

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYALİZ, TRANSPLANTASYON VE KRONİK BÖBREK HASTALARINDA D
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
TROMBOSİT BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Könül AHMADOVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYALİZ TRANSPLANTASYON VE KRONİK BÖBREK
HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE TROMBOSİT
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Könül AHMADOVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Garip ŞAHİN

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Könül AHMADOVA'ya ait "Diyaliz Transplantasyon ve Kronik Böbrek Hastalarında D vitamini Düzeyleri ile Trombosit Belirteçleri Arasında İlişkinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Garip ŞAHİN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Rüya MUTLUAY İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Gürsel YILDIZ İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../...
Tarih ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Garip ŞAHİN'e, katkılarından dolayı Doç. Dr. Rüya MUTLUAY'a Prof. Dr. Gürsel YILDIZ'a, istatistiksel değerlendirilmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı Doç. Dr. Cengiz BAL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Ahmedova, K. Diyaliz, Transplantasyon ve Kronik Böbrek Hastalarında D vitamini Düzeyleri ile Trombosit Belirteçleri Arasında İlişkinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Kronik böbrek hastalığı(KBH)'nda 25(OH)D3 düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda D vitamini replasmanının mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda D vitamininin pleiotropik etkilerinden çok az bilinenlerinden birisi olan trombosit belirteçleri üzerine olan etkisi değerlendirildi. Evre 3-4 KBH, diyaliz ve Renal transplantasyon yapılan hastalarda D vitamini replasmanı öncesinde ve sonrasında trombosit fonksiyon belirteçleri olan MPV, PDW, PCT'ye bakıldı. 25(OH)D3 düzeyi <20 ng/mL(<50 nmol/L), Evre 3-4 KBH olan 32, en az 3 aydır diyaliz tedavisi olan 25, renal transplantasyon yapılmış 24 hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı kişi alındı. D vitamini replasmanı (8 hafta süresince haftada 1 kez 50.000 IU oral vitamin D verilen) öncesinde ve sonrasında trombosit belirteçleri değerlendirildi. D vitamini replasmanı öncesinde ve sonrasında grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada MPV değeri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Korelasyon analizleri incelendiğinde renal transplantasyon grubunda Δ MPV ile Δ vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki ($r=-0,422$ $p<0,05$), Δ PDW ile Δ Vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda Δ vitamin D ile Δ trombosit sayısı arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki saptandı ($r=-0,493$, $p<0,05$). Diyaliz grubunda Δ Vitamin D ile Δ MPV arasında anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptandı ($r=-0,422$ $p<0,05$). Diyaliz ve renal transplantasyon hastalarında özellikle D vitamini ile MPV arasında önemli düzeyde korelasyon bulunmuştur. D vitamini eksikliğinde artan MPV nedeni ile olabilecek tromboza bağlı kardiyovasküler olayların önlenmesinde D vitamini replasmanının ve antiagregan tedavinin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: 25(OH)D3(kolekalsiferol), Kronik Böbrek Hastalığı(KBH), Diyaliz, Renal Transplantasyon, MPV.

ABSTRACT

Ahmedova K. Evaluation of the Correlation Between Vitamin D Levels and Thrombocyte Markers in Patients with Dialysis, Transplantation and Chronic Kidney Disease. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis of Medical Specialty, 2020. 25(OH)D3 levels are known to be lower in patients with chronic renal disease (CKD). Vitamin D supplementation has been shown to have beneficial effects on mortality in these patients. In our study, we have evaluated the pleiotropic effect of vitamin D on thrombocyte markers, which is known very little by most. The main thrombocyte function markers (MPV, PDW and PCT) were obtained in patients which underwent dialysis, renal transplantation and patients with grade 3-4 CKD before and after vitamin D supplementation. 40 healthy individuals were chosen as control group and 24 patients underwent renal transplantation, 25 patients underwent dialysis for at least 3 months, 32 patients were diagnosed as grade 3-4 CKD. All of the patients above had 25(OH)D3 levels $<20\text{ng/mL}$ ($<50\text{nmol/L}$). Thrombocyte markers were evaluated before and after vitamin D supplementation (which was given 50.000 IU orally once a week for 8 weeks). Statistically no significant difference were found between MPV values in- and across- group comparison before and after vitamin D supplementation. After the correlation analyses were reviewed, statistically significant negative correlation was found ($r=-0,422$ $p<0.05$) between ΔMPV and $\Delta\text{Vitamin D}$ in renal transplantation group. Also statistically significant positive correlation was found between ΔPDW and $\Delta\text{Vitamin D}$. In the control group with healthy participants, a statistically significant negative correlation was found ($r=-0,493$ $p<0.05$) between $\Delta\text{Vitamin D}$ and $\Delta\text{Thrombocyte count}$. In the dialysis group a statistically significant negative correlation was found ($r=-0,422$ $p<0.05$) between $\Delta\text{Vitamin D}$ and ΔMPV . A significant correlation was found particularly between Vitamin D and MPV in dialysis and renal transplantation patients. In order to prevent cardiovascular events due to thrombosis caused by Vitamin D deficiency which increases MPV, it has been thought that Vitamin D supplementation and antiagregant therapy might be beneficial.

Key Words: 25(OH)D3(cholecalciferol), Chronic Renal Disease (CRD), Dialysis, Renal Transplantation, MPV.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalarında Semptom ve Bulgular	7
2.1.5. Renal Replasman Tedavileri	8
2.1.6. Hemodiyaliz	8
2.1.7. Periton Diyalizi	9
2.1.8. Böbrek Nakli	9
2.2.1. Metabolik Kemik Hastalığı	9
2.2.2. Vitamin D	11
2.2.3. Vitamin D Metabolizması	12
2.2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Vitamin D	14
2.2.5. D vitamini Kalsemik Olmayan Otokrin ve Parakrin Etkileri	15
2.3.1. Trombositler	16
2.4.1. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)	17
2.5.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve MPV arasında ilişki	18
2.5.1. Vitamin D ve MPV arasında ilişki	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri	20
3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri	20

	Sayfa
3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahiledilme Kriterleri	20
3.4. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri	20
3.5. Çalışmaya Alınması Planlanan Sağlıklı Kontrol Grubun Kriterleri	21
3.6. Biyokimyasal tetkikler	21
3.7. İstatistiksel Yöntemler	21
4.BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
APD	Aletli Periton Diyalizi
ATP	Adenozin trifosfat
ALB	Albumin
ALT	Alanin aminotransferaz
ANS	Absolü nötrofil sayısı
ASA	Asetilsalisilikasit
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
DM	Diyabetes mellitus
DBP	D vitamini bağlayıcı protein
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
FGF-23	Fibroblast büyüme faktörü 23
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HT	Hipertansiyon
HD	Hemodiyaliz
Hg	Hemoglobin
ITP	İdiopatik Trombositopenik Purpura
IL-6	İnterlökin 6
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kg	Kilogram
KAH	Koroner arter hastalığı
MPV	Ortalama trombosit hacmi
Mg/dL	Miligram/desilitre

Na	Sodyum
OTH	Ortalama trombosit hacmi
Ng/dL	Nanogram/desilitre
NKHF	National Kidney Foundation
NHANES	National Helth and Nutrition Examination Survey
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör -1
PDGF	Platelet İlişkili Büyüme Faktörü
PDW	Trombosit dağılım hacmi 1
PTH	Paratiroid hormon
PLT	Trombosit
PD	Periton diyalizi
P	Fosfor
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
RAA	Renin Anjiotensin Aldesteron
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SVH	Serebrovaskuler hastalık
SVO	Serebrovaskuler olay
TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
TxA2	Tromboksan A2
TS	Trombosit sayısı
T.Protein	Total Protein
UVB	Ultra viole B
Ü.A	Ürik asit
VDR	Vitamin D reseptörü
25(OH)D3	25-hidroksi kolekalsiferol
1,25(OH)D3	Kalsitriol

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Yüksek ve Düşük Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları	11
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında mineral anormallikleri	12
2.3. Vitamin D metabolizması	14
2.3. D vitamininin potansiyel kardiyoprotektif etkileri	15

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. KBH kriterleri	5
2.2. Kronik böbrek hasatlığının evreleri	10
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Sebepleri	25
4.1. Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri	25
4.2. Çalışmaya alınan grupların biokimyasal parametreleri	25
4.3. Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında her bir grubun kendi arasında biokimyasal parameterlerin karşılaştırılması	26
4.4. Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında çalışmaya dahil edilen grupların tam kan sayımı ve trombosit belirteçleri	26
4.5. Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası tam kan ve trombosit belirteçleri ve gruplar arasında karşılaştırılma	27

1.GİRİŞ

KBH, objektif böbrek hasarı ve/veya glomeruler filtrasyon hızının (GFH) en az 3 ay süre 60ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), GFH'a göre evrelendirilir.

*Evre I, GFH'nın iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır.

*Evre II, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'ın bulunması (60-89 ml/dk/1,73 m²) durumudur.

*Evre III'de GFH'da orta derecede azalma (59-30 ml/dk/1,73 m²).

*Evre IV'de ciddi GFH azalması (29-15 ml/dk/1,73 m²) söz konusudur.

*Evre V'de GFH'nin 15 ml/dk/1,73 m²'nin altına indiği renal replasman tedavisinin (RRT) gerekli olduğu evredir (1).

Türkiye'de kronik böbrek hastalığı prevalans araştırmasına göre (CREDIT ÇALIŞMASI), Erişkinlerde Kronik böbrek hastalığı prevalansı %15,7 ve yaklaşık 7,317.315 erişkinin kronik böbrek hastası olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın alt analizlerinde 2,369.059 Evre 3-5 kronik böbrek hastalığı olduğu tespit edilmiştir (2). KBH, pekçok hematolojik anormallikle ilişkili bulunmuştur. Eritrosit ve trombosit yapımları, trombosit fonksiyonları, koagülasyon ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarının etkilendiği Anemi, trombosit fonksiyonlarında bozulma ve uzamış kanama zamanı ile kendini gösteren kanama problemleri, lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivitelerinde bozukluklar, bildirilmektedir. (3,4).

Vitamin D mineral metabolizması ve kemik sağlığı için hayati öneme sahiptir. Aktif olarak etki gösteren 1-25(OH)D3 molekülü olmasına rağmen vitamin D metabolizmasının ve vücut depolarının değerlendirilmesinde plazma 25(OH)D3 düzeyi önemli bir göstergedir (5).

25(OH) D3 eksojen veya endojen kaynaklardan total vitamin D alımından etkilenir ve insan vücudundaki vitamin D rezervinin göstergesi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha da vurgulanmaktadır (6). Farklı laboratuvarlarda 25(OH)D3 düzeyleri 25-75 ng/mL arasında değişmektedir. Plazma yarı ömrü 25 -30 gündür (7).

Yapılan çalışmalarda, KBH'lı hastalarda 25(OH) D3 düzeyleri 15-20 ng/mL (37,5-50 nmol/L) den daha düşük saptanmıştır ve bu düşük vitamin D değerlerine

yüksek seviyede sekonder hiperparatiroidizm eşlik etmektedir (8). Parathormon (PTH) artışından kaçınmak içinde 25(OH)D3 düzeyinin yüksek olması gerektiği bildirilmiştir (9,10).

Vücutta 25(OH) D3 eksikliği klinikte önemlidir. Vitamin D reseptörleri kardiyak dokuyu da içeren tüm dokularda yaygın bulunur. Böbrek fonksiyonu azaldığında (erken evrelerde dahil olmak üzere) vitamin D reseptör (VDR) aktivitesi azalır ve PTH'nin yükselmesiyle sonuçlanır.

Aynı zamanda vitamin D'nin renoprotektif etkileri vardır. Endokrin, parakrin ve intrakrin mekanizmalarla biyolojik fonksiyonunu yürütmektedir (11,12).

