kalsiyum değerlerinin (mg/dl) gruplar arası karşılaştırılması (Fosfor değerleri mg/dl x 0.323= mmol/l formülü ile mg/dl cinsinden hesaplanmıştır.)  
mg: miligram dl: desilitre mmol: milimol l: litre

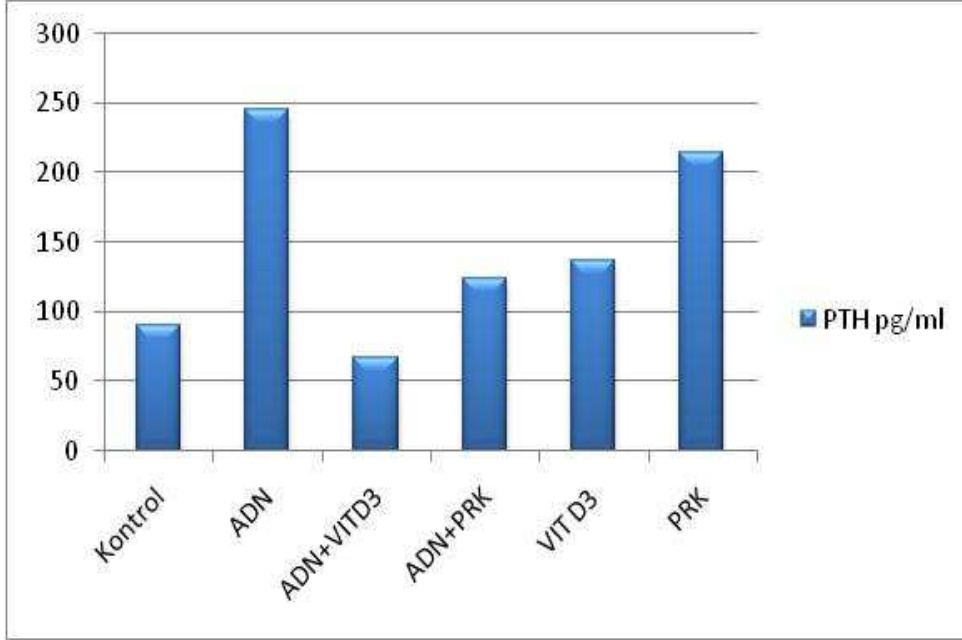
ADN grubunda ( $13.3 \pm 3.00$  mg/dl) kontrol grubuna ( $14.0 \pm 3.46$  mg/dl) kıyasla daha düşük kalsiyum değerleri saptandı, fakat istatistiksel anlamlılık oluşturmadı. Diğer gruplar ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı. ( $p < 0.05$ ) ADN grubuna ( $13.3 \pm 3.00$  mg/dl) göre sadece VIT D<sub>3</sub> ( $14.1 \pm 2.44$  mg/dl) grubunun kalsiyum değerleri anlamlı yüksek bulunurken, diğer grupların ADN grubu ile karşılaştırmasında fark saptanmadı. ( $p < 0.05$ ) Diğer tüm grupların kalsiyum değerleri benzer bulundu. (tablo 6, grafik 3)

Fosfor değerleri kontrol grubuyla ( $1.8 \pm 3.46$  mmol/l) karşılaştırıldığında; ADN ( $3.6 \pm 3.00$  mmol/l), ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $3.5 \pm 3.46$  mmol/l) ve ADN+PRK ( $3.6 \pm 3.00$  mmol/l) gruplarında anlamlı daha yüksek saptanırken, VIT D<sub>3</sub> ( $1.9 \pm 2.44$  mmol/l) ve PRK grupları ( $1.5 \pm 2.23$  mmol/l) ile benzer bulundu. ( $p < 0.05$ ) ADN grubunun ( $3.6 \pm 3.16$  mmol/l) fosfor değerleri ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $3.5 \pm 3.46$  mmol/l) ve ADN+PRK ( $3.6 \pm 3.00$  mmol/l) grupları ile benzer, VIT D<sub>3</sub> ( $1.9 \pm 2.44$  mmol/l) ve PRK ( $1.5 \pm 2.23$  mmol/l) gruplarından anlamlı yüksek bulundu. ( $p < 0.05$ ) ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $3.5 \pm 3.46$  mmol/l) grubu ile ADN+PRK ( $3.6 \pm 3.00$  mmol/l) grubunun fosfor değerleri benzer, VIT D<sub>3</sub> ( $1.9 \pm 2.44$  mmol/l) ve PRK ( $1.5 \pm 2.23$  mmol/l) gruplarından anlamlı yüksek bulundu. ADN+PRK ( $3.6 \pm 3.00$  mmol/l) grubunun da fosfor ölçümleri VIT D<sub>3</sub> ( $1.9 \pm 2.44$  mmol/l) ve PRK ( $1.5 \pm 2.23$  mmol/l) gruplarından anlamlı yüksek saptandı. VIT D<sub>3</sub> ( $1.9 \pm 2.44$  mmol/l) grubunun fosfor değerleri PRK ( $1.5 \pm 2.23$  mmol/l) grubuna göre anlamlı yüksek ölçüldü. ( $p < 0.05$ ) (tablo 6, grafik 3)

