

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİNİN
TROMBOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ayşe KUŞCU TAMBOVA

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2015**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA D VİTAMİNİNİN
TROMBOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşe KUŞCU TAMBOVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Garip ŞAHİN

ESKİŞEHİR

2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ayşe KUŞCU TAMBOVA'ya ait "Kronik böbrek hastalığında D vitamininin trombosit fonksiyonlarına etkisi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. /

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Garip ŞAHİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Olga Meltem AKAY

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Gürsel YILDIZ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....

Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e, katkılarından dolayı Prof. Dr. Olga Meltem AKAY'a, Doç. Dr. Gürsel YILDIZ'a, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Cengiz BAL'a, p-selektin düzeylerini çalışan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.İ.Özkan ALATAŞ ve Araş. Gör. Dr. Ağgöl CANİK'e, teşekkür ederim.

ÖZET

Tambova,A. Kronik böbrek hastalığında D vitamininin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2015. Kronik böbrek hastalığında 25(OH)D3 düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Üremi nedeni ile trombosit fonksiyonlarında bozulmaya sık rastlanır, ancak mekanizması net değildir. D vitamininin pleotropik etkileri vardır. Bunlardan çok az bilinenlerinden birisi de koagülasyon sistemi üzerine olan etkileridir. Bizim çalışmamızda evre 3-4 ve 5D KBH olanlarda 25(OH)D3'ün trombosit fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirildi. Evre 3-4 KBH olan 47 hasta, evre 5D KBH olan 35 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak 36 kişi çalışmaya alındı. Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için trombosit agregasyon ve aktivasyon (p-selektin) testleri çalışıldı. Gruplar D vitamini düşük ve normal olarak sınıflandırıldı. Vitamin D düzeyi <20 ng/ml olanlar düşük olarak kabul edildi. Vitamin D düzeyi düşük hasta ve kontrol grubuna 8 hafta boyunca haftada 1 kez 50.000 IU oral vitamin D verildi. 25(OH) D3 düzeyi düşük olan gruplar replasman öncesi ve sonrası karşılaştırıldığı zaman tüm gruplarda kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonunda düşme gözlenirken sadece evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). s-P selektin değerleri açısından D vitamini replasmanı öncesine göre replasman sonrasında her üç grupta da düşme olmasına rağmen sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir (p<0,05). Sonuç olarak kronik böbrek hastalarında 25(OH)D3 düzeylerinin daha düşük olduğu, D vitamini eksikliğinin trombosit agregasyon ve aktivasyonunu artırarak tromboza eğilim yaratabileceği, replasmanı ile bu parametrelerin düzeldiği gösterildi. D vitamini replasmanı ile trombotik hadiseler (inflamasyon ve endotel hasarı) bağlı gelişen kardiyovasküler mortalitenin azaltılmasında yararlı olabileceği düşünüldü Ancak bunu destekleyen daha uzun süreli ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: 25(OH)D3(Kolekalsiferol), Kronik Böbrek Hastalığı, trombosit agregasyon, sP-selektin

ABSTRACT

Tambova,A. The effects of 25(OH)D3 on platelet functions in chronic kidney disease patients. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir,2015.

It's known that 25 (OH) D3 serum level is low in chronic kidney disease. Uremia are common causes of deterioration in platelet function, but the mechanism is unclear. There are pleiotropic effects of vitamin D. In one of the little-known of these effects are the effects on the coagulation system. In our study, 25 (OH) vitamin D effect on platelet function were assessed in patients with stage 3-4 and 5D chronic kidney disease. 47 patients with stage 3-4 CKD, 35 patients with stage 5D CKD and a healthy control group of 36 people were included in the study. Platelet aggregation and activation (p-selectin) tests were performed to assess platelet function. Groups are classified as normal and low vitamin D levels. Having a level of 20 ng/mL or lower of vitamin D is considered low. Patients with low levels of vitamin D and control groups were given an oral dose of 50.000 IU of vitamin D once per week for 8 weeks. When 25 (OH) D3 levels low groups were compared before and after replacement therapy, was observed that decrease in collagen – induced platelet aggregation in all groups and only stages 3-4 CKD and CKD stage 5D groups were statistically significant ($p<0,05$). Although there is a decrease in s-p selectin values in all three groups after replacement therapy, statistical significance was observed only in the control group ($p<0,05$) As a result of chronic kidney disease, 25 (OH) D3 levels are lower, vitamin D deficiency can predispose to thrombosis by increasing platelet aggregation and activation, has been shown to improve these parameters with vitamin D replacement. We think that vitamin D supplementation might be useful to reduce cardiovascular mortality related thrombotic events (inflammation and endothelial damage), but nevertheless we need longer and larger studies to support it.

Key Words: Vitamin D, chronic kidney disease, platelet aggregation and p-selectin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1 Kronik böbrek yetmezliği tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4.Kronik böbrek yetmezlikli hastada semptom ve bulgular	8
2.1.5. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda labaratuvar değerleri	10
2.1.6. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi seçenekleri	10
2.1.7. Renal osteodistrofi	11
2.2. D metabolizması	12
2.2.1. D vitamininin etki mekanizması	14
2.2.2. D vitamini düzeyleri	16
2.2.3.D vitamini eksikliğinin nedenleri	16
2.2.4. Kronik böbrek yetmezliği ve D vitamini	17

2.2.5. D vitamininin fonksiyonları	18
2.3. Hemostaz	22
2.3.1. Primer hemostaz	23
2.3.2. Sekonder hemostaz	24
2.4. Trombositler	25
2.4.1. Ortalama trombosit hacmi	26
2.4.2. Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	27
2.4.3 .p-Selektin	28
2.5. Üremi ve trombosit fonksiyonları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Etik kurul ve proje destek onayı bilgileri	30
3.2. Hasta seçimi ve hasta grubu materyalleri	30
3.3. İstatistiksel analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	Asetilsalisilikasit
AST	Aspartat aminotransferaz
BK	Beyaz küre
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
Cl	Klor
Cm	Santimetre
Cr	Kreatinin
CRP	C-reaktif protein
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabetes mellitus
DVBP	D vitamini bağlayıcı protein
EIA	Enzim immünassay
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferez
Gp	Glikoprotein
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
Hg	Hemoglobin
HPLC	Yüksek performanslı likit kromatografi
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin 6
INR	İnternational normalize ratio
i.PTH	İntakt parathormon
K	Potasyum
KBH	Kronik böbrek hastalığı

KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kg	Kilogram
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MDRD	Modification of diet in renal disease
Mg/dl	Miligram/desilitre
MPV	Ortalama trombosit volümü
Na	Sodyum
Ng/ml	nanogram/mililitre
PD	Periton diyalizi
Pg/ml	Pikogram/mililitre
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PLT	Trombosit sayısı
PPP	Trombositten fakir plazma
PRP	Trombositten zengin plazma
PSGL-1	P-selektin glikoprotein ligand 1
PT	Protrombin zamanı
ROD	Renal osteodistrofi
RPM	Dakikadaki devir sayısı
RRT	Renal replasman tedavisi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SEDİM	Sedimentasyon
SKB	Sistolik kan basıncı
sP- selektin	soluble P Selektin
TA	Trombosit agregasyonu
TG	Trigliserit
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
tPA	Doku plazminojen aktivatör