Miyokard, vasküler endotel hücreler, nöronlar, immünmodülatör hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde nükleer VDR'nin varlığı aslında vitamin D'nin olası pleotropik niteliklerinin anlaşılmasında büyük ilgi uyandırmıştır. Bir çok normal ve patolojik hücrede hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis düzenlenmesinde ve aynı zamanda var olan immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkilerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Ayrıca böbrek dışı dokularda da lokal olarak üretilen vitamin D nükleer VDR'ne bağlanarak parakrin ve otokrin etki gösterir (RAA sistemini baskılar, doku gelişim için gerekli hücre proliferasyonu ve apoptozisi düzenler, insülin sinyal yolağını modüle eder, insülin rezistansı, antikoagülan, profibrinolitik, ve antifibrotik olayları kontrol eder, monosit, makrofaj, antijen sunan hücre, dendritik hücre, lenfositlerdeki immünolojik durum ve inflamatuvar cevabı modüle eder) (13,14).

Yine yapılan çalışmalarda VDR sistemin antitrombotik hemostazda önemli fizyolojik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Yeni kanıtlar, Vitamin D trombosit aktivasyonunu önleyerek fibrinolizisi ve trombozisi azaltmada önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu yüzden vitamin D eksikliği *mean platelet volume* (MPV)'nin artmasına yol açabilir (15).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde düşük vitamin D düzeyleri ile yüksek MPV arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (16).

Trombositler heterojen kan elementleridir. Boyutları ve dansteleri açısından farklı özellikler taşırlar. Agregasyona ek olarak, inflamasyon ve koagülasyonu içeren patofizyolojik süreçlerde önemli modülatördür. Trombosit boyutu, MPV olarak

ölçüldüğü zaman, platelet fonksiyonunun bir belirteçidir ve platelet aktivitesinin göstergesi ile pozitif ilişkilidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda trombosit belirteçleri ve özellikle de MPV ile tromboembolizm ve kardiyovasküler problemler ile ilgili olarak ön belirteç olabileceği söylenmektedir. Artmış MPV akut koroner sendromda miyokardiyal hasar ile birliktelik göstermektedir (17,18).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ve renal transplantasyon yapılmış hastalarda yüksek MPV ile kardiyovasküler hastalık ve inflamasyon ile ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalar vardır (19,20) .

Bu bilgiler değerlendirildiği zaman;

*Vitamin D eksikliği ile MPV yüksekliği arasında ilişki vardır

*KBH olan kişilerde Vitamin D düzeyleri genelde düşüktür.

*KBH olan kişilerde mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.

Yukarda belirtmiş olduğumuz gibi yüksek MPV düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin de tromboembolizm ile açıklanabileceği söylenmektedir.

Biz de çalışmamızda kardiyovasküler hastalıkların yüksek olduğu KBH olan kişilerde vitamin D düzeyleri ile trombosit belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemik halini almış ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve geriye dönüşümü olmayan nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayımlanmıştır (21). KBH, temelinde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır.

Böbrek hasarına kanıtlayan değerler yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür. KBH hesaplanan GFH'na göre evrelendirilmiştir (22).

Tablo 2.1. KBH kriterleri (aşağıdakilerden herhangi biri 3 aydır mevcuttur) (23).

Böbrek hasarı belirteçleri	Albuminüri(AER >30mg/24 saat) ACR >30mg/g İdrar sediment anormallığı Elektrolit ve tübüler bozukluğa bağlı diğer anormallikler Histolojik olarak tespit edilen anormallikler Görüntülemeler ile tespit edilen yapısal anormallikler
Azalmış GFR	GFR < $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (GFR kategorisi G3a-G5)

KBH tanısı koymak için hasar veya azalmış fonksiyonun en az üç ay boyunca kalıcı olmasını gerekir. Böbrek hasarı veya azalmış fonksiyonun ilk kanıtı belirgin olduğunda, kronik bir durumun olduğu aşağıdakilerden biri ile anlaşılabilir:

- Geçmiş ölçümlerin veya GFH tahminlerinin gözden geçirilmesi
- Eski albuminüri veya proteinüri ölçümlerinin gözden geçirilmesi
- Eski idrar *dipstick* ve sediment muayenelerinin tekrarı

- Böbrek hacminde azalma ve kortikal kalınlıkta azalma veya çoklu kist varlığı gibi görüntüleme bulguları
- Üç ay içinde ve sonrasında tekrar ölçümleri almak.

Klinik pratikte, kronikliği değerlendirmek genellikle zor değildir. Kronik hastalık kanıtı olmayan hastalar için, tekrar testler, akut böbrek hastalığını dışlamak için esastır. Ek olarak, KBH tanımı için eşik değerlerin yakınında bir GFH olan hastalarda tekrar test yapılması gereklidir (1.73 m² başına 60 mL / dk'nın altında bir GFH). Bu sınırdaki değerleri olan hastalarda, serum kreatinin ve idrar albümindeki hem biyolojik hem de analitik varyasyonlar, KBH tanısının doğrulanmasında soruna neden olabilir (24,25). Böbrek hastalığının nedenini belirlemek zor olabilir. Klinik pratikte, diğer tıbbi durumların değerlendirilmesi ve yönetimi sırasında KBH-da GFH azalmış olarak görülür.

Tablo 2.2 Kronik böbrek hastalığının evreleri (26).

GFH Evresi	GFH (ml/dk/1.73 m²)	Tanımlama
G1	>90	Normal ve ya yüksek
G2	60-89	Hafif veya azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta ve ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albuminüri evreleri	AEH	Tanımlama
A1	<30	Normal veya orta derecede artmış
A2	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	Ciddi artmış
* AEH -Albumin Ekskresyon Hızı		
* GFH -Glomerular Filtirasyon Hızı		

Hastalar genellikle Evre 1 ve 2'de asemptomatiktir. Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri normal veya normale yakındır. Bu evrelerde asit baz, sıvı ve elektrolit dengesi kalan sağlam nefronların fonksiyonlarındaki artış ile ayarlanır. Evre 3'te kan üre azotu ve kreatinin seviyesi artmıştır. Bu evrede hastalar genellikle asemptomatiktir. Evre 4'te GFH ileri düzeyde azalmış olup anemi, metabolik asidoz,

hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalemi olabilir. Evre 5, genellikle evre 4'teki bulguların daha da şiddetlenmesi ile karakterizedir. Bu evrede renal replasman tedavisine başlanması gerekmektedir (27). Evre 5D diyaliz tedavisi alan (hemodiyaliz/periton diyalizi) hasta grubunu tanımlar.

2.1.2 Epidemiyoloji

Genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15,7'dir. Diğer deyişle yaklaşık yetişkin 6 kişiden birisinde KBH vardır. Düşük GFH (GFH <60) olan hasta oranı ise %5,1 olup, her 20 yetişkinin birisinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır. Böbrek hastalığı açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığı yüksek bulunmuştur.

- HT oranı %32,7
- DM oranı %12,7
- Obezite %20,1
- Abdominal obezite %32,1
- Metabolik sendrom %31,3
- Aktif sigara kullanımı %35,2

Komorbid hastalığı veya durumu olanların GFH'ları olmayanlara göre daha düşüktür. Bu sonuçlar KBH'nın Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (2).

2.1.3 Etyoloji

Ülkemizde ve dünyada böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabetes mellitusdur. İkinci ve üçüncü sırada hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar gelmektedir. Türk Nefroloji Derneği REGISTRY Kurulunun yayınladığı rapora göre, 2018 yılında hemodiyalize yeni başlayan toplam hasta sayısı 9645 olarak tespit edilmiştir ve HD programına alınan hastalarda en önde gelen etyolojik faktörün diyabetes mellitus (DM) (%36,77) (Tip I DM %4,44, Tip II DM %32,33), sonrasında sırasıyla Hipertansiyon (HT) (%30,49), glomerülonefrit (%5,34), polikistik böbrek hastalığı (PKBH) (%3,18), obstürktif nefropati (%1,22), tübülointerstisyel nefrit (%1,10), renal vasküler hastalık (%0,69) ve diğer nedenlerin olduğu görülmüştür. Hastaların %15,7'inde primer hastalık tespit edilememiştir (2).

Tablo 2.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Sebepleri (29).

<p>Primer glomerüler hastalıklar</p> <p>Fokal ve segmental glomeruloskleroz</p> <p>Membranoproliferatif glomerülonefritler</p> <p>Ig A nefropatisi</p> <p>Membranöz nefropat</p> <p>Minimal değişiklik hastalığı</p> <p>Alport sendromu</p> <p>Sekonder glomerüler hastalıklar</p> <p>Diyabetik nefropati</p> <p>Amiloidozis</p> <p>Post-infektif glomerulonefrit</p> <p>HIV' e bağlı nefropati</p> <p>Kollajen-vasküler hastalıklar</p> <p>*HCV-ilişkili glomerulonefrit</p>	<p>Tübülointerstisyel nefritler</p> <p>İlaç hipersensitivitesi</p> <p>Ağır metaller</p> <p>Analjezik nefropatisi</p> <p>Reflü ve/veya kronik pyelonefrit</p> <p>Orak hücre nefropatisi</p> <p>İdiopatik</p>
<p>Vasküler hastalıklar</p> <p>Hipertansif nefroskleroz</p> <p>Renal arter stenozu</p>	<p>Obstrüktif nefropatiler</p> <p>Prostatik hastalık</p> <p>Nefrolithiazis</p> <p>Retroperitoneal fibrozis / tümör</p> <p>Konjenital bozukluklar</p>
<p>Kistik hastalıklar</p> <p>Polikistik böbrek hastalığı (PKBH)</p> <p>Medüller kistik hastalık</p>	

Son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde diabetes mellitus en sık rastlanan nedendir. Etiyolojide yüksek oranda bulunan hipertansiyonun primer mi, yoksa tespit edilmemiş başka bir nedene bağlı olarak gelişen renal yetersizliğe sekonder mi olduğu tartışmalıdır (28).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalarında Semptom ve Bulgular

Erken evrelerde, KBH asemptomatiktir. Semptomlar GFH'daki progresif düşüşle yavaş gelişir, spesifik değildir ve böbrek hastalığı çok ilerleyene kadar belirti vermez (GFH 5-10 mL/dk /1.73 m² 'den az). Bu noktada, metabolik atık ürünlerinin veya üremik toksinlerin birikmesi, üremik sendromla sonuçlanır. Üreminin genel semptomları; sinirlilik, hafıza kaybı, uykusuzluk, huzursuz bacak, parestezi ve miyalji

olabilir. Döküntü olmadan pruritus oluşabilir. Azalan libido ve adet düzensizlikleri yaygındır. KBH'nın nadir bir komplikasyonu olan perikardit, plöretik göğüs ağrısı ile ortaya çıkabilir. İnsülin, renal olarak metabolize edildiğinden, diyabet hastalarında hipoglisemi ve yaşamı tehdit eden, ilaç toksisitesi gelişebilir.

Hipertansiyon, KBH'nın en sık görülen komplikasyonudur; ilerleyici ve sodyuma duyarlı olma eğilimindedir. Hiperreninemik durumlar ve eksojen eritropoietin uygulaması da hipertansiyonu şiddetlendirebilir. KBH olan hastalarda, genel popülasyona göre kardiyovasküler hastalık (KVH) nedeniyle ölüm riski daha yüksektir. KBH'nın komplikasyonları olan hipertansif hastalık, aşırı volüm yükü ve anemi kalp iş yükünün artmasına neden olur. KBH'lı hastalarda damar sertliği ile sonuçlanan ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon oranlarını hızlandırmış olabilir ve çoğu durumda hastalara korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gelişir ve diyalize başlanır (29).

2.1.5. Renal Replasman Tedavileri

Son dönem böbrek hastalığında hastaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için renal replasman tedavileri kullanılmaktadır. GFH 5-10 mL/dk/1.73 m²'ye düştüğünde, hayatı sürdürmek için böbrek replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli) gereklidir. Diyaliz başlangıcının düşünülme zamanı GFH değerinin 10 mL/dk/1.73 m² olduğu durumlardır. Farklı çalışmalar, açık üremik semptomları olmayan iyi seçilmiş bir hastanın, GFH 7 mL/dk/1.73 m²'ye yakın olana kadar diyalizi başlatmak için bekleyebileceğini göstermektedir. Diyaliz için diğer endikasyonlar, GFH 10-15 mL/dk /1.73 m² olduğunda meydana gelebilir.