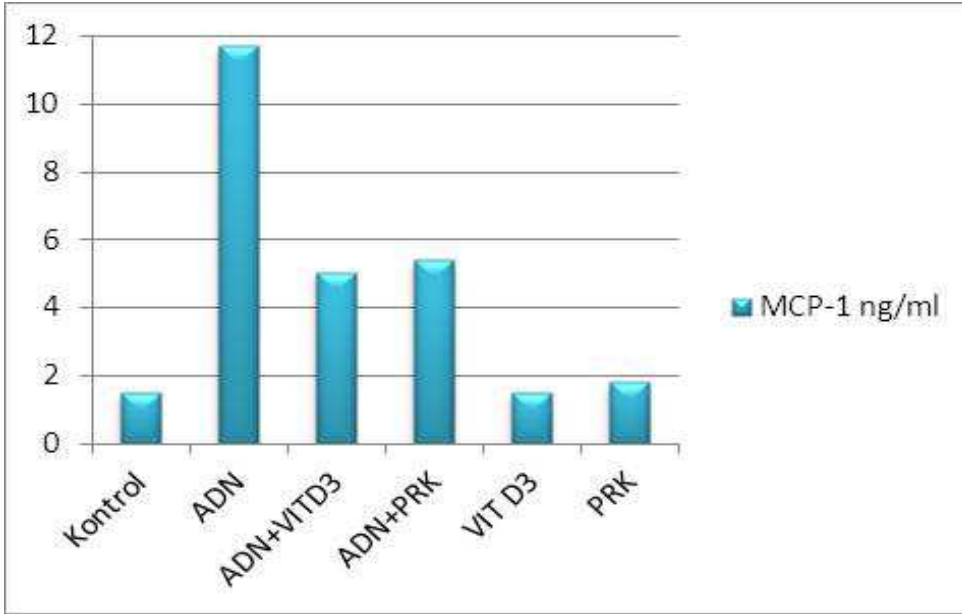
ADN ( $245.2 \pm 2.82$  pg/ml) grubunun PTH değeri kontrol ( $90.4 \pm 3.31$  pg/ml) grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. ( $p < 0.05$ ) Kontrol grubuna göre sadece PRK ( $214.2 \pm 2.23$ ) grubunda anlamlı yükseklik saptandı, diğer gruplarda benzer sonuçlar elde edildi.

ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $67.5 \pm 2.44$  pg/ml) ve ADN+PRK ( $124.1 \pm 3.00$  pg/ml) gruplarında ADN ( $245.2 \pm 2.82$  pg/ml) grubuna göre anlamlı düşük PTH değerleri bulundu. ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $67.5 \pm 2.44$  pg/ml) grubunda VIT D<sub>3</sub> ( $136.6 \pm 2.44$  pg/ml) ve PRK ( $214.2 \pm 2.23$  pg/ml) gruplarına kıyasla anlamlı düşük PTH değerleri saptandı. ( $p < 0.05$ ) ADN+PRK ( $124.1 \pm 3.00$  pg/ml) grubu ile VIT D<sub>3</sub> ( $136.6 \pm 2.44$  pg/ml) grubu arasında fark saptanmazken, PRK ( $214.2 \pm 2.23$  pg/ml) grubunda anlamlı yüksek değerler bulundu. ( $p < 0.05$ ) PRK ( $214.2 \pm 2.23$  pg/ml) grubunun PTH değerleri VIT D<sub>3</sub> ( $136.6 \pm 2.44$  pg/ml) grubuna göre yüksek ölçüldü fakat istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (tablo 6, grafik 4)

Albumin değerleri tüm gruplarda benzer bulundu. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.