TRAP	Trombin reseptör ilişkili peptit
TURDEP	Türkiye Diyabet Prevelans Çalışmaları
TXA2	Tromboksan A2
T.Kol	Total kolesterol
UVB	Ultraviyole B
VA	Vücut ağırlığı
VDR	Vitamin D reseptörü
VKI	Vücut kitle indeksi
vWF	von Willebrand faktör
25(OH)D3	25-hidroksi kolekalsiferol
1,25(OH)D3	Kalsitriol

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Vitamin D2 ve D3'ün moleküler yapısı.....	12
2.2. Vitamin D metabolizması	13
2.3. D vitamini eksikliği ile ilişkili hastalıklar.....	19
2.4. D vitamininin potansiyel kardiyoprotektif etkileri.....	22
2.5. Hemostaz mekanizmalarının şematik gösterimi.....	24
2.6. Pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu ve fibrin oluşumunun şeması	25
4.1.D vitamini düşük grupların kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu açısından 25(OH) vit D tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	43
4.2.D vitamini düşük grupların ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu açısından 25(OH) vit D tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	43
4.3.D vitamini düşük grupların s-P selektin açısından 25(OH) vit D tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	45

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Böbrek hasarı göstergeleri	4
2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri.....	5
2.3. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda semptom ve bulgular	8-9
2.4. Vitamin D görevleri ve eksikliği.....	20
4.1.Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi normal bulunan grubun demografik özellikleri.....	34
4.2.Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi düşük bulunan grubun demografik özellikleri.....	35
4.3. Çalışmaya alınan grupların hematolojik tetkik sonuçları.....	37
4.4. Çalışmaya alınan grupların trombosit fonksiyon test sonuçları.....	38
4.5. Çalışmaya alınan grupların biyokimyasal değerleri ve D vit değerleri.....	40
4.6.25(OH) D3 düşük gruplarda D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası hematolojik tetkik sonuçlarının karşılaştırılması.....	44
4.7.25(OH) D3 düşük gruplarda D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası trombosit fonksiyonlarının karşılaştırılması.....	45
4.8. 25(OH) D3 düşük gruplarda D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası biyokimyasal tetkik sonuçlarının karşılaştırılması.....	46

1.GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli hastalıklara bağlı gelişen kronik, progresif ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir durumdur.

KBH, en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73m^2 nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), GFR'ye göre evrelendirilir.

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

*Evre II, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFR'nin bulunması ($60-89 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) durumudur.

*Evre III'de GFR'de orta derecede azalma ($59-30 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$),

*Evre IV'de ciddi GFR azalması ($29-15 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$),

*Evre V'de GFR'nin $15 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına indiği renal replasman tedavisinin (RRT) gerekli olduğu evredir (1).

Genç insanlarda normal GFR değeri $120-130 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'dir ve 30 yaşından sonra yaşlanmayla birlikte yılda $0.75-1.0 \text{ ml/dk}$ kadar azalma gösterir.

Kronik böbrek hastalığı, eritrosit ve trombosit yapımları, trombosit fonksiyonları, koagülasyon ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarının etkilendiği pek çok hematolojik anormallikle ilişkili bulunmuştur (2). Aneminin yanı sıra azalmış trombosit kümelenmesi ve uzamış kanama zamanı ile kendini gösteren kanama problemleri, lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivitelerinde bozukluklar, hipogamaglobulinemi ve hücre içi bağışıklık olaylarında bozukluklar bildirilmektedir (3-4).

Plazma 25- hidroksi vitamin D3 ($25(\text{OH})\text{D}_3$) düzeyi, vitamin D metabolizmasını değerlendirmede önemli bir göstergedir (5). Kronik böbrek yetmezlik (KBY)'li diyalize giren hastaların $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeylerinin normal popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, KBH'lı olan hastalarda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri 15 ng/mL (37 nmol/L) den daha düşük saptanmıştır

ve bu düşük vitamin D değerlerine yüksek seviyede sekonder hiperparatiroidizm eşlik etmektedir (6).

KBH'lı hastalarda 25(OH)D3 düzeylerinin düşük olmasının sebepleri;

- 1) KBH'lı hastalarda diyet nedeni ile vitamin D'nin besinler ile alımının azalması (süt, balık, kaymak, tereyağı vs.)
- 2) Vitamin D3'ün endojen sentezinin, 60 yaş üstü bireylerde derideki melaninin artması sonucu, güneş ışığı ile temasın azalmasına bağlı azalması
- 3) Üriner yoldan 25(OH)D3 ve vitamin D bağlayıcı protein kaybının yüksek olması
- 4) Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasıdır.

Vücutta vitamin D eksikliği klinikte önemlidir. Kırık, osteoporoz vb. birçok komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle vitamin D eksikliğinin tespiti ve tedavisinin düzenlenmesi gelişebilecek komplikasyonları önleyecektir.

Aktive T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar vitamin D reseptörlerine (VDR) sahiptir. Aktif D vitaminin VDR aracılığıyla aktif immünomodülatör rol oynadığı saptanmıştır (7). 25(OH)D3 gerçekte bir vitamin gibi değil bir hormon gibi davranır; endokrin, parakrin ve intrakrin mekanizmalarla biyolojik fonksiyonunu yürütmektedir (8).

Biz bu çalışmada 2013-2014 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında takip edilen ve tedavi görmekte olan evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH olan hastalarda hemogram (özellikle mean platelet volum (MPV)), biyokimyasal parametreler, intakt Parathormon (iPTH), 25(OH)D3 düzeyi, 1,25(OH)D3 düzeyi, hemostaz parametreleri (PT, aPTT, INR, fibrinojen, D-dimer) sP- selektin düzeyi, trombosit agregasyon testi çalışılarak 25-hidroksi kolekalsiferol eksikliğinin ve 25(OH)D3 tedavisinin trombosit fonksiyonları üzerine etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Görülme sıklığı giderek artmaktadır.

Amerikan Ulusal Böbrek Komitesi; KBH'yı altta yatan nedene bakılmaksızın, 3 ay ya da daha uzun süredir böbrek hasarının varlığı veya böbrek fonksiyonlarının azalması olarak tanımlamaktadır (9). Böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun veya olmasın patolojik (böbrek biyopsisi), laboratuvar (kan/idrar analizleri) veya görüntüleme bulgularını içerecek şekilde böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerini içerir (Tablo 1). Azalmış böbrek fonksiyonu ise, böbrek hasarı bulguları olsun veya olmasın GFR'nin 60 ml/dk/1,73m²'nin altına inmesi şeklinde tanımlanmaktadır (10).