1. Üremik semptom
2. Diürece yanıt vermeyen aşırı sıvı yüklenmesi
3. Refrakter hiperkalemi

2.1.6. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz böbrek yetmezliğinde vücutta birikime uğrayan sıvı ve solütlerin kana eklenmesi ve ya kandan uzaklaştırılması maksadı ile yapılan bir tedavi işlemidir. Bu ekstrakorpareal işlem sırasında hastanın kanı yapay bir membrandan oluşan hemodializör ve ya hemofltreden geçirilerek vücuttan toksin ve sıvı atılımı sağlanmaya çalışılır. Hemodiyalizde vasküler giriş için bir arteriyovenöz fistül (tercih

edilen yöntem) veya prostetik greft de tercih edilebilir; diyaliz için erişimin oluşturulması diyaliz başlamadan önce iyi düşünülmelidir. Herhangi bir kullanılabilir vasküler erişim olmadığında kalıcı kateter kullanılır. Kateterler yüksek oranda kan akımı enfeksiyonu riski taşıdıklarından, geçici bir önlem olarak kabul edilmelidirler.

2.1.7. Periton Diyalizi

İki tür periton diyalizi örneği mevcuttur: sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD). Periton diyalizinde peritoneal membran diyalizördür. Peritoneal diyaliz işleminin gerçekleştirilebilmesi için periton boşluğuna ulaşmasını sağlayabilecek karın boşluğuna yerleştirilmiş bir kateter ve solusyonun torbasından katetere ulaşımına yardımcı olabilecek bir transfer set sistemi gerekmektedir. Kronik periton diyalizi bireyin yaşamını sürdürmesi ve makineye bağlı bir hayat sürmemesi açısından uygun bir tedavi yöntemidir. Periton diyalizinin en sık görülen komplikasyonu peritonittir. Peritonit, bulantı ve kusma, karın ağrısı, ishal veya kabızlık ve ateş ile ortaya çıkabilir.

2.1.8. Böbrek Nakli

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için tercih edilen etkili bir tedavi yöntemidir. Başarılı bir böbrek nakli yaşam kalitesini iyileştirir ve çoğu hastanın ölüm riskini diyalize kıyasla azaltır. Bununla birlikte, hastalar nakil sonrası yakın takip gerektirir, çünkü onlar enfeksiyon, malignite ve kardiyovasküler hastalığa duyarlı kılan karmaşık immünsüpresif ilaçlar almaktadırlar. Buna ek olarak, hastalar sıklıkla altta yatan son dönem böbrek hastalıkları nedeniyle veya başka bir nedenden dolayı çoklu komorbiditelere sahiptirler.

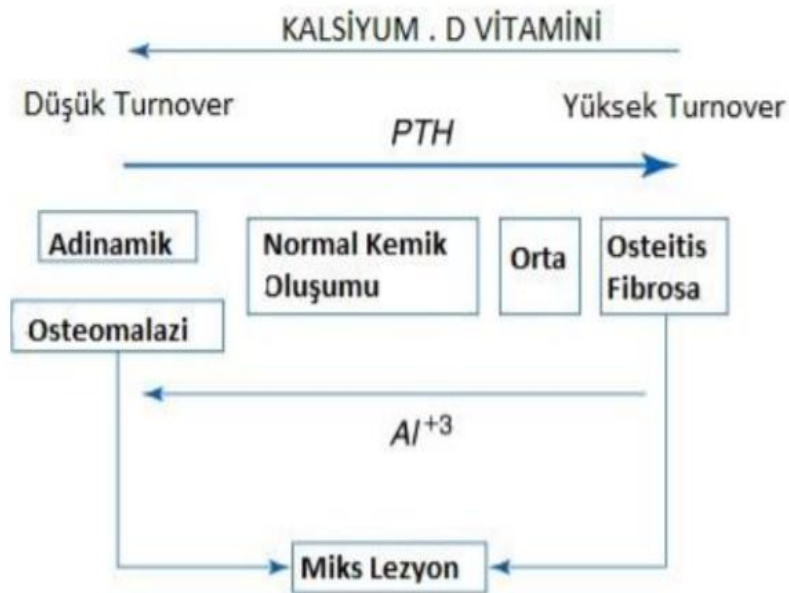
2.2.1 Metabolik Kemik Hastalığı

Metabolik kemik hastalığı, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), aktif D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) metabolizmasının kompleks bozukluklarına işaret eder. KBH Evre 3’de, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm ile birlikte görülebilir. Bu durum KBH popülasyonunda kardiyovasküler hastalık ve mortaliteden kısmen sorumlu olabilecek vasküler kalsifikasyona neden olabilir (30).

KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı – Kemik Mineral Bozuklukları kılavuzunda 3 bileşenden oluşur:

- i. Kalsiyum, Fosfor, PTH ve D vitamini bozuklukları
- ii. Kemik döngüsü, mineralizasyonu, kuvveti ve volümündeki bozukluklar
- iii. Kemik-dışı organların kalsifikasyonu

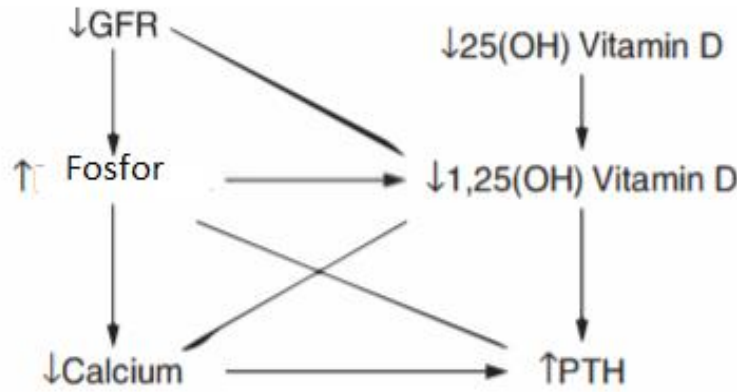
Kronik böbrek yetmezliğinde aynı anda yukarıda sayılan bozuklukların birden fazlası birlikte bulunabilir. Kalsiyum, fosfat ve vitamin D arasındaki dengeyi değiştirerek sekonder hiperparatiroidiye, FGF 23 yüksekliğine, yüksek ve düşük döngülü metabolik kemik hastalıklarına, yumuşak doku kalsifikasyonlarına ve birçok metabolik bozukluğa yol açarak morbidite ve mortalitede önemli artışlara neden olur (30).



Şekil 2.1 Yüksek ve Düşük Döngülü Kemik Mineral Bozuklukları (30).

Kemik hastalığı veya renal osteodistrofi, ileri KBH'de sık görülür ve çeşitli lezyon tipleri vardır. Renal osteodistrofi, sadece kemik biyopsisi ile teşhis edilebilir ve bu işlem nadiren yapılır. En yaygın kemik hastalığı olan *osteitis fibrosa sistika*, sekonder hiperparatiroidizm ve PTH'nın osteoklast uyarıcı etkisinin bir sonucudur. Kemik rezorpsiyonu ve subperiosteal lezyonları olan yüksek dönüşümlü bir hastalıktır, kemik ağrısı ve proksimal kas güçsüzlüğü ile sonuçlanabilir. Adinamik kemik hastalığı veya düşük kemik döngüsü, daha yaygın görülüyor iyatrojenik olarak PTH'nın baskılanmasından veya düşük PTH üretimi yoluyla oluşabilir. Yukarıdakilerin tümü, kırık riskini arttırmaktadır. Tedavi kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D vitamini seviyelerinin

normal değerlere doğru düzeltilmesini ve hiperparatiroidizmin azaltılmasını içerir (30).



Şekil 2.2 Kronik Böbrek Hastalığında mineral anormallikleri(30)

2.2.2. Vitamin D

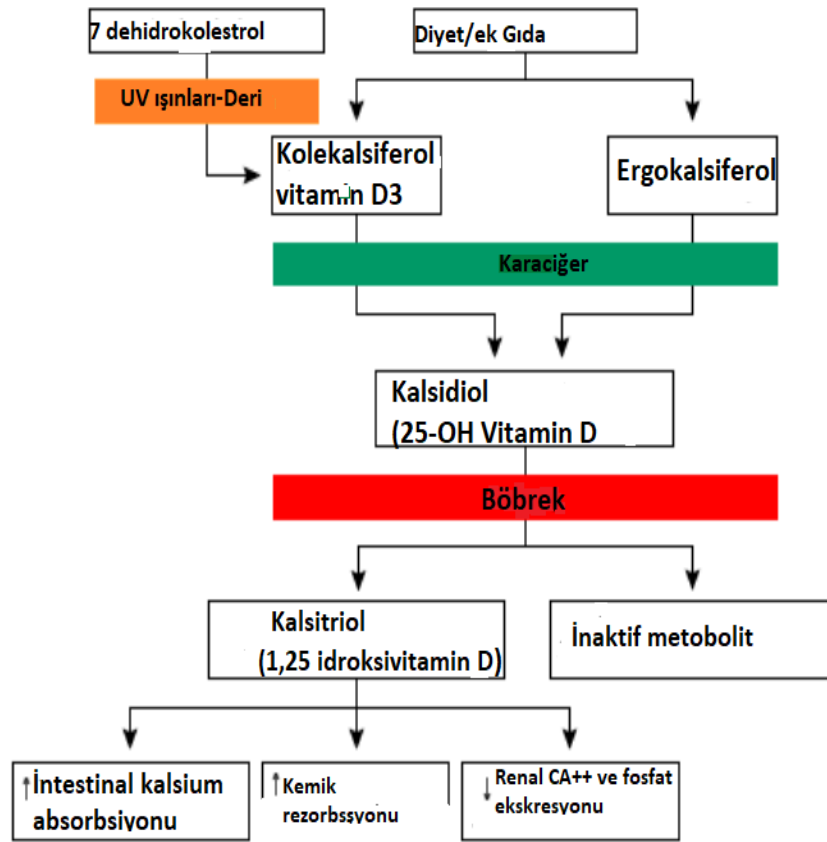
D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Doğal olarak çok az sayıda besin D vitamini içerir, bu nedenle ciltten sentez, vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyet veya cilt yolu ile sentezden elde edilen D vitamini biyolojik olarak etkin değildir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir.

D vitamini karaciğerde enzimatik olarak D vitaminin ana dolaşım şekli olan 25-hidroksivitamin D'ye, daha sonra da böbreğin D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür. D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazi ve kemik metabolizması ile ilişkileri nedeniyle önemli bir klinik role sahiptir. Ciddi D vitamini eksikliğinden dolayı raşitizm (çocuklar) ve osteomalazi (çocuklar ve yetişkinler), olağandışı düşük güneşe maruz kalan popülasyonlar, takviye edilmiş gıdalarda D vitamini eksikliği ve malabsorptif sendromlar dışında, artık nadirdir. Düşük serum 25 (OH) D vitamini gibi subklinik D vitamini eksikliği çok yaygındır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) 2005-2006 arasında yetişkin katılımcıların yüzde 41,6'sının (≥ 20 yaş) 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) altında 25 (OH) D vitamin düzeyi olduğunu gösterdi (31)

2.2.3 Vitamin D Metabolizması

D vitamininin vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (kolekalsiferol) olarak 2 formu vardır. Vitamin D₃ sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D₃'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. İntestinal emilim D vitamininin başka bir kaynağıdır. D vitamini, gıdalardan; vitamin D₂ (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunur. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D₃) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25 (OH) D₃'ün 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH)₂ D)₃'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir.

1,25 (OH)₂ D₃, D vitamininin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25 (OH)₂ D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1-hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25 (OH)₂ D üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Vitamin D metabolizması (Kawashima H, ve ark).

D vitamini eksikliğinin nedenleri; D vitaminin diyetle yetersiz alınması, yağ malabsorpsiyonuna yol açan hastalıklar, karaciğerde 25 (OH) D vitamini oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, böbreklerde 1,25 (OH) D vitamini oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, D vitamini metabolitlerine hedef organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm) olabilir. D vitamini eksikliği sonucunda kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminde azalma olur. D vitamini eksikliğinin erken döneminde hipofosfsemi, hipokalsemiden daha belirgindir. D vitamini eksikliğinin devam etmesi durumunda hipokalsemi gelişir ve bu fosfatüriye neden olacak olan sekonder hiperparatiroidiyi tetikler. Kemikte demineralizasyon gelişir ve uzun süre devam ederse yetişkinde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ile sonuçlanır (32).