**Grafik 4:** PTH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (Pg: pikogram ml:mililitre)



**Grafik 5:** MCP-1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması (protein ng: nanogram ml: mililitre)

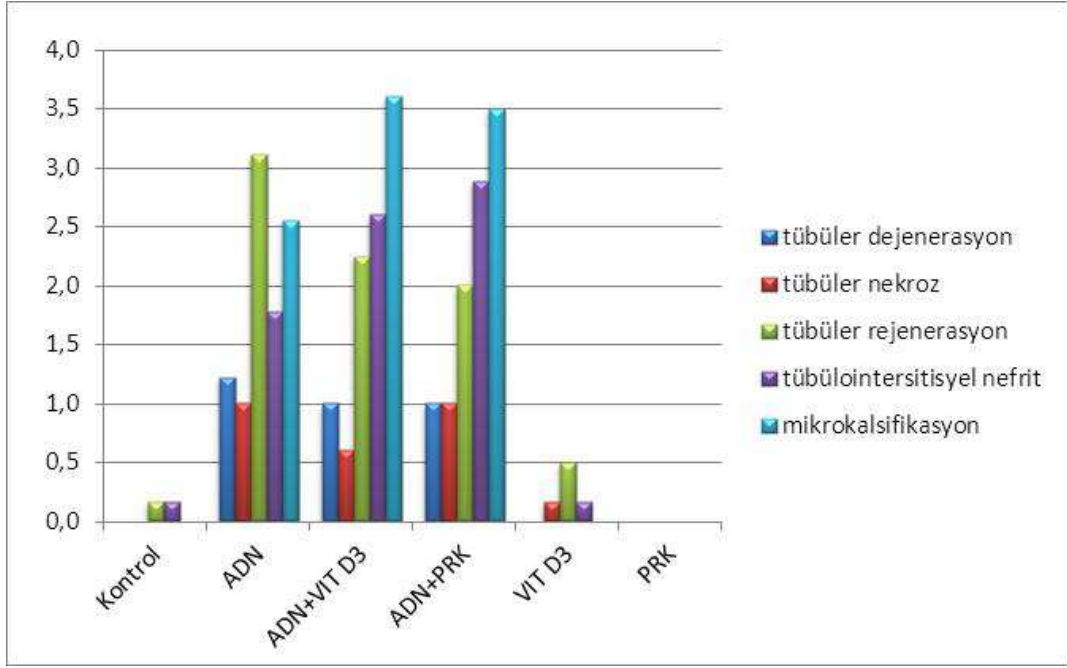
MCP-1 değeri kontrol grubunda ( $1.5 \pm 3.46$  ng/ml) ADN ( $11.1 \pm 3.16$  ng/ml), ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $5.05 \pm 3.46$  ng/ml) ve ADN+PRK ( $5.4 \pm 3.00$  ng/ml) gruplarından anlamlı düşük saptandı. ( $p < 0.05$ ) VIT D<sub>3</sub> ( $1.5 \pm 2.44$  ng/ml) ve PRK ( $1.8 \pm 2.23$  ng/ml) grupları ile kontrol grupları arasında fark saptanmadı. ADN ( $11.1 \pm 3.16$  ng/ml) grubunun MCP-1 değeri ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $5.05 \pm 3.46$  ng/ml), ADN+PRK ( $5.4 \pm 3.00$  ng/ml) gruplarından istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. ( $p < 0.05$ ) ADN grubunda ( $11.1 \pm 3.16$  ng/ml) VIT D<sub>3</sub> ( $1.5 \pm 2.44$  ng/ml) ve PRK ( $1.8 \pm 2.23$  ng/ml) gruplarından anlamlı yüksek MCP-1 değerleri ölçüldü. ( $p < 0.05$ ) ADN+VIT D<sub>3</sub> ( $5.05 \pm 3.46$  ng/ml) ile ADN+PRK ( $5.4 \pm 3.00$  ng/ml) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşmadı, bu iki grubun MCP-1 değerleri VIT D<sub>3</sub> ( $1.5 \pm 2.44$  ng/ml) ve PRK ( $1.8 \pm 2.23$  ng/ml) gruplarından anlamlı yüksek saptandı. ( $p < 0.05$ ) VIT D<sub>3</sub> ( $1.5 \pm 2.44$  ng/ml) ve PRK ( $1.8 \pm 2.23$  ng/ml) gruplarının MCP-1 sonuçları benzer saptandı. (tablo 6, grafik 5)

**Tablo 7:** Grupların histopatolojik değerlendirilmesi

	<b>Kontrol</b> (n=12)	<b>ADN</b> (n=10)	<b>ADN+VITD<sub>3</sub></b> (n=12)	<b>ADN+PRK</b> (n=9)	<b>VIT D<sub>3</sub></b> (n=6)	<b>PRK</b> (n=5)
Tubuler dejenerasyon (TD)	$0 \pm 2.44$	$1.2 \pm 3.00$	$1.00 \pm 3.46$	$1.0 \pm 3.00$	$0 \pm 2.44$	$0 \pm 2.23$
Tubuler nekroz (TN)	$0 \pm 2.44$	$1.0 \pm 3.00$	$0.6 \pm 3.46$	$1.0 \pm 3.00$	$0.17 \pm 2.44$	$0 \pm 2.23$
Tubuler rejenerasyon (TR)	$0.2 \pm 2.44$	$3.1 \pm 3.00$	$2.2 \pm 3.46$	$2.0 \pm 3.00$	$0.50 \pm 2.44$	$0 \pm 2.23$
Tubulointersitsiyel Nefrit (TIN)	$0.2 \pm 2.44$	$1.8 \pm 3.00$	$2.6 \pm 3.46$	$2.9 \pm 3.00$	$0.17 \pm 2.44$	$0 \pm 2.23$
Mikrokalsifikasyon (MC)	$0 \pm 2.44$	$2.6 \pm 3.00$	$3.6 \pm 3.46$	$3.5 \pm 3.00$	$0 \pm 2.44$	$0 \pm 2.23$