Tablo 2.1. Böbrek hasarı göstergeleri

KAN	İDRAR	GÖRÜNTÜLEME
<ul style="list-style-type: none"> • Serum kreatinin artışı • Kan üre nitrojeni artışı • Hipoalbüminemi • Hiperirüssemi • Hipo/Hipernatremi • Hipo/Hiperkalemi • Hipo/Hiperfosfatemi • Metabolik asidoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroalbüminuri • Proteinuri • Hematuri • Eritrosit silendirleri • Piyuri • Lökosit silendirleri • Tubul hücreleri • Granüler silendirler • Lipid 	<ul style="list-style-type: none"> • Artmış ekojenite • Küçük“hiperekoik” böbrekler • Tek böbreğin yokluğu • Böbrekte skar • Büyük böbrekler • Böbrek boyutlarında farklılık • Hidronefroz • Üriner obstrüksiyon • Renal arter stenozu • Nefrokalsinozis • Üriner kalkül/taş hastalığı • Kistik böbrek hastalığı • Meduller sünger böbrek

Böbrek hasarının veya fonksiyon kaybının derecesine göre KBH evreleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir (11).

Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

Evre	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Tanımlama	Tedavi Yaklaşımı
1	≥90	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	Primer/eşlik eden durumların tedavisi; Hasarı yavaşlatma; Kardiyovasküler riskleri azaltma
2	60-89	GFR’de hafif derecede azalma ile birlikte böbrek hasarı	KBH’nın ilerleme hızının değerlendirilmesi
3	30-59	GFR’de orta derecede azalma	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi
4	15-29	GFR’de ciddi azalma	Renal replasman tedavisine hazırlık
5	<15 (veya diyaliz)	Son dönem böbrek yetmezliği	Renal replasman tedavisi

Evre 1 ve 2’de hastalar genellikle 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 sürdürülür. Evre 3’te BUN ve kreatinin seviyesi artmıştır. Bu evrede hastalar genellikle asemptomatiktir. Evre 4’te GFR 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 (12). Evre 5D diyaliz tedavisi alan (hemodiyaliz/periton diyalizi) hasta grubunu tanımlar.

2.1.2 Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH) önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar da KBH olan hastaların sayısının arttığı ortaya konmuştur. Amerika'da yaklaşık 8 milyon kişi evre 3 veya evre 4 KBH olmak üzere 20 milyona yakın insanda KBH olduğu tespit edilmiştir (13).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda evre 5D KBH insidansında ve prevalansında artış gözlenmiştir. 2013 yılı sonu itibariyle 66711 hastanın renal replasman tedavisi aldığı ortaya konmuştur.

Son dönem böbrek hastalığı prevalansı milyon nüfus başına 870, insidans ise 138 olarak belirtilmiştir. Son 2 yılda insidansında bir azalma olduğu dikkati çekmiştir. Veri toplama yöntemleri arasındaki değişimin bunda rolü olduğu düşünülmektedir.

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 (TND), diyaliz ve transplantasyon 2013 kayıtlarına göre hemodiyalize 2013 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 8600 olarak tespit edilmiştir. 2013 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlanıp kronik HD programına alınan hastalarda en önde gelen etyolojik faktörün diyabetes mellitus (DM) (%36,45) (Tip I DM %4,74, Tip II DM %31,71) olduğu görülmüştür. Sonrasında sırasıyla Hipertansiyon (HT) (%28,5), glomerülonefrit (%6,5), polikistik böbrek hastalığı (PKBH) (%2,6), amiloidoz (%1,55), tübülointerstisyel nefrit (%1,16), renal vasküler hastalık (%1,07) ve diğer nedenler izlenmektedir. Hastaların %13,5' inde primer hastalık tespit edilememiştir. Son yıllarda diyabet ve hipertansiyon sıklıklarının

artması da dikkat çekici bir noktadır. Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder HT olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır (14).

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Sebepleri (15)

1. Primer glomerüler hastalıklar

- ✓ Fokal ve segmental glomeruloskleroz
- ✓ Membranoproliferatif glomerülonefritler
- ✓ Ig A nefropatisi
- ✓ Membranöz nefropat
- ✓ Minimal değişiklik hastalığı

2. Sekonder glomerüler hastalıklar

- ✓ Diyabetik nefropati
- ✓ Amiloidozis
- ✓ Post-infektif glomerulonefrit
- ✓ HIV' e bağlı nefropati
- ✓ Kollajen-vasküler hastalıklar
- ✓ Orak hücre nefropatisi

3. Tübulointerstisyel nefritler

- ✓ İlaç hipersensitivitesi
- ✓ Ağır metaller
- ✓ Analjezik nefropatisi
- ✓ Reflü ve/veya kronik pyelonefrit
- ✓ İdiopatik

4. Herediter hastalıklar

- ✓ Polikistik böbrek hastalığı
- ✓ Medüller kistik hastalık
- ✓ Alport sendromu

5. Obstrüktif nefropatiler

- ✓ Prostatik hastalık
- ✓ Nefrolithiazis
- ✓ Retroperitoneal fibrozis / tümör
- ✓ Konjenital bozukluklar

6. Vasküler hastalıklar

- ✓ Hipertansif nefroskleroz
- ✓ Renal arter stenozu

2.1.4 Kronik Böbrek Yetmelikli Hastalarda Semptom ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığının semptomları yavaş gelişir ve nonspesifiktir. Hastaların çoğunun ileri evrelere kadar herhangi bir şikayeti yoktur.

Kronik böbrek hastalığı ve bunu izleyen kronik böbrek yetersizliği sürecinde hemen hemen tüm organ ve sistemleri ilgilendiren semptom ve bulgular / laboratuvar anormallikleri ortaya çıkar.

Tablo 2.3 Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Semptom ve Bulgular

Sistem	Bulgular
Deri	Damar cidarına kalsiyum fosfat çökmesi sonucunda oluşan iskemik ülserler (kalsifilaksis), hiperpigmentasyon, kaşıntı izleri
Solunum sistemi	Kussmaul solunumu, aşırı sıvı birikimi sonrasında akciğer ödemi (üremik akciğer), plevral effüzyon, spesifik ve nonspesifik infeksiyonlar
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, kardiyomiyopati, kalp yetersizliği, iskemik kalp hast., sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, üremik perikardit
Gastroenterohepatik sistem	Stomatit, bulantı, kusma, inatçı hıçkırık, mukozal ülserasyonlar, peptik ulkus, pankreatit, değişik etyolojili hepatitler

Tablo 2.3(devamı) Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Semptom ve Bulgular