2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığı ve Vitamin D

Toplumdaki D vitamini eksikliğinin prevalansı %20-%50 olup, kronik böbrek yetmezlikli hasta popülasyonunda %70-80'e varan oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (33,34). Wolf ve ark. yaptığı bir çalışmada 825 hemodiyaliz hastasında hastaların %78'inde D vitamini eksikliği gözlemlendi (serum 25 (OH) D3 < 30 ng/mL) ve %18'inde ciddi eksiklik mevcuttu (serum 25(OH)D 3 < 10 ng/mL) (35). Başka bir çalışmada 25(OH)D3 seviyesi < 10 ng/mL olanları D vitamini eksikliği, 10-30 ng/mL arasındaki seviyeleri D vitamini yetmezliği olarak tanımlanmış olup, evre 3 kronik böbrek yetmezlikli hastaların %29 'u ve evre 4 kronik böbrek yetmezlikli hastaların ise sadece %17'si yeterli D vitaminine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, serum kalsiyum, fosfor ve PTH seviyelerindeki anormallikler tespit edilmeden önce dahi vitamini eksikliğinin başladığı belirtilmektedir (36).

K-DOQI rehberine göre dolaşımdaki 25(OH)D3 düzeyi ;

- 5 ng/ml'den düşük ise ciddi vitamin D eksikliği
- 5-15 ng/ml arasında ise hafif vitamin D eksikliği
- 15-29 ng/ml arasında ise vitamin D yetersizliği
- 30 ng/ml den yüksek ise normal vitamin D düzeyi
- 150 ng/ml'den yüksek ise vitamin D intoksikasyonu, olarak değerlendirilmektedir.

Tüm uzmanlar iskelet sağlığı için 25(OH)D3'ün optimal konsantrasyonunun net olarak belirlenmediğini, ancak en az 20 ng/ml olması gerektiğini kabul etmişlerdir. The Institute of Medicine (IOM) 25 (OH) D3 konsantrasyonunun 20 ng/ml (50 nmol/L) üzerinde olmasını destekler. Bu öneriler kemik sağlığı ile ilgili kanıtlara dayanmaktadır. Diğer uzmanlar (Ulusal Osteoporoz Vakfı, Uluslararası Osteoporoz Vakfı, Amerikan Geriatri Derneği) yaşlılarda düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH)D3 konsantrasyonunun en az 30 ng/ml (75 nmol/L) olması gerektiğini düşünmektedir.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, evre 1-5 kronik böbrek hastalarında 25(OH)D3 düzeylerinin ölçülmesini ve vitamin D eksikliğinin genel toplumdaki gibi tedavi edilmesini önermektedir (37)

2.2.5. D vitamininin Kalsemik Olmayan Otokrin ve Parakrin Etkileri

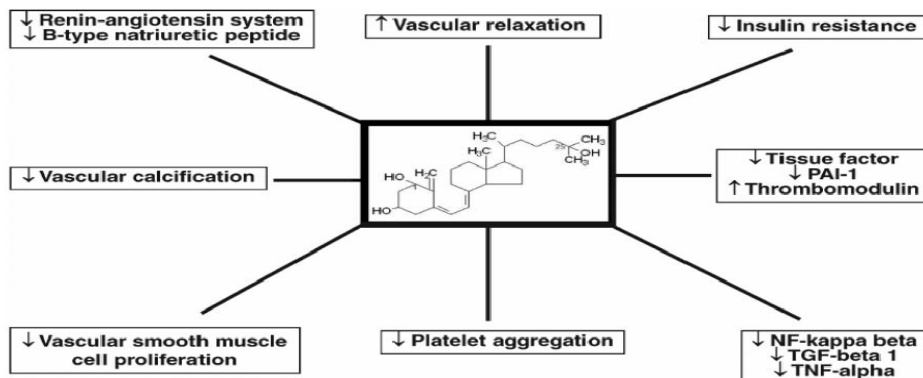
Vücuttaki doku ve hücrelerin çoğunun VDR'ye sahip olduğu ve birkaçının dolaşımdaki 25 (OH) D'yi dönüştürmek için enzimatik aparata (yani, 1alfa-hidroksilaz) sahip olduğu bulunmuştur. Lokal olarak aktif formda, D3de verimliliğinin vasküler ve diğer iskelet dışı yan etkilere aracılık edebileceği yeni patobiyolojik yollar sağlanmıştır (13-15,38,39).

Kardiyomyozit, vasküler endotel hücreler, nöronlar, immünmodülatör hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde nükleer VDR'nin varlığı aslında D vitamininin olası pleotropik özelliklerinin anlaşılmasında büyük ilgi uyandırmıştır.

Ekstrarenal dokularda lokal olarak üretilen 1,25 (OH) D3 nükleer VDR'ye bağlanarak otokrin ve parakrin etki gösterir. 1,25 (OH) D3'ün nükleer VDR'ye bağlanması ile şu etkileri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir;

- Renin anjiyotensin sistemini süprese eder,
- Doku gelişimi için gerekli hücre proliferasyonu ve apoptozisi düzenler,
- İnsülin sinyal yolağını modüle eder/insülin direnci ile ilişkilidir,
- Antikoagulan, profibrinolitik ve antifibrotik olayları kontrol eder,
- Monosit, makrofaj, antijen sunan hücre, dendritik hücre, lenfositlerdeki immünolojik durum ve inflamatuvar cevabı modüle eder (40).

Yapılan çalışmalarda VDR sisteminin antitrombotik hemostazda önemli fizyolojik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine yararlı etkileri şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.3 D vitamininin potansiyel kardiyoprotektif etkileri (Targher ve ark.)

Koyama T. ve arkadaşları, 1,25 (OH) D'nin, bir antikoagulan glikoprotein, trombomodulinin ekspresyonunu düzenleyerek ve insan periferik monositleri de dahil

olmak üzere kritik bir pıhtılaşma faktörü, doku faktörü, inmonositik hücrelerin preslenmesini düşürerek antikoagülan etkilerini uyguladığını bulmuştur. Ayrıca, aynı grup, 1,25 (OH) D'nin, doku faktörünü düşürdüğünü ve monositik hücrelerde trombomodulin ekspresyonunu düzenlediğini, bunun yerine, tümör nekroz faktörü (TNF) ve okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün etkilerini önlediğini bildirdi (41,42). Wu-Wong ve arkadaşları, bu gözlemlerle tutarlı bir şekilde, VDR vitamin D analogları ile aktivasyonunun insan aortik kas hücrelerinde plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i (PAI-1) yükselttiklerini ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i (PAI-1) azalttığı bulmuşlardır. Bu deneysel bulgular VDR aktivasyonunun trombojenisiteyi baskılayabileceğini göstermektedir (43).

2.3.1 Trombositler

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden kaynaklanan ve hemostaz ve tromboz (44), bağışıklık (45), inflamasyon (46) ve ateroskleroz'da (47) işlev gören küçük fakat aktif anükleat hücre parçalarıdır. Trombosit sayısı (TS) ve trombosit boyutu, trombositlerin temsili laboratuvar göstericileridir ve enfeksiyona karşı normal inflamatuvar reaksiyonun bir belirtici olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (48). Kemik iliğinin megakaryositleri trombosit oluşum bölgesidir. ve 1/3 dalakta depolanır. Normal trombosit sayısı, mikrolitre kan başına $(150-400) \times 10^3$ 'tür. Her bir megakaryosit 5000-10000 trombosit üretebilir; eski trombositler, dalak ve karaciğerde fagositozla yok edilir (Kupffer hücreleri). *Mean platelet volume* (MPV), *Platelet distribution width* (PDW) ve *Plateletcrit* (PCT) gibi trombosit indeksleri, hastalıklı durumları değerlendirmek için ucuz invaziv olmayan biyobelirteçler olarak faydalıdır. Elektron mikroskopik incelemede 3 tür granül izlenir:

1- Alfa granülleri; pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen, vWF, faktör V), trombositlere özgü proteinler (β - tromboglobulin, trombosit faktör 4-PF4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü -*Platelet-derived growth factor* (PDGF)) ve benzeri moleküller içerirler. Beta tromboglobülin ve trombosit faktör-4 benzer proteinler olup, sadece trombositlerde bulunmaları nedeni ile serumda trombosit belirtici olarak kullanılabilirler.

2- Dense cisimcikler: adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum, serotonin ve katekolaminleri içerir. Trombositler aktive olduğunda

trombosit granülleri içindeki bu maddeler ortama salınır. Böylece primer tıkaçın oluşmasında gerekecek ilk adım atılmış olur.

3- Lizozomlar: hidrolitik enzimleri içerirler (49).

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda kompleks hemostatik bozukluklar bulunmuştur. Trombosit fonksiyon bozukluğu dolaşımdaki kanda toksik ürünlerin bulunması nedeniyle ortaya çıkar. Diyaliz bu komplikasyonu iyileştirir, ancak kanama riskini ortadan kaldırmaz. Bazı yaygın patolojik özellikler arasında küçük arterlerde ve glomerüler kapiller damarlarda trombositopeni, glomerüler tromboz ve trombüs bulunmaktadır (4).

Hem kalıtsal trombosit anormallikleri hem de bozulmuş trombosit-damar duvarı etkileşimi, trombosit işlev bozukluğuna katkıda bulunur (50). Böbrek yetmezliğinde, trombositlerin agregasyon oluşturmak için normal aktivasyon süreci bozulmaktadır.

2.4.1 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirleyen bir parametredir. Daha büyük hacimli trombositler hemostatik olarak daha aktiftir. MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır (51). MPV'nin normal değeri 4,5-8,5 fL olarak saptanmıştır. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir ve kadınlarda menstrüel sıklusdan etkilenmez (52).

Trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi trombosit hastalıklarının ayırımında faydalıdır. Hacim değişkenleri trombositopeni ve trombositoz ayırıcı tanısında kullanılırken, bir yandan da trombosit sayısı normal olsa bile anormal trombosit üretiminin tanınmasına olanak sağlar. Trombositopenik hastalarda kanama bozukluklarının belirlenmesinde ve trombositopeninin santral ya da periferik kaynaklı olup olmadığını ayırt etmede MPV yararlı olabilir. MPV yıkım fazlalığı, yapım azlığı hipersplenizm ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayırımı sağlar (53,54). Artmış MPV makrotrombositler ile karakterizedir ve Bernard Soulier sendromu, May-Hegglin anomalisi, idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya trombosit döngüsünün arttığı sepsis ve yaygın damar içi koagülasyon (DİK) durumlarında görülebilir.

Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik

potansiyel taşırlar. Protrombotik ürünleri, TXA₂, serotonin, β -tromboglobulin ve P selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinlerini daha fazla üretirler (55,56).

2.5.1 Kronik Böbrek Hastalığı ve MPV arasında ilişki

Trombosit aktivasyonunun ve fonksiyonunun bir göstergesi olan MPV, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığın (SVH) faydalı bir öngörücü ve prognostik biyobelirteçidir. Çeşitli protrombotik ve proinflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Artan ortalama trombosit hacmi, inflamasyonun gelişmesine katkıda bulunur. Ortalama trombosit hacmi seviyeleri trombosit aktivasyonu ve trombosit fonksiyonu ve aterotrombotik hastalık riski üzerine etki eder. Hye Young Ju ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre MPV değerleri, KBH olan hastalarda eGFH ile negatif bir korelasyona sahipti (Pearson korelasyon katsayısı = -0.553 , $p < 0.001$). Yaygın koroner arter hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlar, KVH olmayanlara göre daha yüksek MPV'lere sahipti. Çalışmanın sonuçlarına göre MPV, KBH'nın ilerlemesi ile anlamlı şekilde artıyordu ve MPV, KBH olan hastalarda artan KAH veya KVH risklerinin önemli bir göstergesi olabilir (57) .

Yapılan başka bir çalışmada koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde MPV önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 3712 hastadan 1044-de KBH tanısı mevcuttu. Araştırma sonucunda GFH ve MPV arasında ters orantılı bir ilişki mevcut olduğu görüldü (58).

Hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı olarak oluşan “kronik trombosit aktivasyonu” nedeniyle trombosit yıkım ve yapımı artmıştır. Bu nedenle dolaşımda genç trombositler ve MPV’de artış izlenir (4,59,60). Bazı çalışmalarda, üremik hemodiyaliz hastalarının daha düşük MPV’ye sahip oldukları gösterilmiş olup, bu tip trombosit anormalliklerinin, diyaliz membranı tarafından trombositlerin kısmi aktivasyonundan veya büyük (daha aktif) trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımda daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği fikri ileri sürülmüştür (61,62). Araştırmacılar, kanın diyaliz membranının yabancı yüzeyi ile temasından kaynaklanan bu değişiklikleri önlemek amacıyla, konservatif olarak izlenen üremik hastaları incelemişler ve bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre MPV’nin ve trombosit sayısının daha düşük olduğunu göstermişlerdi. Diyaliz hastasında ortalama trombosit hacim düzeylerinin

azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile arasında negatif bir korelasyon olduğunu belirten çalışmalara ek olarak bu korelasyonun değişmediğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (63,64).

Periton diyalizi (PD) yapılan hastalar arasında yapılan bir çalışmada artmış trombosit sayısı ve PCT değerlerinin bu hasta populasyonunda yüksek mortalite ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır ancak başka bir çalışmada PD yapılan hastalarda MPV ve tromboz arasında belirgin ilişki saptanmamıştır (65,66).

Fu ve ark.'nın yaptığı çalışma, MPV P-LCR ve PDW'nin monitorizasyonu renal transplantasyon yapılmış hastalarda akut graft rejeksiyonunun erken teşhisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (67). Renal transplantasyon yapılan hastalarda MPV'nin azaldığını gösteren çalışmada MPV'nin 2.yılın sonunda normale geldiği ve bu azalmanın KBH hastalarında renal transplantasyon sonrasında gelişen üremiye ve inflamasyona bağlı olabileceği öngörülmüştür (68).

2.5.1. Vitamin D ve MPV arasında ilişki

Ülkemizde yapılan önemli çalışmaların sonucunda düşük D vitamini düzeyi ile yüksek MPV arasında güçlü bir ilişki saptandı, bu nedenle D vitamini eksikliğinin artmış MPV ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

D vitamini çeşitli adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır, böylece trombosit aktivasyonunu önler, fibrinoliz ve trombozu azaltır (69). D vitamini eksikliği olan hastalarda, yüksek TNF- α ve IL-6 seviyelerinin birleşik etkisi ve artmış adhezyon moleküllerinin salınımı artmış MPV'ye yol açabilir (70).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 05.06.2018 tarihli 01 nolu kararı ile onaylandı.

3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri

Bu araştırma, 01.01.2016-12.05.2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji bölümünde takipli hastalarda retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya ESOGÜTF Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya daha önce D vitamini almayan 25(OH)D3 düzeyi düşük <20 ng/mL (<50 nmol/L) olan 18'i kadın ve 14'ü erkek Evre 3-4 KRY olan toplam 32 hasta; 13'ü kadın ve 12'si erkek olan en az 3 aydır hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi altındaki toplam 25 hasta, 12'si kadın ve 12'si erkek olmak üzere Renal Transplantasyon yapılmış toplam 24 hasta, ve 35'i kadın ve 5'i erkek olmak üzere toplam 40 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Her hastanın kliniğimize başvurduğu 25(OH)D3 için düşük tespit edilen ilk verileri ve kontroldeki normal tespit edilmiş düzeyleri (>20 ng/mL (>50 nmol/L)) kullanıldı, çoklu ölçümler dikkate alınmadı. 25(OH)D3 düzeyi düşük <20 ng/mL (<50 nmol/L) olup D vitamini replasmanı yapılan ve >20 ng/mL (>50 nmol/L) olan değerler veri toplama tablosuna kaydedildi.

3.3 Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahiledilme Kriterleri:

- 1- Erişkin yaş grubunda olmak (18 yaş üzeri)
- 2- Çalışma öncesi tanı almış ve tedavisi devam etmekte olan evre 3-4 böbrek yetmezliği olmak
- 3- Hemodiyaliz ve Periton diyalizine girmek
- 4- Diyalize giren hastaların diyaliz yaşının en az 3 ay olması
- 5- Böbrek nakli yapılmış olması
- 6-Daha önce 25(OH)D3 replasmanı almamış olmak

3.4 Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri:

- 1- Diyabetes mellitusu olan hastalar

- 2- Karaciğer ile ilgili patoloji bulunan hastalar
- 3- Trombosit fonksiyonlarını etkileyecek ilaç (ASA, klopidogrel vb.) kullanımı olan hastalar
- 4- Malignitesi olan hastalar
- 5- SVO geçirmiş olan hastalar
- 6- Proteinüri > 3 gr olan hastalar
- 7- EF (ejeksiyon fraksiyon) < % 50 olan hastalar olarak belirlendi

3.5. Çalışmaya Alınması Planlanan Sağlıklı Kontrol Grubun Kriterleri

Sağlıklı kontrol grubu herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran kişilerden seçilmiştir.

3.6. Biyokimyasal tetkikler

ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), glukoz (Glu), kan üre azotu (Bun), kreatinin (Cr), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), albumin (Alb), total protein, ürik asit, total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit (TG), parathormon (PTH), Hemoglobin (Hg), Lökosit sayısı (WBC), Absolü Nötrofil sayısı (ANS), *platelet* (PLT), *Mean platelet volume* (MPV), *Plateletcrit* (PCT), *Platelet distribution width* (PDW) düzeyleri çalışılmıştır.

25(OH) D3 Farmakoloji Laboratuvarında IDS (immunodiagnostic systems) 1,25-(OH) Vitamin D EIA (enzim immunoassay) kiti ile Biotec marka cihazda çalışıldı.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde ile nicel değişkenlere ait belirtici istatistikler ise ortalama \pm standart sapma ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerde iki grup karşılaştırılması t testi, uymayan durumlarda ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizleri, nicel değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonuçlarının $p < 0.05$ olarak bulunduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında tedavi gören evre 3-4 KBH olan 32 hasta renal transplantasyon yapılmış 24 hasta ve hemodializ ve periton diyalizine(diyaliz grubu) alınan 25 hasta olmak üzere toplam 81 kişi hasta grubu olarak alındı. Herhangi bir nedenle hastanemizin nefroloji polikliniğine başvuran, bilinen veya tespit edilmiş kronik hastalığı olmayan 40 kişi de kontrol grubu olarak alındı.

Gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde evre 3-4 KBH olan grupta yaş ortalaması 56 ± 18 yıl; renal transplantasyon grubunda 41 ± 11 yıl; hemodializ ve periton dializi grubunda 58 ± 20 ; sağlıklı kontrol grubunda ise 43 ± 16 yıl olarak bulundu. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri

CİNSİYET	SAĞLIKLI	Evre 3-4 KBH	RT	Diyaliz
KADIN/ERKEK	5/35	14/8	12/12	12/13
YÜZDE %	12.5/87.5	43/56.3	50/50	48/52
YAŞ	43 ± 16	56 ± 18	41 ± 11	58 ± 20
SAĞLIKLI	-			$p < 0,05$
EVRE 3-4 KBH	$p < 0,05$	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$
RENAL TRANSPLANTASYON		$p < 0,05$	-	
Diyaliz	$p < 0,05$		$p < 0,05$	-

Çalışmaya alınan grupların tam kan sayımı ve biokimyasal parametreleri, Tablo 4.2. de gösterildi.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan grupların biokimyasal parametreleri

	SAĞLIKLI	EVRE 3-4 KRY	RT	Diyaliz	P
Kan üre azotu (mg/dl)					
D Vit önce	13±12	30±17	22±15	41±21	<0,05
D Vit sonra	11±13	32±12	20±9	48±19	<0,05

Kreatinin , mg/dl)					
D Vit önce	0,8±1,3	1,9±1,2	1,6±1	5,1±2,4	<0,05
D Vit sonra	0,7±0,1	1,9±0,8	1,5±0,6	5,5±2,7	<0,05
Ca (mg/dl)					
D Vit önce	9,3±0,5	9,3±0,5	9,1±1	8,8±0,9	<0,05
D Vit sonra	9,4±0,3	9,4±0,4	9,3±0,4	9,1±1	AD
P (mg/dl)					
D Vit önce	3,3±0,4	3,5±0,7	3,2±0,8	4,9±0,8	<0,05
D Vit sonra	3,5±0,5	3,5±0,5	3,2±0,6	4,8±0,9	<0,05
Ü.A(mg/dl)					
D Vit önce	4,0±1,3	6,7±1,7	6,2±1,6	5,4±1,4	<0,05
D Vit sonra	4,3±1,4	6,8±1,4	6±2	5,2±1,1	<0,05
Alb(g/dl)					
D Vit önce	4,5±0,3	4,2±0,4	4,3±0,5	4,2±0,4	AD
D Vit sonra	4,6±0,2	4,3±0,3	4,4±0,4	4,2±0,4	<0,05
T.protein (g/dl)					
D Vit önce	7,1±0,6	7±0,6	6,9±0,5	6,9±0,6	AD
D Vit sonra	7,1±0,5	7±0,6	6,8±0,3	6,9±0,6	AD
PTH (pg/ml)					
D Vit önce	80±55	116±147	192±235	311±222	<0,05
D Vit sonra	67±47	95±76	93±60***	275±228	<0,05
25(OH) VİT D 3					
D Vit önce	13±4	12±4	14±2	10±4	<0,05
D Vit sonra	31±11	26±9	30±12	29±13	AD
	***	***	***	***	

Vitamin D replasmanı öncesinde grupların biyokimyasal değerleri kendi arasında karşılaştırıldığında albümin ve total protein için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Kan üre azotu, fosfor, ürik asit, PTH 25 (OH) Vit D düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Sağlıklı grupta beklendiği üzere kan üre azotu, fosfor, PTH daha düşük; HD ve PD giren hastalarda kan üre azotu, fosfor, PTH düzeyi daha yüksek saptandı.

Vitamin D replasmanı öncesinde her bir grup arasında karşılaştırma yapıldı ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.3’de gösterildi.

Tablo 4.3. Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında her bir grubun kendi arasında biokimyasal parameterlerin karşılaştırılması.

	SAGLIKLI/ Evre 3-4 KBH	SAGLIKLI/ RT	SAGLIKLI/ Diyaliz	Evre 3-4 KBH /RT	Evre 3-4 KBH /Diyaliz	RT/ Diyaliz
Kan üre azotu (mg/dl)						
D Vit önce	$p<0,05$	-	$p<0,05$	-	-	$p<0,05$
D Vit sonra	$p<0,05$	$p<0,05$	-	$p<0,05$	$p<0,05$	-
Kreatinin (mg/dl)						
D Vit önce	$p<0,05$	-	$p<0,05$	-	$p<0,05$	$p<0,05$
D Vit sonra	$p<0,05$	-	$p<0,05$	$p<0,05$	-	$p<0,05$
Ü.A(mg/dl)						
D Vit önce	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	-	$p<0,05$	-
D Vit sonra	$p<0,05$	$p<0,05$	-	-	$p<0,05$	-
Ca (mg/dl)						
D Vit önce	-	-	$p<0,05$	-	$p<0,05$	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-
P (mg/dl)						
D Vit önce	-	-	$p<0,05$	-	-	$p<0,05$
D Vit sonra	-	-	$p<0,05$	-	$p<0,05$	$p<0,05$
Alb(g/dl)						
D Vit önce	-	-	-	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-
T.protein (g/dl)						
D Vit önce	-	-	-	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.3. “Devam” Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında her bir grubun kendi arasında biokimyasal parameterlerin karşılaştırılması.

PTH (pg/ml)						
D Vit önce	-	-	p<0,05	-	-	-
D Vit sonra	-	-	p<0,05	p<0,05	-	p<0,05
25(OH) VİT D3 (ng/ml)						
D Vit önce	p<0,05	AD	p<0,05	-	-	p<0,05
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-

D vitamin replasman öncesinde sağlıklı grup ve Evre 3-4 KBH grubu karşılaştırıldığında üre azotu, kreatinin, ürik asit, 25(OH) D3 düzeylerinde; Sağlıklı grup ve RT grubu karşılaştırıldığında ürik asit düzeyinde; Sağlıklı grup diyaliz grupları karşılaştırıldığında ise ürik asit, kalsium, fosfor, PTH 25 (OH) D3 için anlamlı istatistiksel farklılık saptandı.