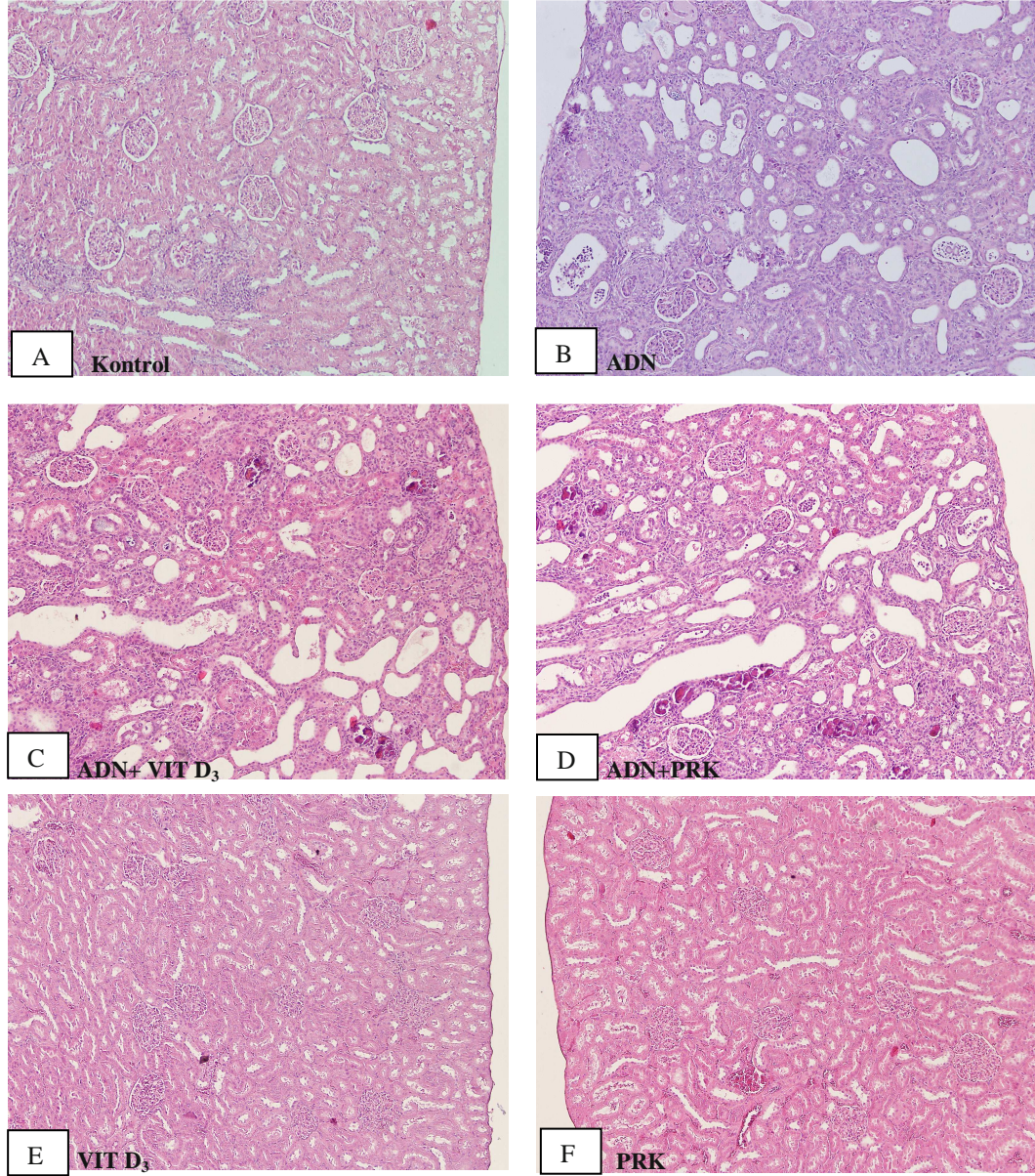
Histopatolojik olarak böbrek dokusunda meydana gelen hasarlanma, tübüler dejenerasyon, tübüler nekroz, tübüler rejenerasyon, tübülointersitsiyel nefrit ve mikrokalsifikasyon düzeylerinin skorlanması ile elde edildi. Grafik 6 ve tablo 7' de

görüldüğü gibi adenin alan gruplarda hasar skoru çok daha yüksek saptandı. ( $p < 0.05$ ) VIT D<sub>3</sub> ve PRK gruplarında kontrol grubuna göre histolojik hasar skorları benzer saptandı, istatistiksel anlamlı fark oluşmadı.



**Grafik 6:** Histopatolojik verilerin gruplar arası karşılaştırması

Aşağıdaki şekilde kontrol, ADN, ADN+VIT D<sub>3</sub>, ADN+PRK, VIT D<sub>3</sub> ve PRK gruplarına ait histopatolojik değerlendirmeye ait birer örnek görülmektedir.



**Şekil 10:** Kontrol, ADN, ADN+VIT D<sub>3</sub> ve ADN+PRK, VIT D<sub>3</sub> ve PRK gruplarına ait histopatolojik değerlendirme. (H+E, x4) A. Kontrol grubunda glomerul ve tübül yapıları olağandır. B. ADN grubunda tübüllerde vakuolizasyon, dilatasyon, nekroz, perivasküler ve intersitisyel alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. C-D. ADN+VIT D<sub>3</sub> ve ADN+PRK gruplarında tübüler yapılarda vakuolizasyon, dilatasyon, nekroz, perivasküler, intersitisyel alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve medülopapiler mikrokalsifikasyon mevcuttur. E-F. VIT D<sub>3</sub> ve PRK gruplarında glomerul ve tübül yapıları olağandır.

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışmada kalsitriol ve bir D vitamini analogu olan parikalsitolün kronik böbrek yetmezliği üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada üremik sıçan modeli adenin ile oluşturulmuştur. Bu modelde belirli dozlarla belirli zamanlarda tahmin edilebilir renal hastalık gelişmektedir. Oral olarak verilen adenin 2,8-dihidroksiadenine metabolize olup böbrek hasarına neden olan tübüler kristallere dönüşür. Tübül yapılarına çöken adenin kristalleri tübüllerde vakuolizasyon ile birlikte apoptotik ve atrofik değişikliklere, debris birikimlerine; glomerüllerde ise erken sklerotik değişikliklere neden olmaktadır. (60) Oral adenin uygulamasında 4. haftadan itibaren gelişen renal yapısal hasarın kronik böbrek yetmezliğindekine benzer şekilde irreversible olduğu gözlemlenmiştir. (61)

Literatürde adenin ile oluşturulan üremik sıçan modelinde çeşitli dozlar ve veriliş şekilleri tanımlanmıştır. (58) Bizim çalışmamızda %0,75 adenin ve %1,2 fosfor içeren yem ile 3. hafta sonunda kronik renal hastalık tablosunun oluşması beklenmektedir.