Metabolik bulgular	Oral glukoz tolerans testinde diyabetik eğri, diyabetiklerde hipoglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperürisemi
Hemopoetik sistem	Anemi, immünosupresyon, kanama diyatezi
Endokrin sistem	Sekonder hiperparatiroidi, impotans, sterilite, frijidite, hiperprolaktinemi, adet düzensizlikleri, tiroid fonksiyon bozuklukları
Lokomotor sistem	Renal osteodistrofi, adinamik kemik hast., osteomalasi, spontan tendon rüptürü, patolojik fraktür, β 2-mikroglobulin amiloidozu, karpal tünel sendromu, kristal artropatileri, miyopatiler
Sıvı-elektrolit dengesi	Hipervolemi, hipovolemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipernatremi, hiponatremi, metastatik kalsifikasyonlar, tetani, hipermagnezemi
Asit-baz dengesi	Artmış anyon açıklı ve normal anyon açıklı metabolik asidozlar
Nöromüsküler sistem	Otonom nöropati, istemsiz hareketler, konvülziyonlar, huzursuz bacak sendromu, diyaliz dengesizlik sendromu, diyaliz demansı
Psikiyatrik bulgular	Konsantrasyon bozukluğu, çevreyle uyumsuzluk, tedaviye uyumsuzluk, anksiyete, ajitasyon, depresyon, intihar eğilimi

2.1.5 Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Laboratuvar Değerleri

Böbrek fonksiyonunun derecesini belirlemek için en iyi yöntem GFR ölçümüdür. GFR, serum kreatin değerinin kullanıldığı ve aynı zamanda yaş, cinsiyet, ırk, ve vücut ölçüsünü de içeren denklem ile hesaplanabilir.

İki hesaplama yöntemi vardır.

- *Cockcroft Gault denklemi* ;

$$\text{Kreatin klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık} \times (\text{kadın ise } 0.85)}{72 \times \text{serum kreatin}}$$

-*MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) çalışması denklemi*;

$$\text{GFR (ml/dk/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{serum kreatin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (\text{kadınsa } 0.742)$$

Ölçülmesi gereken kan değerleri serum kreatinin ve üre konsantrasyonu, elektrolit ve mineral konsantrasyonları (sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, kalsiyum, fosfor) ve ürik asittir. Albüminüri derecesi de ölçülmelidir (13).

2.1.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların (SDBY) tedavisinde ön plana çıkan iki parametre bulunmaktadır. Bunlardan ilki hastaların yaşam sürelerini uzatmak, ikincisi hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktır (16).

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz (HD), periton diyalizi ya da renal transplantasyondur. Hemodiyaliz (%78,9) en sık kullanılan tedavi yöntemi olup ,bunu transplantasyon (%14,2) ve periton diyalizi (%6,8) takip etmektedir (14).

Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı- solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir.

Difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi, ultrafiltrasyon ise

hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir.

Periton diyalizi periton yaprakları arasına koyulan kalıcı periton katateri aracılığı ile değişik sıklıklarda verilen periton diyaliz solüsyonunun kan ile madde alışverişini sağlaması esasına dayanır. En önemli komplikasyonu peritonittir.

Böbrek nakli, her iki yöntemine göre hem maliyet hem de uzun dönem sağ kalım açısından avantajlıdır. Renal replasman tedavileri içinde en fizyolojik olanıdır.

2.1.7 Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofi (ROD) kronik böbrek yetmezliğinin erken döneminde metabolik ve hormonal bozukluklar sonucu ortaya çıkmaktadır. Kemikteki patolojik değişiklikler renal parankimdeki kayıba bağlı olarak kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormonuyla ilişkilidir (17).

Kronik böbrek yetmezliğinde değişen derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir.

ROD tanısında, klinik bulgu ve semptomlar, laboratuvar bulguları (PTH, alkalin fosfataz, kemiğe spesifik alkalin fosfataz, Ca⁺², P), görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi kullanılmaktadır.

ROD böbrek fonksiyon bozukluğu arttıkça şiddetlenir. ROD, yüksek döngülü kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm-sHPT), düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik kemik hastalığı) ve her iki gruptan özellikler gösteren miks tip olmak üzere üç ana grupta incelenebilir (18).

Renal osteodistrofinin tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda belirtilmiştir;

- Serum kalsiyum ve fosfor değerleri normal düzeyde tutulmalıdır.
- Paratiroid hiperplazisi engellenmeli, eğer sekonder hiperplazi geliştirse PTH salgılanması baskılanmalıdır.
- Kalsiyumun iskelet dışı birikimini engellenmesi gerekmektedir.

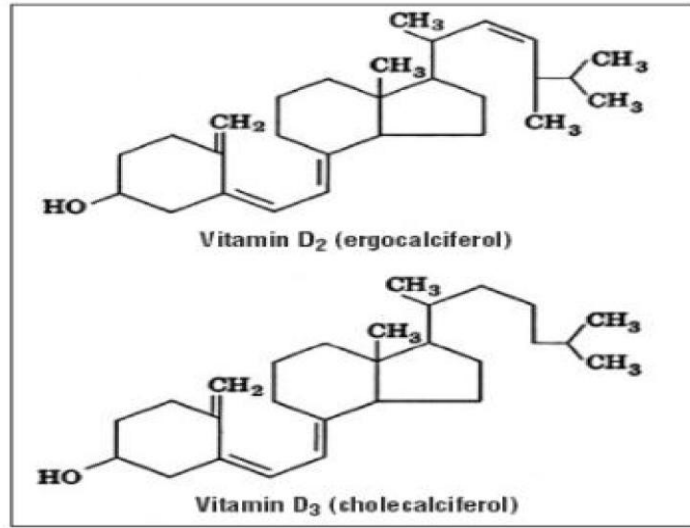
- Kemik hastalığına yol açabilen alüminyum ve demir gibi maddelerin vücutta birikimini engellemek veya geri çevirmek gerekmektedir (19).

2.2 Vitamin D Metabolizması

Vitamin D terimi, ilk defa 1922 yılında Mc Callum tarafından, morina balığı karaciğeri yağından izole edilen antirakitik faktör için kullanılmıştır (20).

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan yağda eriyen hormon özellikli bir vitamindir.

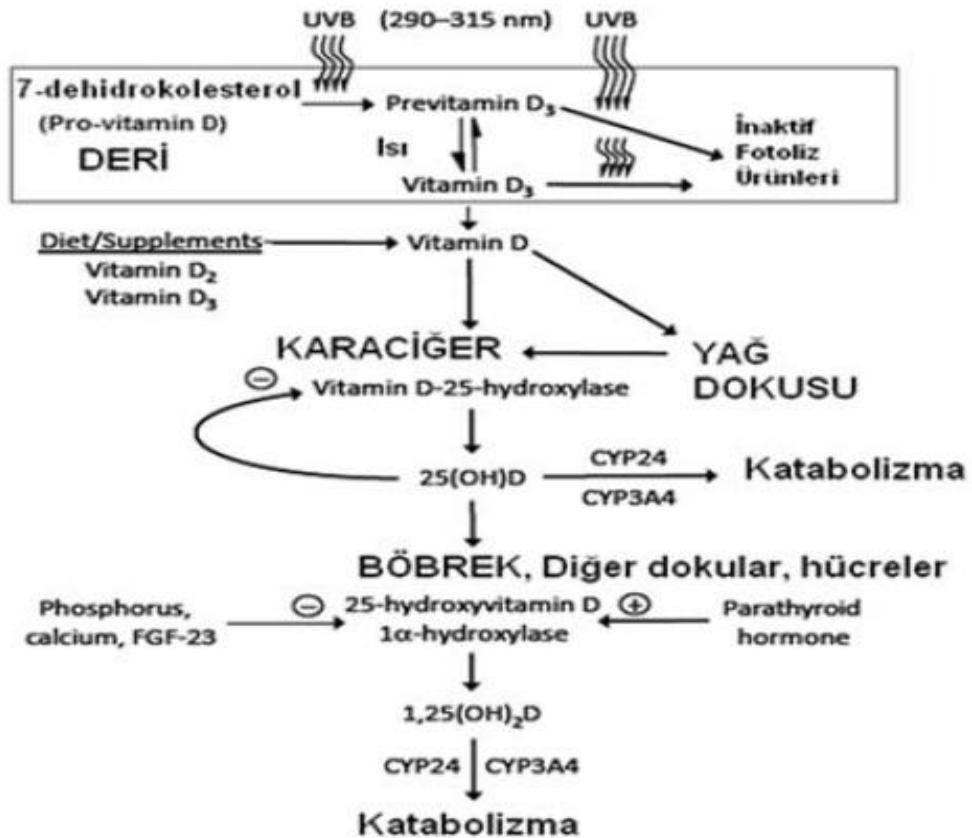
D vitamini dört halka sistemi ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sisteminden oluşmaktadır (21).