KBH ve RT grubu karşılaştırıldığında biokimyasal belirteçler bakımından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı.

KBH ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında kreatinin, ürik asit, kalsiyum değerleri açısından anlamlı yönde istatistiksel farklılık bulundu .(p<0,05).

RT -diyaliz grupları karşılaştırıldığında kan üre azotu, kreatinin ve 25 (OH) D3 değerleri için anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görüldü. (p<0,05).

Vitamin D replasmanı sonrasında grupların biyokimyasal göstergileri kendi arasında karşılaştırıldığında kan üre azotu, kreatinin, fosfor, ürik asit, albumin, PTH açısından anlamlı istatistiksel fark bulundu (p<0,05). PTH düzeyleri replasman sonrasında sağlıklı grupta daha düşük; diyaliz grubunda en yüksek idi. Replasman sonrası vitamin D düzeyi en yüksek grubun Sağlıklı grup olduğu saptandı. Detaylı olarak hangi gruplar arasında fark olduğu incelendiğinde ise; Sağlıklı grup KBH grubu karşılaştırıldığında kan üre azotu, kreatinin, ürik asit değerlerinde anlamlı farklılık bulundu (p<0,05).

Sağlıklı grup ve RT grubu karşılaştırıldığında kan üre azotu ve ürik asit düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Sağlıklı grup RT grubu karşılaştırıldığında kan üre azotu ve ürik asit düzeyinde; Sağlıklı grup ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında ise kreatinin, fosfor ve PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,05$)

KBH ve RT grubu karşılaştırıldığında kan üre azotu, kreatinin ve PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olması ile birlikte KBH ve diyaliz grubunda ise kan üre azotu, ürik asit, fosfor için anlamlı farklılık var idi. ($p<0,05$)

RT ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında kreatinin fosfor ve PTH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında çalışmaya dahil edilen grupların tam kan sayımı ve trombosit belirteçleri Tablo 4.4 da gösterildi. Vitamin D replasman öncesinde hemoglobin değeri Sağlıklı grupta yüksek saptanırken diyaliz grubunda düşük olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0,05$) . WBC ANS değeri en düşük grup Sağlıklı grup iken en yüksek grup ise Evre 3-4 KBH ve RT grubu idi. Gruplar arasında WBC, ANS, PLT, PCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). MPV ve PDW değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı. ($p<0,05$).

Tablo 4.4. Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında çalışmaya dahil edilen grupların tam kan sayımı ve trombosit belirteçleri.

	SAĞLIKLI	EVRE 3-4 KBH	RT	Diyaliz	P	
Hg(gr/dl)	D Vit önce	13±1,3	12±1,5	12±1,8	10±1,4	<0,05
	D Vit sonra	13±1,4	12±1,8	12±1,6	10±1,7	<0,05
WBC (10³/µl)	D Vit önce	6,8±1,75	8,1±1,9	8 ±2,7	6,9±2	<0,05
	D Vit sonra	7,2±2,3	8,0±2,6	7,4±2,5	6,9±1,9	AD
ANS (10³/µl)	D Vit önce	4,2±1,5	5,5±1,9	5,5±2,5	4,4±1,8	<0,05
	D Vit sonra	4,5±1,8	4,6±1,8	4,6±1,9	4,5±1,6	AD
PLT (10³/µl)	D Vit önce	263±59	242±66	218±68	204±75	<0,05
	D Vit sonra	252±42	237±64	250±93	214±86	AD
MPV (fl)	D Vit önce	8,9±1,3	8,7±1,1	8,7±0,7	8,8±1,1	AD
	D Vit sonra	9±1,3	8,6±1,1	8,8±1,1	8,9±1,2	AD

Tablo 4.4. “Devam” Vitamin D replasmanı öncesinde ve sonrasında çalışmaya dahil edilen grupların tam kan sayımı ve trombosit belirteçleri.

PCT (%)	D Vit önce	0,23±0,05	0,2±0,04	0,18±0,06	0,18±0,06	<0,05
	D Vit sonra	0,22±0,05	0,19±0,04	0,2±0,06	0,17±0,06	<0,05
PDW	D Vit önce	16±0,9	16±0,7	16±2,4	16±0,7	AD
	D Vit sonra	16±0,6	16±1,4	15±2,5	16±1,1	AD

Tablo 4.5. Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası tam kan ve trombosit belirteçleri ve gruplar arasında karşılaştırılma.

	SAGLIKLI ve Evre 3-4 KBH	SAGLIKLI vet RT	SAGLIKLI ve HDPD	Evre 3-4 KBH ve RTve	Evre 3-4 KBH ve Diyaliz	RT ve Diyaliz
Hg(gr/dl)						
D Vit önce	-	p<0,05	p<0,05	-	p<0,05	p<0,05
D Vit sonra	-	-	p<0,05	-	p<0,05	p<0,05
WBC (10³/µl)						
D Vit önce	-	-	-	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-
ANS (10³/µl)						
D Vit önce	p<0,05	-	-	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-
PLT (10³/µl)						
D Vit önce	-	-	p<0,05	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-
MPV (fl)						
D Vit önce	-	-	-	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-
PCT (%)						
D Vit önce	-	p<0,05	p<0,05	-	-	-
D Vit sonra	-	p<0,05	-	-	-	-
PDW						
D Vit önce	-	-	-	-	-	-
D Vit sonra	-	-	-	-	-	-

Sağlıklı grup ve Evre 3-4 KBH grubu karşılaştırıldığında ANS değerinde; Sağlıklı ve RT grubu karşılaştırıldığında hemoglobin ve PCT değerinde; Sağlıklı grup ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında hemoglobin, PLT ve PCT değerinde anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p<0,05$).

KBH ve diyaliz grubu, KBH ve RT, RT diyaliz grubu karşılaştırıldığında hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0,05$).

Vitamin D replasmanı sonrasında tam kan sayımı ve trombosit parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda PCT ve hemoglobin düzeyinin sağlıklı grupta daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$). Hemoglobin değerinin en düşük olduğu grup ise diyaliz grubu idi.

Vitamin D replasmanı sonrasında sağlıklı grup ve KBH grubu karşılaştırıldığında tam kan ve trombosit parametreleri açısından değerlendirildiğinde her hangi istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sağlıklı grup ve RT grubu karşılaştırıldığında PCT için; Sağlıklı grup ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında ise hemoglobin değeri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). KBH ve diyaliz grupları, RT ve diyaliz grupları karşılaştırıldığında Hemoglobin için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldı.

Sağlıklı grupta Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; Vitamin D için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Tam kan sayımı, trombosit belirteçleri ve diğer biyokimyasal belirteçler açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

KBH grubunda Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; tam kan sayımı, trombosit belirteçleri ve diğer biyokimyasal belirteçler açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Vitamin D için anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0,05$).

RT grubu içinde biyokimyasal ve tam kan sayımı parametreleri Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; Vitamin D ve PTH için anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0,05$). Tam kan sayımı, trombosit belirteçleri ve diğer biyokimyasal belirteçler açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Diyaliz grubunda Vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında; Vitamin D ve kan üre azotu için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$).

Tam kan sayımı, trombosit belirteçleri ve diğer biokimyasal belirteçler açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Korelasyonlar:

Her bir grup için Vitamin D replasmanı önce ve sonrası Δ farklar korele edilmiştir.

Sağlıklı grupta:

- Δ Vitamin D ile Δ kalsiyum arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ($r=-0,348$, $p<0,05$).
- Δ Vitamin D ile Δ fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,493$, $p<0,05$).
- Δ Vitamin D ile Δ trombosit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ($r=-0,493$, $p<0,05$).
- Yaş ile Δ MPV arasında anlamlı düzeyde istatistiksel olarak negatif ilişki saptanmıştır ($r=-0,383$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ kreatin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,974$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,358$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,346$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,584$, $p<0,05$).
- Δ Kreatinin ile Δ albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,339$, $p<0,05$).
- Δ Kreatinin ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,349$, $p<0,05$).
- Δ Kreatinin ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,564$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ trombosit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,361$, $p<0,05$).

- Δ Hemoglobin ile Δ albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,398$, $p<0,05$).
- Δ Hemoglobin ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,483$, $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,483$ $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ trombosit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki ($r=0,346$, $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,435$, $p<0,05$).
- Δ Trombosit ve Δ PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,670$, $p<0,05$).

Evre 3-4 KBH grubunda:

- Δ Vitamin D ile Δ PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,592$, $p<0,05$).
- Δ PTH ile Δ kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,381$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki ($r=-0,881$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,408$, $p<0,05$).
- Δ Kreatin ile Δ fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,408$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ total protein arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,532$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,604$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,428$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,358$, $p<0,05$).

- Δ Total protein ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki ($r=0,410$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,447$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,406$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,408$, $p<0,05$).
- Δ PCT ile Δ trombosit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,655$, $p<0,05$).
- Δ PDW ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,399$, $p<0,05$).

Renal Transplantasyon grubunda

- Δ Vitamin D ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$, $p<0,05$).
- Δ Vitamin D ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r =0,438$, $p<0,05$).
- Δ PTH ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,527$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ve Δ kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki ($r=-0,927$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,443$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,545$, $p<0,05$).
- Δ Kreatinin ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,406$, $p<0,05$).
- Δ Kreatin ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,515$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,023$, $p<0,05$).

- Δ Albumin ile Δ PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,500$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ total protein arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,416$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,531$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,548$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,726$, $p<0,05$).
- Δ Albumin fark ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,481$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,429$, $p<0,05$).
- Δ Total protein ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,446$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,489$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,752$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,547$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,430$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,517$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,501$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,500$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ ANS arasında anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,479$, $p<0,05$).

- Δ Fosfor ile Δ PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,424$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,424$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ Hemoglobin fark arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,524$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,434$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,540$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,494$, $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,900$, $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ PDW fark arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,522$, $p<0,05$).
- Δ ANS ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,403$, $p<0,05$).
- Δ ANS ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,698$, $p<0,05$).
- Δ PLT ile Δ PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,639$, $p<0,05$).
- Δ MPV ile Δ ANS fark arasında anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,454$, $p<0,05$).
- Δ MPV ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,533$, $p<0,05$).
- Δ PCT ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,500$, $p<0,05$)

Diyaliz grubunda

- Δ Vitamin D ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$, $p<0,05$).

- Δ Vitamin D ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,438$, $p<0,05$).
- Δ PTH ile Δ albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,500$, $p<0,05$).
- Δ PTH ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,527$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,927$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,443$, $p<0,05$).
- Δ Kan üre azotu ile Δ hemoglobin arasında anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki ($r=-0,545$, $p<0,05$).
- Δ Kreatin ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki ($r=0,406$, $p<0,05$).
- Δ Kreatinin ile Δ hemoglobin fark arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,515$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ total protein arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,416$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ kalsium arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,531$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,548$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,726$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,481$, $p<0,05$).
- Δ Albumin ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,429$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ total protein arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki ($r=0,446$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,489$, $p<0,05$).

- Δ Kalsiyum ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,752$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,430$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,517$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ trombosit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki ($r=-0.489$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,003$, $p<0,05$).
- Δ Kalsiyum ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,501$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,500$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,479$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,424$, $p<0,05$).
- Δ Fosfor ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r= 0,424$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,524$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,434$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,540$, $p<0,05$).
- Δ Ürik asit ile Δ PDW fark arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,494$, $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ ANS arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,911$, $p<0,05$).
- Δ WBC ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,522$, $p<0,05$).

- Δ ANS ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,454$, $p<0,05$).
- Δ ANS ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,698$, $p<0,05$).
- Δ Trombosit ile Δ PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,639$, $p<0,05$).
- Δ MPV ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,533$, $p<0,05$).
- Δ PCT ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,500$, $p<0,05$).

4. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada yaygın olan halk sağlığı problemidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Vitamin D eksikliği genel popülasyonda sık görülmekte olup, KBH olanlarda daha da sık görülür. KBH olan kişilerde , vitamin D eksikliği prevalansının % 80 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (71).

Prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada vitamin D eksikliği gösterilmiştir (72).

Gonzalez ve ark. hemodiyaliz hastalarının % 97'sinde 25 (OH) D'nin yetersiz düzeylerde olduğunu bildirmiştir (72). Şahin G ve ark ise 39 PD, 49 HD ve 33 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada bu gruplarda D vitamini düzeylerini düşük saptamış ve periton diyalizine giren grupta hemodiyalize giren gruba göre D vitamininin daha düşük olmasının nedeni olarak 25(OH)D3'ün periton sıvısında kaybı olarak açıklamışlardır (10) .

Wolf ve ark.'nın 825 hemodiyaliz hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların %78'inde D vitamini eksikliği olduğu saptanmış (serum 25 (OH) D3 < 30 ng/mL) ve bu hastaların da %18'inde ciddi vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür (serum 25(OH)D3 <10 ng/mL). Bu hastalarda D vitamini eksikliğinin nedeni olarak bazı metabolik olayların aksamasında sorun olduğu düşünülmüştür (35).

Çalışmalar, D vitamininin kalsiyum ve kemik doku metabolizması dışında da birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar 25(OH)D3'den 1- α hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)D3'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı bildirilmiştir. 1- α hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Vitamin D'nin normal kalsiyum, fosfor dengesinin düzenlenmesi yanında iskelet dışı etkileri de bulunur. 25(OH)D3 vitaminin düzeyini ve fonksiyonunu yüzlerce farklı gen düzenleyebilir, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ve pek çok normal ve kanserli hücredeki farklılaşma ve apoptosiste önemli rol oynar, ayrıca immünmodülatör ve anti-inflamatuar etkileri vardır (15).

1,25(OH)D₃ renin anjiotensin sistemini düzenler, miyokard hücre hipertrofisini inhibe eder, vasküler düz kas hücre proliferasyonu baskılar, insülin direncini arttırır, antikoagülan, profibrinolitik ve antifibrotik aktiviteye neden olur, makrofaj aktivitesi ve sitokin salınımını düzenler (40).

Ravani ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada evre 2-5 arası kronik böbrek yetmezliği olan 168 hasta, ortalama 48 ay izlenmiştir. Bu çalışmada plazma 25(OH)D₃ düzeylerinin kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ve ölümün negatif bağımsız göstergesi olduğunu ve 25(OH)D₃ düzeylerinin 1,25(OH)₂ D₃ düzeylerinden daha önemli bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (74).

Bizim çalışmamızda da birçok ara metabolik yollarda pleiotropik etkisi olduğu bilinen 25(OH)D₃'ün replasmanı ile vitamin D'nin trombosit fonksiyonlarının göstergesi olan trombosit belirteçleri üzerine etkisi değerlendirilmiş olup D vitamini replasmanı ile bütün gruplarda D vitamini düzeyinde yükselme görüldü ve bu yükselme her bir grubun kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Ancak D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası gruplar arasında ve sağlıklı grup renal transplantasyon, Evre 3-4 KBH, diyaliz grupları birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

D vitamininin trombosit fonksiyonları üzerine de etkisinin olduğunu düşünerek D vitamininin trombosit fonksiyonlarının göstergesi olan trombosit belirteçleri üzerinde etkilerinin araştırılması planlandı.

Son dönem böbrek hastalığı olanlarda, karmaşık hemostatik bozukluklar vardır. Üremik hastalarda, temel olarak primer hemostaz anormallikleri nedeniyle koagülasyon bozukluğu oluşur. Burada özellikle, trombosit fonksiyon bozukluğu ve bozulmuş trombosit-damar duvarı etkileşimi önemli patojenik rol oynar.(4)

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit sayısında azalma vardır, ancak genellikle bu azalma normalin alt sınırındadır. Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda trombosit sayısının normal saptanmasına rağmen, D vitamini düşük grupların kendi arasında karşılaştırılmasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p < 0,05$). Aynı zamanda çalışmamızda D vitamini düşük olan sağlıklı grup ile diyaliz grubu karşılaştırıldığında trombosit sayısında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p < 0,05$).

Son yıllardaki çalışmalar , MPV'nin ölçülmesinin, kanama eğilimi ve tromboz riski açısından prediktif değeri mevcut olduğunu göstermiştir. (75). Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit hacmi ile ilişkili olabilir. (76) Thompson ve arkadaşları kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdayken değişmediğini göstermişlerdir. Trombosit hacminin belirlenmesi megakaryositten trombopoez safhasında iken olur (77).

Martin ve ark. artmış ortalama trombosit hacminin kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (78).

MPV, çeşitli protrombotik ve proinflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir ve daha büyük trombositlerin daha fazla miktarda agregasyon ve adhezyon yapması ile ilişkilidir. Trombosit aktivasyonunun ve fonksiyonunun bir göstergesi olan MPV, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığın (SVH) önemli bir prognostik biyobelirteçidir. Ju HY ve ark. yaptığı çalışmada MPV'nin KBH olan hastalarda arttığını ve MPV'nin KBH olan hastalarda artan KAH veya SVH risklerini göstermede yararlı bir belirteç olabileceğini belirlemişlerdir.(57). Bununla birlikte MPV ve KBH arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar çok azdır. Bunu dikkate alarak biz çalışmamızda MPV ve KBH arasında ilişkiyi göstermeyi planladık.

Yon Chul Park ve arkadaşlarının trombosit belirteçleri ve D vitamini arasında ilişkiyi araştıran ve 3625 insanı kapsayan çalışmada, D vitamini eksikliğinin sitokinlerin salınımını artırarak trombopoezi ve iltihabı artırdığı, tromboz ve iltihabın da artmış MPV ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Çalışmada MPV'nin D vitamini düzeyleri ile ters ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda trombosit sayısı ile D vitamin düzeyi arasında da bir ilişki olabileceği saptanmıştır. Çalışmayı sınırlayan durumlardan biri hasta populyasyonunun hastaneye herhangi bir nedenle başvuran insanlardan seçilmesi dolayısı ile sınırlama kriterlerinin olmamasıydı. Aynı zamanda her ne kadar trombosit şişmesini önlemek için 1 saat içinde analiz edilmiş olsa da tetkikler EDTA-lı tüplerde çalışılmıştı (16).

D vitamini ile MPV arasında ilişki olmadığını saptayan çalışmalar da vardır. Keziban Aslı Bala ve arkadaşlarının yaş aralığı 0,1-18 olan toplam 684 çocuk ve ergenle yaptığı çalışmada D vitamini ve MPV arasında anlamlı düzeyde istatistiksel ilişki saptanmamıştır (79).

Fenfen Peng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada periton diyalizi(PD) yapılan hastalarda artmış trombosit sayısı ve PCT değerlerinin bu hasta popülasyonunda yüksek mortalite ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda PCT değerinde D vitamin replasmanı öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.05$). Bununla birlikte sağlıklı grup ve RT grubu karşılaştırıldığında, PCT değerinde D vitamin replasmanı öncesinde ve sonrasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. ($p<0.05$). Aynı zamanda sağlıklı grup ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında D vitamini replasmanı öncesinde PCT değerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamızda; D vitamini replasman öncesinde ve sonrasında , grup içinde ve grupların biribiri ile karşılaştırılmasında MPV değeri anlamlı istatistiksel farklılık göstermedi. Ancak korelasyon analizleri incelendiğinde renal transplantasyon grubunda Δ MPV ile Δ D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptandı ($r=-0,422$ $p<0.05$) ve Δ Vitamin D ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı ($r =0,438$ $p<0,05$). Sağlıklı kontrol grubunun korelasyon analizlerinde Δ D vitamin ile Δ trombosit sayısı arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki saptandı ($r:-0.493$, $p<0.05$). Ayrıca korelasyon analizlerinde diyaliz grubunda Δ Vitamin D ile Δ MPV arasında anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$ $p<0,05$). Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar genel olarak literatür ile uyumlu olmakla birlikte Vitamin D ile PDW arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda vitamin D düzeyleri ve MPV ile ilişkinin olmaması, ek faktörlerden dolayı olabilir. Ayrıca çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı, hasta sayısı yeterli olmaması MPV ile Vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememesinin bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Choncholl ve Scragg'a göre D vitamin eksikliği üremik hastalarda hastalığın derecesine bağlıdır (80). Lucas ve ark 17 kompanse böbrek yetmezliği hastasında serum vitamin D konsantrasyonunda hafif bir azalma saptamıştır (80). Aynı şekilde Pitts ve ark ile Portale ve ark GFR'si 40-90 arasında olan hastalarda buna benzer sonuçlar almışlardır (81).

Çalışmamızda D vitamin replasmanı öncesinde gruplar arasında karşılaştırılmada D vitamin düzeyinde anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p<0.05$).

Bu fark sağlıklı-evre 3-4 KBH ve sağlıklı-diyaliz grubu arasında idi. Serum vitamin D düzeyleri en düşük olan grup ise diyaliz yapılan grup idi (10 ± 4). Replasman sonrası gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmasa da her bir grup kendi içinde vitamin D replasmanı öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$).

Bir çok çalışmada hiperfosfatemi, hiperparatiroidizm , eşlik eden vasküler ve doku kalsifikasyonun artması, kardiyovasküler hastalığı arttıran risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (82). Çalışmalar vitamin D'nin KBH populasyonunda olası koruyucu rollerinden bahsetmiştir. Vitamin D eksikliği olan kişilere vitamin D replasmanı yapılırsa aterosklerotik plakların gerileyebileceği çalışmacılar tarafından öne sürülmüştür.

Levin ve ark. serum vitamin D düzeyleri ile koroner kalsifikasyon arasında negatif bir korelasyon tespit etmişlerdir. (83). Bu da vitamin D'nin aterogenezden koruyucu rolünü göstermiştir. Bütün bu çalışmalar vitamin D terapisinin diyaliz hastalarında koruyucu bir etkisinin olduğunu, vitamin D terapisi almayan hastalarla kıyaslandığında göstermiştir.

Tentori ve ark 8000 kişilik hemodiyaliz hasta grubunda kalsitriol, parikalsitol, doxerkalsiferol kullanımı ve hiç vitamin D tedavisi almayan grubu karşılaştırmıştır. Vitamin D tedavisi alan gruplar arasında anlamlı bir farklılık yokken, almayan grup ile alanlar arasında çok anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Vitamin D tedavisi almayan grupta mortalite hızında ciddi artma tespit edilmiş. Bu tedaviyi alan gruplar arasında kalsiyum açısından fark gözlenmemiştir. PTH düzeyi kalsitriol alan grupta diğer tedaviyi alan gruplara göre daha düşük çıkmıştır. (84). Vitamin D'nin PTH üzerinde ve kalsiyum-fosfor düzeylerine olan etkisi önemlidir ve kardiyovasküler hastalıkların kontrolü açısından umut vericidir.

Bizim çalışmamızda fosfor, kalsiyum ve PTH değerleri açısından Vitamin D replasman öncesinde anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). PTH'nın en yüksek olduğu grup diyaliz grubu idi. D vitamini replasmanı sonrasında da gruplar arasındaki karşılaştırılmada anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$). PTH, replasman sonrasında bütün gruplarda azalmıştı ve sonucumuz literatürle benzerdi. Bunun yanında çalışmamızda D vitamin replasmanı öncesinde kalsiyum değerinde anlamlı

istatistiksel fark olsa da D vitamini replasmanı sonrasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Yine bu bulgu da literatür ile uyumlu idi.