ADN grubunda 3. haftanın sonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek serum üre, kreatinin, fosfor, PTH değerlerinin elde edilmiş olması; ve histolojik değerlendirmede tübüler dejenerasyon, tübüler nekroz, tübüler rejenerasyon, tübülointersitisyel nefrit ve mikrokalsifikasyon skorlarının kontrol grubuna nazaran yüksek bulunması, üremik sıçan modelinin başarı ile oluşturulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aktif D vitamini (kalsitriol) ve bir D vitamini analogu olan parikalsitol kullanılmıştır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  böbreklerde  $1\alpha$  hidroksilaz enzimi ile  $25(\text{OH})\text{D}_3$  'den sentez edilir ve kemik mineral metabolizmasının anahtar molekülüdür. Ancak günümüzde lokal olarak otokrin veya parakrin şekilde keratinositler, solunum sisteminin epiteli, kolon ve prostat gibi birçok dokuda  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretildiğini bilmekteyiz. Bu yapılarda  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili yolları düzenler. (62) Aktif form olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün dolaşımdaki konsantrasyonları  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün % 0.1'i kadardır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  molar bazda en güçlü vitamin D metabolitidir. Bağırsak ve böbrekte

kalsiyum ve fosfor emilimi 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tarafından arttırılır. D vitamini olmadığında oral olarak alınan kalsiyumun sadece %10-15'i ve fosforun %60'ı bağırsaklardan emilir. Kalsitriolün kalsiyum-fosfor hemostazı, kemik mineralizasyonu dışında birçok dokuda etkinliği vardır. Bunlardan bir kısmı vitamin D reseptörleri bir kısmı da voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ile olur. Beyin, endotel, akciğer, kolon, prostat, tümör hücrelerinde ve immun sistemde özellikle T lenfositlerde vitamin D reseptörleri tanımlanmıştır. (63)

Parikalsitol (19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>2</sub>) selektif VDR aktivatör etkinliği gösteren sentetik kalsitriol analogudur. Kalsitriol ile benzer etkinlik göstermektedir. Ancak VDR reseptörleri üzerine seçici etkinlik gösterdiği için parikalsitole kıyasla daha az kalsemik olduğu bildirilmiştir. Bu özellik kronik renal yetmezlikli olgularda morbiditeye ve mortalite önemli katkıları olan vasküler kalsifikasyondan korunmada parikalsitolün önemli bir artısıdır. (38)

Çalışmamız adenin ile oluşturulmuş üremik sıçan modelinde kalsitriol ve parikalsitolün denendiği ilk çalışma olması nedeniyle özgüldür. Daha önce Cardús ve arkadaşları tarafından 5/6 nefrektomize modelde kalsitriol (1 µg/kg, haftada 3 gün, 8 hafta) ve parikalsitolün (3 µg/kg, haftada 3 gün, 8 hafta) vasküler kalsifikasyon üzerine olan etkileri araştırılmıştı. Çalışmalarında her iki ajanın da sistolik TA anlamlı arttırdığını, parikalsitolün ayrıca diyastolik TA anlamlı arttırdığını, her iki tedavinin de PTH değerlerini benzer oranda azalttığını ve serum kalsiyum değerlerini aynı düzeyde yükselttiğini buldular. Ayrıca her iki molekülün de fosfor düzeylerini arttırdığını fakat istatistiksel anlamlılık saptanmadığını belirttiler. Serum fosfor ve kalsiyum düzeylerinden bağımsız olarak kalsitriol grubunda parikalsitole göre anlamlı daha geniş alanda aortik kalsifikasyon saptadılar. (64) Wu-Wong ve arkadaşları da benzer serum kalsiyum-fosfor düzeylerinde farklı oranda aortik kalsifikasyon saptandığını ve kalsitriolün parikalsitole kıyasla vasküler kalsifikasyonu daha çok arttırdığını rapor ettiler. (65)

Bizim çalışmamızda en yüksek sistolik TA değerleri ADN ile renal hasar oluşturulan grupta ölçüldü. Parikalsitolün sistolik TA değerini anlamlı düşürdüğü, kalsitriolün ise sistolik TA düşürücü etki gösterdiği ancak istatistiksel anlamlılık kazanmadığı görüldü. Sadece kalsitriol ve parikalsitol alan normal diyetle beslenen

sıçanlarda sistolik TA ölçümlerinin arasında fark tespit edilmedi. Üremik sıçan modelinde sistolik TA üzerinde parikalsitol anlamlı iyileşme sağlarken, kalsitriolün olumlu etkileri gözlemlendi. Bu durum D vitamininin, renin- anjiyotensin-aldesteron (RAS) sistemi üzerine yaptığı supresör etki ile ilişkilendirildi.