Şekil 2.1. Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere başlıca iki kaynağı vardır. D₂ ve D₃ vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğundan ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır. Normal şartlar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılır (Şekil 2). Ultraviyole B (UVB) ışınlarının yer yüzeyine ulaşmasını engelleyen herhangi bir neden veya insan derisine geçişini engelleyen herhangi bir durumda D vitamini eksikliği meydana gelir.

290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (pro-vitamin D3) nonenzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D3 sentez edilir. Derideki pro-vitamin D3'ten vitamin D3'ün sentezi organizmanın ihtiyacına göre düzenlenir. 15 dakika gibi kısa bir sürede pro-vitamin D3'ten previtamin D3 sentezi gerçekleşir ve en yüksek düzeye ulaşır. Previtamin D3'ten vitamin D3'e dönüşümü ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. UV ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruziyet durumunda pre-vitamin D3 biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Öte yandan deride sentezlenen vitamin D'nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir (Şekil 2). Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmadır (22-23)



Şekil 2.2. Vitamin D metabolizması

D vitamininin tüm şekilleri serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır; D vitamininin sadece %1-3'ü serbest formdadır. D vitamininin hedef dokudaki reseptörlerinde etkili olabilmesi için önce karaciğerde sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidroksi D vitamini'ne ve sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25-dihidroksi D vitamini'ne (aktif vitamin D) dönüşümü gereklidir. Kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif formu 1,25(OH)D3 vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir.

Birçok çalışmada 25(OH)D3'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)D3'e dönüşümünün sadece böbreklerde olmadığı bildirilmiştir. 1- alfa 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 bulunabilmektedir. Bu dokularda aktif D vitamininin, daha çok intrakrin veya parakrin olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granümatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktif makrofajlarda aktif D vitamininin üretilmesi sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesine neden olmaktadır (22-24).

2.2.1. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamini'nin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yollarını aktive ederek gerçekleştirilmektedir (non-genomik etki) (25).

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını kat ettikten sonra her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir ligant bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmaklı çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (25).

Vitamin D reseptörü (VDR)'nün bugün 30'dan fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Endotel, düz kas, miyokard, beyin, prostat, meme, kolon hücreleri, immün hücreler vb. bunlar arasındadır (26).

2.2.2 D Vitamini Düzeyleri

D vitamini serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)D3 vitamini ve 25(OH)D3 vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D3 vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gündür ve vücudun D vitamini deposu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH) D3 vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısadır ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)D3 vitaminine göre çok daha düşüktür (27-28).

Kronik böbrek yetmezlikli diyalize giren hastalarda 25(OH) D3 düzeylerinin normal popülasyona göre düşük olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Son zamanlarda “K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in CKD” kılavuzu vitamin D üzerine odaklanmıştır.

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.

25(OH)D3'ün iskelet sağlığı için optimal aralığı konusunda bir görüş birliği olmamasına rağmen 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, Uluslar arası 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. Tüm uzmanlar iskelet sağlığı için 25(OH)D3'ün optimal konsantrasyonunun net olarak belirlenmediğini ancak en az 20 ng/ml olması gerektiğini kabul etmişlerdir.

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 (29).

2.2.3 D vitamini Eksikliğinin Nedenleri (30)

1) Emilim yetersizliği

- a) Yetersiz güneş ışığı (ırk, yaşam şekli, güneş koruyucular, coğrafi konum)
- b) Diyetteki yetersizlik
- c) Emilim bozukluğu (inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, gastrektomi/barsak cerrahisi, pankreatik yetmezlik)

2) 25 hidroksilasyonda bozukluk

- a) Karaciğer hastalıkları (siroz, alkolik karaciğer hastalığı)
- b) İlaçlar (antikönsanlar ve rifampin)

3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk

- a) Hipoparatiroidi
- b) Böbrek yetmezliği

4) Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma

- a) Böbrek yetmezliği
- b) Nefrotik sendrom

2.2.4 Kronik Böbrek Yetmezliği ve D vitamini

Kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum, fosfor, PTH ve D vitamini metabolizmasında bozulma olur. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonu meydana gelir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilmeye çalışılır (31).

GFR düşmeye başladığı andan itibaren renal tübüllerden fosfor atılımı azalır. Kanda fosfor düzeyi artınca serum kalsiyum değeri düşerek kalsiyum ile fosfor arasındaki denge korunmaya çalışılır. PTH böbreklerde Ca^{+2} reabsorbsiyonunu, fosfat atılımını, bikarbonat klirensini, serbest su klirensini, üriner akımı, vitamin D1 α hidroksilaz aktivitesini artırır (32-33).

Yapılan çalışmalarda, KRY'li hastalarda 25(OH) D3 düzeyleri 15 ng/mL (37 nmol/L) den daha düşük saptanmıştır ve bu düşük vitamin D değerlerine yüksek seviyede sekonder hiperparatiroidizm eşlik ettiği görülmüştür (6).

Bunun sebepleri;

- 1) KBH'lı hastalarda diyet nedeni ile vitamin D'nin besinler ile alımının azalması (süt, balık, kaymak, tereyağı vs.)
- 2) Vitamin D3'ün endojen sentezinin, 60 yaş üstü bireylerde derideki melaninin artması sonucu, güneş ışığı ile temasın azalmasına bağlı azalması
- 3) Üriner yoldan 25(OH)D3 ve vitamin D bağlayıcı protein kaybının artmış olması
- 4) Glomeruler filtrasyon hızının (GFH) azalmasıdır.

PTH sitümlasyonundan kaçınmak için de 25(OH)D3 düzeyinin yüksek olması gerektiği bildirilmiştir (34).