Bu güne kadar D vitamininin özellikle kardiyovasküler mortalite üzerinde etkili olmasına dair bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları ise kronik böbrek yetmezliği hastaları arasından yapılmıştır. Biz çalışmamıza dahil edilen hasta profilini çok titizlikle seçerek bir çok koagülasyonu etkileyebilecek faktörlere dikkat ederek, bu faktörlere sahip olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olan ve uyumlu olmayan bazı sonuçlar elde edildi. Gruplar arasında ve grup içi karşılaştırılmalarda MPV ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ancak korelasyon sonuçları incelendiğinde, renal transplantasyon, diyaliz grubunda vitamin D ile MPV arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Trombosit belirteçleri ve KVH arasında önemli ilişki bulunmuştur ve D vitamininin trombosit belirteçleri özellikle MPV üzerinde etkileri de dikkate alındığında D vitamini eksikliği olan hastalarda MPV ile ilişkili tromboza bağlı KVH gelişme riskinde artma olabileceği düşünülmüştür. Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında D vitamini replasmanı ve antiagregan tedavi ile bu gibi durumlarda olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmüştür. Bu bilgilerin daha net ortaya konulabilmesi için yani, D vitamininin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit belirteçleri üzerinde, dolayısı ile tromboza eğilim üzerinde etkilerinin olup olmasını belirlemek için daha uzun sürede toplanan daha çok kriterlerin (inflamasyon, kardiyovasküler mortalite ve.s) dikkate alınıp, daha geniş bir hasta profili ile yürütülen çalışmalara ihtiyacı olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak D vitamini replasmanı ile yapılacak daha uzun süreli ve daha büyük sayıda çalışmalar ile kardiyovasküler hastalıkların önlenilebileceği doğrulanabilir

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında tedavi gören evre 3-4 KBH olan 32 hasta renal transplantasyon yapılmış 24 hasta ve diyalize alınan 25 hasta olmak üzere toplam 81 kişi hasta grubu olarak alındı. Herhangi bir nedenle hastanemizin nefroloji polikliniğine başvuran, bilinen veya tespit edilmiş kronik hastalığı olmayan 40 kişi de kontrol grubu olarak alınarak D vitamininin trombosit belirteçleri üzerine etkisi araştırıldı.

1-25(OH) D3 düşüklüğü sadece kronik renal yetmezlikli hastalarda değil , sağlıklı kişilerde de sık rastlanabilen bir durumdur. Bizim sonuçlarımızda da hem KBH olan hastalarda hem kontrol grubunda 25(OH) D3 düzeyi düşük bulunmuştur.

2-25(OH)D3 replasman öncesinde grupların kendi arasında karşılaştırılmasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,05$).

3-25(OH) D3 düşük olan sağlıklı grup ile diyaliz grubu karşılaştırıldığında trombosit sayısında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p<0,05$).

4-D vitamini replasman öncesi ve sonrası grupların biribiri ile karşılaştırılmasında MPV değeri anlamlı istatistiksel fark göstermedi. Ancak korelasyon analizleri incelendiğinde renal transplantasyon grubunda Δ MPV ile Δ D vitamini arasında anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki, ($r=-0,422$ $p<0,05$) ve Δ Vitamin D ile Δ PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı ($r =0,438$ $p<0,05$). Bununla birlikte korelasyon analizlerinde Diyaliz grubunda Δ Vitamin D ile Δ MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0,422$ $p<0,05$)

5-Sağlıklı kontrol grubunun korelasyon analizlerinde D vitamini ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif ilişki saptandı ($r:-0.493$, $p<0.05$).

6-Gruplar arasında karşılaştırılmada PCT değerinde D vitamin replasmanı öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.05$)

7-Sağlıklı grup ve RT grubu karşılaştırıldığında, PCT değerinde D vitamin replasmanı öncesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. ($p<0.05$)

8- Sağlıklı grup ve diyaliz grubu karşılaştırıldığında D vitamini replasmanı öncesinde PCT değerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak D vitamini replasmanı ile yapılacak daha uzun süreli ve daha büyük sayıda çalışmalar ile kardiyovasküler hastalıkların önlenebileceği doğrulanabilir.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002 (suppl 1)
2. Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018
3. Zachee P, Vermeylen J, Boogaerts MA. Hematologic aspects of end-stage renal failure *Ann Hematol* 1994; 69 (1) 33-40.
4. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-589.
5. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89:552-72.
6. Taskapan H. Et. Al. .Clinical Nephrology,. Severe vitamin deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. Vol.66-No.4/2006(247-255
7. Holick MF (1987) Vitamin D and the kidney. *Kidney Int.* 32(6):912–929. doi:10.1038/ki.1987.295.
8. Ghazali A,Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calsirol? *Kidney Int* 1999; 55:2169.
9. Gomez alonso et al. *Kidney Int* Vol 63, Supp 85, S44-48.
10. Sahin G, Kirli I, Sirmagul B, Colak E, Yalcin AU. Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int Urol and Nephrol* 2009;.
11. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 174: 1287-90.
12. Yan Chun Li. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney International* (2010) 78, 134–139; doi:10.1038/ki.2009.175.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-281.

14. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2):471-478.
15. Tracher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60.
16. Park, Y. C., et al. (2017). "Inverse relationship between vitamin D levels and platelet indices in Korean adults." *Hematology* 22(10): 623-629.
17. Koyama T, Hirosawa S, Anticoagulant effects of synthetic retinoids and activated vitamin D3. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(3):217-26.
18. Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction. *Aug;11(8):CR387-92. Epub 2005 Jul 25.*
19. Bal Z, Bal U, Okyay K, Yilmaz M, Balcioglu S, Turgay O, Hasirci S, Aydinalp A, Yildirim A, Sezer S, Muderrisoglu. Hematological parameters can predict the extent of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2015 Oct;47(10):1719-25.
20. Li YC, Fu SJ, Yu LX, Xiao LL, Luo M, Liang YJ, Feng YL. ROC curve-based evaluation of platelet parameters for predicting delayed renal graft function. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016 Feb;36(2):290-3.
21. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification-Part 4: Definition and classification of stages of chronic kidney disease. Retrieved September 13, 2004, from http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p4_class.Htm.
22. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification-Part 5: Retrieved April 29, 2005.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.

24. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55:24.
25. Jain AK, McLeod I, Huo C, et al. When laboratories report estimated glomerular filtration rates in addition to serum creatinines, nephrology consults increase. *Kidney Int* 2009; 76:318.
26. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int.* 2006. 2006 Jun;69(11):1945-53.
27. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Greenberg A. ed. *Primer on kidney diseases*. Fourth edition. National Kidney Foundation 2005: 444-554.
28. Türkiye’ de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon kayıtları 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği yayınları .
29. Stephen J.McPHEE, Maxine A.Papadakis: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2018;933.
30. Stephen J.McPHEE, Maxine A.Papadakis: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2018;933-935.
31. Tsai KS, Wahner HW, Offord KP, et al. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40:241.
32. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752.
33. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92.
34. Nesby-O’Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92.

35. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(8):1004-13.
36. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;60(1):139-56 . Epub 2012 May 5. Review.
37. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, Jorgetti V, Ketteler M, Langman CB, Levin A, MacLeod AM, McCann L, McCullough PA, Ott SM, Wang AY, Weisinger JR, Wheeler DC, Persson R, Earley A, Moorthi R, Uhlig K. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: 1-130.
38. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005;111(13):1666–1671 .
39. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004;215(1-2):31–38.
40. Giovanni Targher, M.D. , Isabella Pichiri, M.D. , Giuseppe Lippi, M.D. Vitamin D, Thrombosis, and Hemostasis: More than Skin Deep Seminars in *Thrombosis & Hemostasis* 2012;38:114–124 .
41. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama R, Hirosawa S. Anticoagulant effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood* 1998;92 (1):160–167.
42. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in

monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. 2000 Dec 5;102(23):2867-72 .

43. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res* 2007;44(1):11–18 ,27 .
44. Wang Y, Andrews M, Yang Y, et al. Platelets in thrombosis and hemostasis: old topic with new mechanisms. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12 (2):126–132.
45. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(4):499–511.
46. Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circ Res*. 2013;112(11):1506–1519.
47. Li NL. CD4(+) t cells in atherosclerosis: regulation by platelets. *Thromb Haemost*. 2013;109(6):980–990.
48. E, Ferrer M, Ranzani OT, et al. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;143(3):767–775.
49. Kern WF, PDQ Hematoloji Türkçe Çevirisi İstanbul Medikal Yayıncılık 2005;385-386.
50. Kaw D, Malhotra D *Semin Dial*. 2006 Jul-Aug; 19(4):317-22.
51. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci* 1994; 15: 12-15.
52. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombocyte volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer, *Thrombosis*, 11, 379-387, 2000.
53. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-135.
54. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis. 1982 Aug 7;285(6339):397-400.

55. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes. Evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001; 85: 989-994.
56. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411.
57. Ju HY1, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, Choi SJ, Hwang SD. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? 2015;26(2):143-7. doi: 10.3109/09537104.2014.890179. Epub 2014 Mar 28. r
58. Verdoia, Monica et al. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study. *Thrombosis Research*, Volume 141, 139 - 144.
59. Kaw D, Mahotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 317-322.
60. Tanaka H, Tatsumi N, Ito S, Ikeuchi H, Ohno Y, Kishimoto T, Maekawa M. A new approach to evaluate platelet function in hemodialysis patients-saponin susceptibility of the platelet. *Inter J Artif Organs* 1989; 12: 519-523.
61. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1991; 65: 11-14.
62. Özdemir O, Sayinalp NM, Haznedaroğlu İ, Arık N, Özcebe Oİ, Dündar S. Mean Platelet volume, platelet count and platelet dimensional width during hemodialysis. *Cumhuriyet Medical Journal* December 2017, Volume: 39, Number: 4 683-691
63. Hale S, Esra B, Umut SB, Kaan SG, Gökhan M, et al. (2011) Mean Platelet Volume as a Potential Predictor of Renovascular Thrombosis After Renal Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation* 11: 27-31.

64. Akalin N, Koroglu M, Sezikli S, Senturk S, Asik M (2015) Mean Platelet Volume Measurements Affecting Evaluation of Parameters in Dialysis Patients. Akalin et al., *Kidney Disord Clin Pract* 2015.
65. Peng, F., et al. (2017). "Platelet index levels and cardiovascular mortality in incident peritoneal dialysis patients: a cohort study." *Platelets* 28(6): 576-584.
66. Bilen Y1, Cankaya E, Keles M, Gulcan E, Uyanik A, Turkeli M, Albayrak B, Yildirim R. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients? 2014 Feb;36(1):69-72. doi: 10.3109/0886022X.2013.832310. Epub 2013 Sep 13.
67. Fu S, Liang Y, Yu L, Luo M, Wang Y, et al. (2015) The correlation between platelet parameters an acute rejection after renal transplantation *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 35: 413-416.
68. Y.Bilen E. Çankaya M. Keleş A. Uyanık B. Aydınli N. Bilen High-Grade Inflammation in Renal Failure Patients, According to Mean Platelet Volume, Improves at the End of Two Years After Transplantation *Transplantation Proceedings*,. volume 47 issue 5 June 2015, Pages 1373-1376.
69. Sorenson M and Grant WB. Does vitamin D deficiency contribute to erectile dysfunction? *Dermatoendocrinol* 2012;4:128-36.
70. Cüre, Medine & Cüre, Erkan & Yüce, Süleyman & Yazici, Tarkan & Karakoyun, Inanc & Efe, Hasan. (2014). Mean Platelet Volume and Vitamin D Level. *Annals of laboratory medicine*. 34. 98-103.
71. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1773. Published 2018 Aug 17.
72. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:77–82.
73. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ *Am J Nephrol* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. 2004 Sep-Oct; 24(5):503-10

74. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C: Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75 (1): 88-95.
75. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 205-213
76. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404.
77. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR: Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62: 487-494
78. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411
79. Keziban Aslı Bala¹, Murat Doğan¹, Sultan Kaba¹, Mesut Garipardıç², Oktay Aslan³, Şekibe Zehra Doğan³, Lokman Üstyol³, Selami Kocaman¹ Ortalama Trombosit Hacmi ve D Vitamini Eksikliği *J Pediatr Res* 2016;3(2):86-90 DOI: 10.4274/jpr.20591
80. Choncholl M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71:134-139
81. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism *Kidney International*, Vol. 52 (1997), pp. 3-9
82. Blacher J., Guerin AP, Panner B et al: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942, 2001
83. Levin A., Chun Li Y: Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 68.1973-1981, 2005

84. Tentori F, Stidley C, Brown R et al: Survival does not differ among incident hemodialysis patients treated with the different vitamin D analogs, in vol (F-PO940), American Society of Nephrology Meeting, 2003