Zhang ve arkadaşları streptozosin ile indüklenen diyabet modelinde VDR<sup>-/-</sup> farelerde vitamin D reseptörü olanlara kıyasla daha şiddetli RAS aktivasyonu geliştiğini gösterdiler. (66) Goel ve arkadaşları 35 yaş üstü, diyabeti, böbrek yetmezliği, proteinürisi ve antioksidan ilaç kullanımı olmayan hastalarla yaptıkları çalışmada konvansiyonel antihipertansif tedavi alan hastalarla, konvansiyonel antihipertansif tedaviye ek olarak (33.000 IU, iki haftada bir, 3 ay) vitamin D<sub>3</sub> alan hastaları karşılaştırdılar. Konvansiyonel antihipertansif tedaviye ek olarak vitamin D<sub>3</sub> alan hastalarda diyastolik TA değerleri değişmezken, anlamlı sistolik TA düşüşü gözlemlenildi. D vitamininin antihipertansif etkinliğini VDR ile gerçekleşen RAS blokajı ile ilişkilendirdiler. (67) Tip 2 diyabetli proteinürisi (100-3000 mg/gün) olan ve ADE inh/ ARB alan 281 hastada plasebo, 1 mcg/gün ve 2 mcg/gün parikalsitol ile yapılan VITAL çalışmasında parikalsitolün plaseboya göre proteinüriyi anlamlı azalttığını gösterdiler. ( Üriner albumin kreatinin oranını 1 mcg/gün ve 2 mcg/gün ile sırasıyla %11 ve %18 azaldı.) Ancak VITAL çalışmasında gruplar arasında anlamlı kan basıncı değişimi gözlenmedi. Literatürde vitamin D ve analoglarının antihipertansif etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır. (68)

Oral adenin verilip renal hasar oluşturulan grupların hepsinde başlangıca göre ağırlık kaybı gelişti. Kalsitriol ve parikalsitol sıçanların ağırlıkları üzerinde olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkide bulunmadı.

Çalışmamızda kalsitriol ve parikalsitolün serum üre-kreatinin değerleri üzerine olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisini saptamadık. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde; Mizobuchi ve arkadaşları 5/6 nefrektomize modelde yaptıkları bir çalışmada, kalsitriol ve parikalsitolün serum kreatinin değerleri üzerine etkisiz olduğunu gösterdiler. (69) Park ve arkadaşları siklosporin (20 mg/kg/gün) ile oluşturdukları renal hasarlanma modelinde, parikalsitol (0.2 µg/kg/gün, 28 gün) ile kreatinin klirensinde

anlamli iyileşme gösterdiler. (70) Hwang ve arkadaşları farelerde iskemi-reperfüzyon hasar modelinde, iskemiden 24 saat önce parikalsitol (0.3 µg/kg) vererek yapıkları çalışmalarında; parikalsitolün histolojik düzelme ile birlikte üre-kreatinin değerleri ve inflamatuvar markerlerde (RANTES, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$ ) regresyon sağladığını gösterdiler. (71) Çalışmamızda parikalsitol ve kalsitriolün serum- üre kreatinin değerleri üzerine etkisiz oluşu, tercih ettiğimiz kronik renal hasarlanma modeli ile ilişkilendirildi. Renal hasar yaratan ajana ve/ veya olaya maruziyet arttıkça D vitamini ve analoglarının anti-inflamatuvar ve renoprotektif etkinliğinin hasarı geri döndürmeye yetmediğini düşünmekteyiz. Mizobuchi ve arkadaşlarının bir diğer kronik renal hasarlanma modeli olan 5/6 nefrektomize modelde, bizimle benzer sonuçlar bulmaları düşüncemizi destekler niteliktedir.

Kalsitriol ve parikalsitol üremik sıçanların serum kalsiyum değerlerinde benzer düzeyde artışa neden oldu, istatistiksel fark saptanmadı. Sadece kalsitriol ve sadece parikalsitol alan grupların serum kalsiyum değerleri arasında fark saptanmadı. Parikalsitol ve kalsitriol tedavileri üremik sıçanların serum fosfor düzeylerinde değişikliğe neden olmazken, sadece parikalsitol alan grubun serum fosfor değerleri sadece kalsitriol alan gruptan anlamlı düşük saptandı. Çalışmamızda üremik ve non- üremik grupta kalsiyum açısından parikalsitol ile kalsitriol arasında fark saptanmazken, parikalsitolün kalsitriole göre non-üremik sıçanlarda daha az fosfor retansiyonuna neden olduğunu gösterdik. Finch ve arkadaşları 5/6 nefrektomize modelde parikalsitol ve cinacalcet ile yaptıkları çalışmada parikalsitolün fosfor ve kalsiyum değerlerini değiştirmedini gösterdiler. Parikalsitolün cinacalcete göre daha az fosfat retansiyonu yaptığını fakat hiperkalsemiye neden olduğunu belirttiler. (72)

PTH değerleri kalsitriol ve parikalsitol ile tedavi alan gruplarda adenin ile renal hasar oluşturulan gruba göre anlamlı düşük saptandı. Kalsitriol ve parikalsitol ile etkin parathormon baskılanması sağlandı. Parathormonu baskılama açısından kalsitriol ile parikalsitol arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sadece kalsitriol ve sadece parikalsitol alan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, parikalsitol verilen grubun PTH değerleri daha yüksek saptandı. Çalışmamızda üremik ratlarda PTH' yı baskılama açısından parikalsitol ve kalsitriol

arasında fark olmadığını saptadık. Mizobuchi ve arkadaşlarının 5/6 nefrektomize modelde yaptıkları çalışmada, kalsitriol (0.04 µg/kg, haftada 3 gün, 4 hafta), parikalsitol (0.16 µg/kg, haftada 3 gün, 4 hafta) ve dokserkalsiferol (0.16 µg/kg, haftada 3 gün, 4 hafta) ile anlamlı PTH supresyonu sağlandı ve tedavi grupları arasında PTH supresyonu açısından istatistiksel fark saptanmadı. (69) Biz de bu çalışmada PTH supresyonu konusunda literatür ile benzer sonuçlara ulaştık.