Son zamanlarda yapılan birçok deneysel çalışmada vitamin D analoglarının renal hasarlanmada böbrek koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş, bu da böbrek hastalığının ilerlemesinde rol alan mekanizmaları inhibe etmesiyle açıklanmıştır. Bu mekanizmalar içinde renal fibrozisi, inflamasyonu ve proteinürinin gelişimini inhibe etmesi sayılabilir (35).

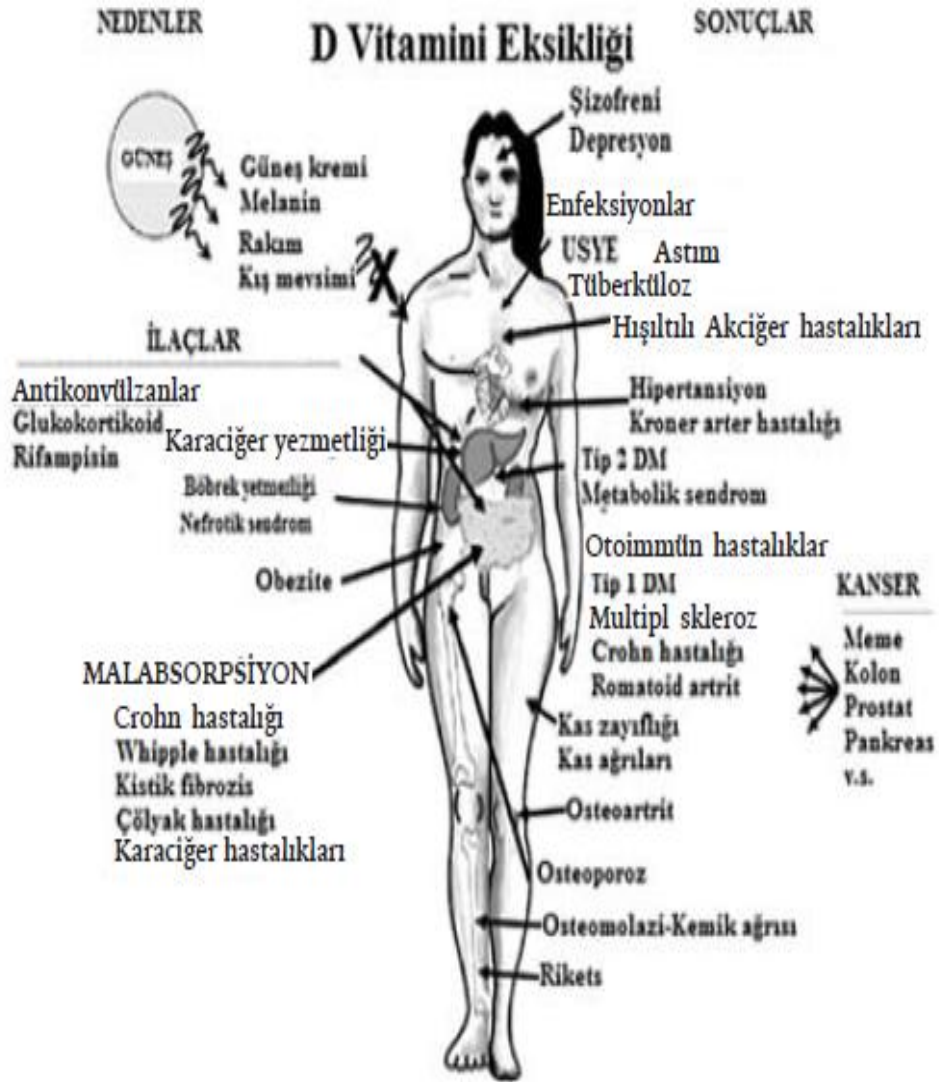
2.2.5. D Vitaminin Fonksiyonları

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte vücudun kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır.

Organizmada 25(OH)D3 vitamin düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmakta, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25(OH)D3 vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir (36).

PTH 1,25(OH)D3 yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırdığı gibi, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar kemikte resorpsiyonu artırır böylece kan kalsiyumunun normal düzeylerde devamını sağlamaya çalışır, fakat bu olayın uzaması osteopeni ve osteoporozu neden olarak kırık riskini artırır. PTH aynı zamanda fosfatüriyi de artırır, düşük veya düşük-normal fosfor düzeyleri ile yeterli (kalsiyum x fosfor) ürünü oluşamayacağı için osteoblastların yaptığı matriks kollajenin mineralizasyonu için yeterli olamaz ve çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi gelişir (26).

Vitamin D'nin, kalsiyum, fosfor ve parathormon metabolizması üzerinde, vücudun büyüme ve gelişmesi üzerinde, hücrelerin farklılaşması, beyin gelişimi, bağışıklık ve savunma sistemleri üzerinde birçok önemli etkileri olduğu; Vitamin D eksikliğinin raşitizm, osteomalasinin yanı sıra multipl skleroz, tip 1 diyabet, prostat kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere bazı kanser türleri ve bağışıklık sistemiyle bağlantılı hastalıklara, enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığı gösterilmiştir (37) (Şekil 2.3-Tablo 2.4) .



Şekil2.3. D vitamin eksikliği ile ilişkili hastalıklar (37)

Tablo 2.4. Vitamin D görevleri ve eksikliği

Fizyolojik Sistem	Biyolojik Yanıt	Vitamin D Eksikliği ve Hastalıklar
Bütün hücreler	Hücre siklusun düzenlenmesi Hücre proliferasyonunun önlenmesi	Kanser, Prostat, Meme, Kolon, Lösemi ve diğerleri
Kalsiyum	Bağırsaktan Ca emilimi, Kemik remodeling	Rikets, osteomalasi, osteoporoz
İmmün Sistem	Makrofaj fonksiyonlarının uyarılması, Dendritik ve T hücre fonksiyonu	Enfeksiyonlarda artma, Otoimmün hast., Tip 1 DM, MS, psöriasis
Pankreas β hüç.	İnsülin salınımı	Bozulmuş glikoz intoleransı, DM
Kalp-kardiyovasküler	Renin anjiyotensin düzenlenmesi, Fibrinoliz, Kalp kas fonk.	Yüksek reninli HT, artmış trombogenezis
Kas	Kas İskelet Sisteminin gelişimi Kas gücünün artırılması	Miyopati, artmış düşme
Beyin	(Henüz araştırma aşamasında)	Sıçanlarda davranış değ.

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.

Ektrarenal 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 anjiotensin sistemini süprese eder.
- Doku gelişimi için gerekli hücre proliferasyonu ve apoptozisi düzenler.
- İnsülin sinyal yoloğunu 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 cavabı modüle eder (39).