Kalsitriol ve parikalsitolün üremik sıçan modelinde inflamatuvar süreç üzerine etkisini araştırmak amacıyla MCP-1 çalıştık. Monosit kemoatraktan protein-1 kemotaktik sitokin ailesinin bir üyesidir. İnflamatur yanıtın gelişebilmesi için kandan vasküler endotele ve oradan dokulara monosit ve diğer infamatuvar hücrelerin göç etmesi gerekir. İnflamasyon bölgesine monosit, nötrofil, lenfosit gibi hücrelerin taşınması ve infiltrasyonu primer olarak MCP-1 tarafından kontrol edilir. MCP-1'in tümör neovaskülarizasyonu, nefropatiler, alerjik astma, romatoid artrit vb. birçok hastalıkta arttığı gösterilmiştir. (73) Park ve arkadaşları siklosporin (20mg/kg/gün) ile oluşturdukları renal hasarlanma modelinde, tedavi edici ajan olarak parikalsitol (0.2µg/kg/gün, 28 gün) denemişlerdir. Parikalsitol alan grupta inflamatuvar markerlarda (TNFα, MCP-1, IFN-γ, IL-1β, ICAM-1, VCAM-1 ) istatistiksel anlamlı baskılanma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada TNFα, MCP-1, IL-1β değerlerinin parikalsitol ile tedavi edilen grupta siklosporin grubuna göre azalması istatistiksel yüksek anlamlı bulunmuştur. (p<0.01) (70)

Zhang ve arkadaşları unilateral üreteral obstrüksiyon modelinde VDR<sup>+/+</sup> ve VDR<sup>-/-</sup> farelerde yaptıkları çalışmalarında; VDR<sup>-/-</sup> farelerde orijinal türe göre anlamlı yüksek tübüler atrofi ve intersitisyel fibrozis geliştiğini göstermişlerdir. VDR<sup>-/-</sup> farelerde profibrojenik ve proinflamatuvar sitokinlerin ( TGF-β, konnektif doku büyüme faktörü ve MCP-1) istatistiksel anlamlı arttığını saptamışlar ve bu durumun VDR ablasyonu ile gelişen RAS aktivasyonu ve artmış anjiotensin II düzeyi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma ile vitamin D reseptörlerinin anti-inflamatuvar etkinlik için gerekli olduğunu göstermişlerdir. (74)

Bizim çalışmamızda adenin ile üremi oluşturulan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek MCP-1 değerleri saptandı. Kalsitriol ve parikalsitol ile tedavi alan gruplarda adenin grubuna kıyasla anlamlı MCP-1 baskılanması gerçekleşti. MCP-1

düzeylerini baskılama açısından kalsitriol ve parikalsitol arasında fark saptanmadı. Sadece kalsitriol ve sadece parikalsitol alan grupta beklendiği üzere MCP-1 artışı gerçekleşmedi. Bu iki grubun MCP-1 sonuçları kontrol grubu ile benzer saptandı. Bu çalışma ile üremik sıçan modelinde parikalsitol ve kalsitriolün inflamasyonu baskıladığını gösterdik. Bu iki ajan arasında anti-inflamatuar etkinlik açısından fark saptamadık.

## 7. ÇIKARSAMA

Bu çalışma ile kalsitriol ve parikalsitolün üremik sıçanlarda etkin PTH supresyonu sağladığı, MCP-1'i azaltarak inflamasyonu baskıladığı ve PTH ile MCP baskılanması konusunda her iki molekül arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Üremik sıçanlarda parikalsitolün sistolik kan basıncı değerlerini anlamlı azalttığı, kalsitriolün ise bu konuda istatistiksel anlamlılık göstermeyen olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Kalsitriol ve parikalsitolün serum üre-kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor değerlerine ve sıçanların vücut ağırlıklarına etkisiz olduğu ayrıca parikalsitolün non-üremik sıçanlarda kalsitriole göre daha az hiperfosfatemiye neden olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışma, kalsitriol ve parikalsitolün kronik böbrek yetmezliği progresyonu üzerine iyileştirici etkileri olduğu konusunda yol göstericidir. Ancak daha fazla hastaya daha erken dönemde reçete edilebilmeleri konusunda daha geniş kapsamlı ileri araştırmalara gerek vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Primer on Kidney Diseases Forth Edition; Section X: Chronic Kidney Disease and its Therapy, Chapter 52: Pathophysiology of Chronic Kidney Disease
2. K/DOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, stratification. Am J Kidney Dis 2003; 39: S1.
3. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. İnternet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>.
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2007 Ann al Data Report Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease.
5. Obrador GT, Pereira BJG. Epidemiology of Chronic Kidney Disease and Screening Recommendations. Up To Date (16.1) 2008
6. Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2275-84.
7. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MZ, Ecdar T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey- the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1862–1871.
8. Uyanık A, Odabas AR. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2008; 1(2): 6-10.
9. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;51: 1908-19.

10. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 863-70.
11. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375-82.
12. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70:1694-705.
13. Sengül S. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008;1(2):11-17
14. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116: 288-96.
15. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:2011-22.
16. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003;163: 1417-1429.
17. Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 281-284.
18. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1054-1065.
19. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.