Birçok normal ve kanserli hücrede hücre çoğalması farklılaşması ve apoptozis düzenlenmesinde ve aynı zamanda var olan immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkilerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

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

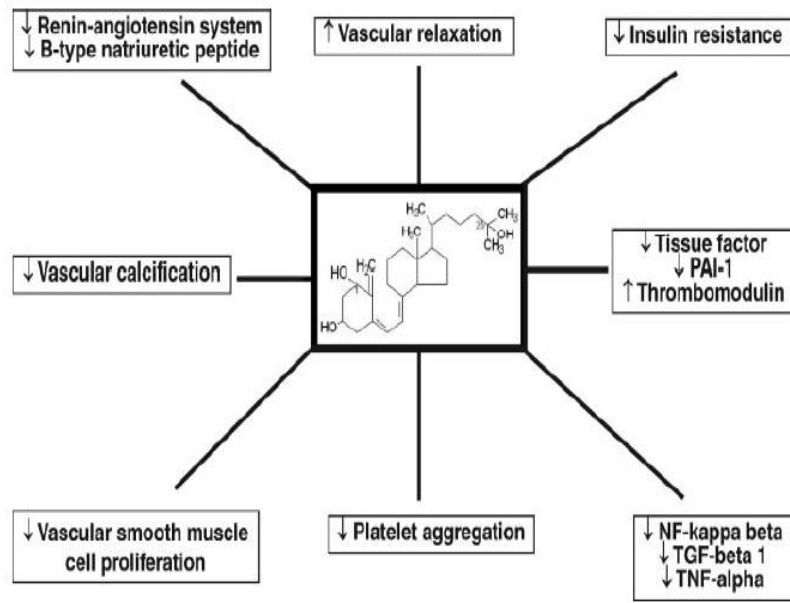


Figure 3 Summary of potential cardioprotective effects of 1α,25-dihydroxyvitamin D₃.

Şekil 2.4. D vitamininin potansiyel kardiyoprotektif etkileri

2.3. Hemostaz

Hemostaz travma ya da cerrahi girişim gibi nedenlerle damar bütünlüğünün bozulduğu durumlarda meydana gelen kanamayı durdurmak için organizmanın geliştirdiği fizyolojik bir sistemdir. Endotelin en önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir (40).

Hemostaz; primer hemostaz, sekonder hemostaz, fibrinolizisi içeren 3 ana komponentten oluşur. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmasına primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısı oluşturmasına sekonder hemostaz adı verilir (41).

2.3.1. Primer Hemostaz

Vasküler endotel ve trombositler primer hemostaz sisteminin başlıca elamanlarıdır.

Primer hemostazın etkili olabilmesi için üç önemli olay gereklidir:

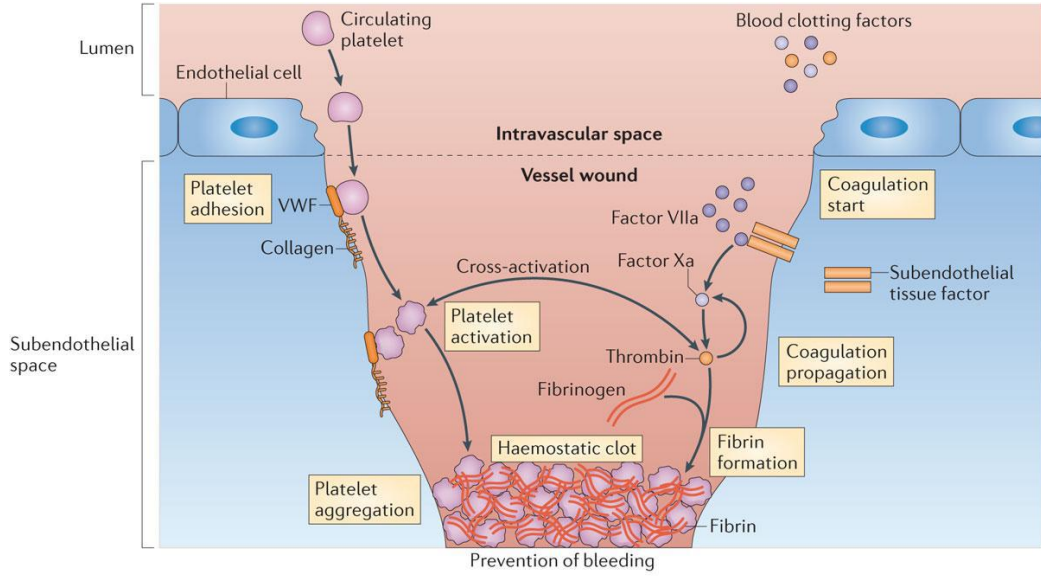
- ✓ trombosit adezyonu,
- ✓ granül salınması,
- ✓ trombosit agregasyonu.

Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri ile yapışır. Bu reseptörler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI olup integrin ailesinin üyesidirler.

Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir ve damar duvarına bağlı halde kalır. vWF bu görevini bir trombosit reseptörü olan Gp Ib/IX ile kollajen lifleri arasında köprü oluşturarak yapar. Adezyonu izleyen saniyeler içinde trombositler şekil değiştirerek küresel hale gelirken uzun ve ince psödopodlar oluşturur. Yapışmış ve aktive olmuş trombosit içindeki granüllerden bazı maddeleri dışa salar.

Alfa granüllerinden salınan fibrinojen ve vWF birden fazla bağlanma yerine sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle çok sayıda trombosit tutunurlar ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Bu sırada en aktif molekül fibrinojen ile vWF“ün bağlanmasını sağlayan GP IIb/IIIa adlı integrindir. Bu ligantların bağlanması ile birbirine komşu olan aktif trombositler arasında köprü şeklinde kurulan bağlar trombosit tıkaçını (trombüs) meydana getirmektedir (42).

Trombosit agregasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflandırılırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği koşullarda bile (örn. Glanzman trombositopenisi) granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar; ancak agregasyonu uyarabilirler. Agregasyon neticesinde sekresyon gerçekleşebilir (43).



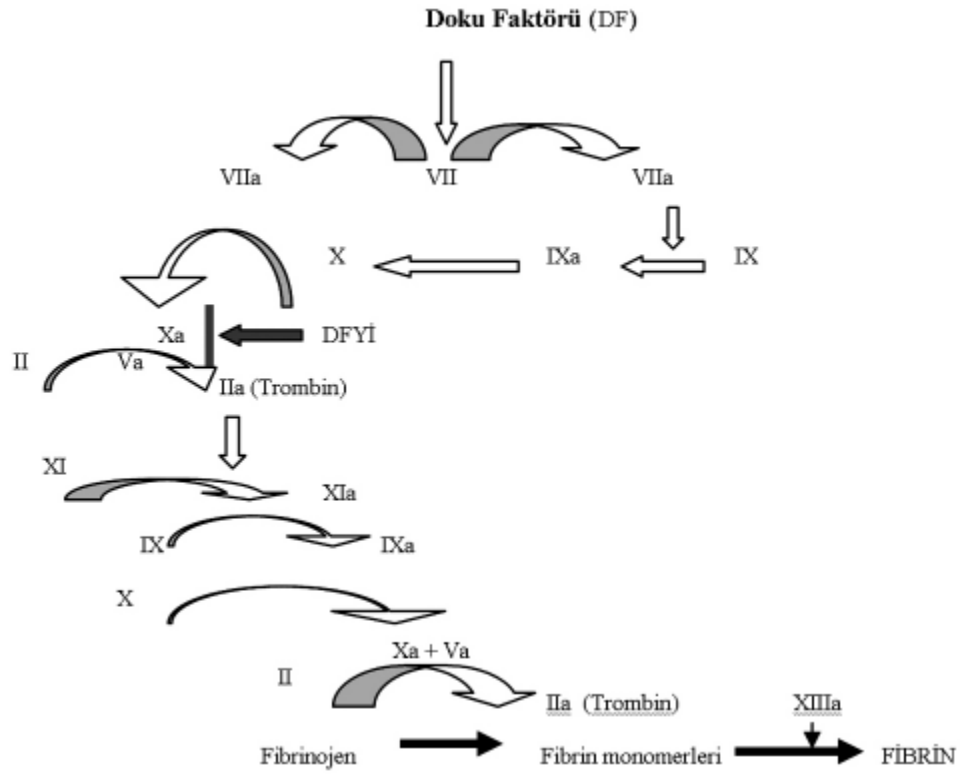
Şekil 2.5. Hemostaz mekanizmalarının şematik gösterimi