20. Koch M, Beien A, Fusshaller A, Zitta S, Haastert B, Trapp R. Impact of age, body mass index, insulin resistance and proteinuria on the kidney function in obese patients with Type 2 diabetes and renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2008;69: 10-17.
21. Francisco J, López-Hernández, Jose M. López-Novoa. Role of TGF- $\beta$  in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* (2012) 347:141–154
22. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139: 244-52.
23. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao S, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: A commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3217-3232.
24. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS, Jr. Rovin BH. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2000; 59: 1211-1226.
25. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood Pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
26. Wight JP, Brown CB, el Nahas AM. Effects of control of hypertension on progressive renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 39: 305-311.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560-2572.

28. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl1): S1-290.
29. Wenzel U. Aldosterone and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 44-50.
30. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
31. Porter AM. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. *Lancet* 1997; 350: 736-7.
32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012:19-22
33. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al: Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88–95.
34. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al: Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 50–62.
35. Duranton F, Rodriguez-Ortiz M.E, Duny Y, Rodriguez M, et al: Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37: 239-248.
36. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314.
37. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B et al. Epidemiology of vitamin D in sufficiency and cancer mortality. *Anticancer Research* 2009; 29: 3699-3704.

38. Cozzolino M, Vervloet M, Bover J, Brandenburg V. A Multi-Disciplinary Review of the Science of VDR Activation *Kidney International Supplements* 2011; 1, 107-110.
39. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D: Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 321–328.
40. Banerjee P, Chatter J. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs –A brief overview. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003; 253: 247–254.
41. Ongen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Turk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(1): 23-31
42. Wilson L, Felsen Feld A, Drezner MK, LlachF. Altered Divalent Ion Metabolism in Early Renal Failure: Role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D. *Kidney Int* 1985; 27 (3):565-73.
43. Van holder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(4):1035-8.
44. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (6):1637-47.
45. Larsson T, Nisbeth U, Ljung gren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthyvolunteers.*KidneyInt*2003;64(6):2272-9.
46. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7):2205-2215.
47. Ohnishi M, Razzaque M.S. Osteo-Renal Cross-Talk and Phosphate Metabolism by the FGF23-Klotho System. *Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 180, pp 1-13.*

48. Usatii M, Rousseau L, Demers C, Petit JL, Brossard JH, Gascon-Barré M, et al. Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia induced 1,25(OH)<sub>2</sub>D synthesis. *Kidney Int* 2007; 72 (11):1330-5.
49. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92 (3):1436-43.
50. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92(3):1436-43.
51. 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:S1-S130.
52. Yılmaz M, Ok E. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2011;4(1)
53. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 3:111-20.
54. Savory J, Bertholf RL, Wills MR. Aluminium toxicity in chronic renal insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14(3):681-702.
55. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; (85): S73-8.
56. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, et al. Bone Turnover Work Group. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43 (3):558-65.

57. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Adenin>
58. Hür E, Bozkurt D, Timur Ö, Bıçak S, Narlı Z. Türkiye Klinikleri Journal of Nephrol- Special Topics 2010;3(3).
59. Shuvy M, Nyska A, Beerl R, Abedat S, Gal-Moscovici A, Rajamannan M. N, Lotan C. Histopathology and apoptosis in animal model of reversible renal injury. Experimental and Toxicologic Pahtology2011; 63: 303-306.
60. Diwan V, Mistry A, Gobe G, Brown L. Adenin-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 68 (2013) 197-207.
61. Katsumata K, Kenichiro K, Michinori H, Kunihiko T, Nobuo N, Steven KB, et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. Kidney Int 2003;64 441-50.
62. Bouillon R, Cameliét G, Daci E, Seagart S, Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. Osteoporos Int1998; 8:13-9.
63. Süzen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi 2011;42: 14-27
64. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential Effects of Vitamin D Analogs on Vascular Calcification.J Bone Miner Res 2007; 22: 860-866.
65. Wu-Wong JR, Noonan W, Ma JL, Dixon D, Nakane M, Bolin AL, Koch KA, Postl S, Morgan SJ, Reinhart GA. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. J PharmacolExpTher2006; **318**: 90–98.
66. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, Quigg RJ, Li YC. Renoprotective role of the vitamin D receptors in diabetic nephropathy. Kidney Int 2008; 73: 163-171.

67. Goel RK, Lal H. Role of Vitamin D Supplementation in Hypertension. *Ind J Clin Biochem* 2011; 26(1): 88–90
68. Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, Parving HH, Ritz E, Remuzzi G, Audhya P, Amdahl MJ, Andress DL, de Zeeuw D. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009; 30(3):280-6.
69. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Staloposky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709-715.
70. Park JW, Bae EH, Kim IJ, Ma SK, Choi C, Lee J, Kim SW. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int* 2010; 77: 1076-1085.
71. Hwang HS, Yang KJ, Park KC, Choi HS, Kim SH, Hong SY, Jeon BH, Chang YK, Park CW, Kim SY, Lee SJ, Yang CW. Pretreatment with paricalcitol attenuates inflammation in ischemia–reperfusion injury via the up-regulation of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013; 305 (8):1149-1157
72. Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, Yao W, Shahnazari M, Lane M, Slatopolsky E. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 298(6): 1315–1322.
73. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2009; 29: 313-326.
74. Zhang Y, Kong J, Dep DK, Chang A, Li YC. Vitamin D Receptor Attenuates Renal Fibrosis by Suppressing the Renin-Angiotensin System. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 966-973.