2.3.2. Sekonder hemostaz

Koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem, sekonder hemostaz sisteminin başlıca elemanlarıdır.

Primer hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanda plazma pıhtılaşma proteinleri sekonder hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar. Damar yaralanması sonucu ortaya çıkan doku faktörü dolaşımda az miktarda bulunan faktör VIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyon başlamasına sebep olur. Pıhtılaşmanın tamamlanması fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de f.XIII etkisiyle çözünmez hale gelmesidir.

Koagülasyon süreci, doğal koagülasyon inhibitörleri yanı sıra fibrinolitik sistem ile de dengelenir. Fibrinolitik sistemin amacı fibrini parçalamaktır. Bunu da plazmin aracılığı ile yapar.



Şekil 2.6. Pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu ve fibrin oluşumunun şeması.

2.4. Trombositler

Trombositler ~ 2-4 μm çapında çekirdeksiz disk şeklinde, kemik iliğindeki megakaryositlerden kopan sitoplazma parçalarıdır. Trombosit üretimi trombopoetin tarafından düzenlenir. Periferik kanda bulunan trombosit sayısı ~ 150.000 – 350.000 / ml arasında değişmektedir. Periferik kana geçen trombositlerin dolaşımdaki ömrü 8-12 gün kadardır. Sonunda retiküloendotelial sistem tarafından karaciğer ve dalakta yıkılırlar (44).

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagulyasyonda önemli rol oynar. Soluk mavi sitoplazmaları içinde kırmızı – mor renkli granüller (alfa granüller ve dense cisimcikler) bulunur. 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 – PDGF) ve benzeri moleküller içerirler.

Beta tromboglobülin ve trombosit faktör-4 benzer proteinler olup, sadece trombositlerde bulunmaları nedeni ile serumda trombosit belirteci olarak kullanılabilirler.

2-Dense cisimcikler : adenzin difosfat (ADP), adenzin 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 (45).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda trombosit yapımı bozulmamıştır, ancak trombosit fonksiyonunda bozulma söz konusudur. Pıhtılaşma faktörlerinde bir anormallik yoktur, sadece trombosit faktör III zarar görmüştür (46).

2.4.1 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

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 (47).

MPV'nin normal değeri 4,5-8,5 fL olarak saptanmıştır. Genç erişkinlerde ve çocuklarda bu değer daha yüksektir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabit olup, kadınlarda menstrüel sıklusdan etkilenmez (48).

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 (49-50).

2.4.2. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Trombosit Agregasyon Testleri

Agregometreler trombositlerin agregasyon yeteneklerini, çeşitli yöntemlerle (impedans, optik, luminometrik) ölçen cihazlardır. Bu işlem agregasyonun hızı ve derecesinin ölçülüp bir kaydedici ile grafik kağıdına yazdırılması temeline dayanmaktadır. Birçok faktör çalışma sonuçlarını etkiler. Örneğin trombosit sayısı, işlem yapılan sıcaklık, karıştırma hızı ve işlem zamanı (test kan alındıktan sonra 4 saat içinde tamamlanmalıdır).

Trombosit agregasyon testi, trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en değerli invitro testlerden biridir. ADP ve epinefrin trombositlerin depo granüllerinde bulunur ve primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında salınarak trombosit agregasyonuna katkıda bulunur. Bu ajanlara invitro trombosit yanıtı hastanın kanama bozukluğunun yapısını belirlemede yardımcıdır. Kollajen ise damar duvarında bulunur ve vasküler travma sonrası trombositlerin karşılaştığı öncül agrege edici veya prokoagülan faktör olarak kabul edilir. Bu yüzden invitro trombosit yanıt çalışması tanısal açıdan önemlidir (51,46).

Trombosit agonistleri olan kollajen, ristosetin, ADP ve epinefrin trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde panel olarak kullanılır.

ADP zayıf agonist, kollagen in vitro olarak başlangıçta yüksek konsantrasyonlarda kuvvetli agonisttir.

Trombosit Aktivasyon Testleri

Trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan (P-selektin ve trombospondin gibi) proteinlerin ve GPIIb/IIIa'nın fibrinojene bağlanmasıyla oluşan yeni epitoplara antikorlar aracılığıyla saptanması; trombosit aktivasyonunun gösterilmesinde kullanılmaktadır.

2.4.3 P selektin

Selektinler, lökositlerin aktive olmuş endotel hücreleri ve aktif trombositler ile birleşmesinde önemli rolü olan yüzey adezyon molekülleridir. E-selektin başlıca endotel hücrelerinde, L-selektin başlıca lökositlerde, P-selektin ise endotel hücreleri ve trombositler üzerinde eksprese edilmektedirler.

P-selektin trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel Pallade cisimciklerinin içinde depolanır, aktivasyonu takiben membranda eksprese edilir. İnsan ve fare plazmalarında transmembran parçası eksik yapıda 'soluble' (çözülebilir) P selektin (sP-selektin) saptanabilmektedir (52).

Trombositlerin monosit ve nötrofillere bağlanması ilk olarak P selektin tarafından başlatılır. Aktivasyon ile trombosit yüzeyine çıkan P selektin lökositlerin yüzeyinde yapısal olarak eksprese olan P-Selektin glikoprotein ligand 1 (PSGL-1)'e bağlanır ve böylece lökosit trombosit agregatları oluşur. Lökositlerde eksprese olan 30 Mac-1 ile trombosit glikoprotein 1b α etkileşimi gibi ek mekanizmalar ile bu komplekslerin stabilizasyonu sağlanır (53).

P-selektinin; monositler, nötrofiller ve monosit kaynaklı mikroveziküllerde bulunan PSGL-1 reseptörüne bağlanması ile monosit ve monosit kaynaklı mikroveziküllerden doku faktörü açığa çıkmaktadır.

Bu yeni bilgiler trombozun gelişiminde P-selektin/ PSGL-1 ilişkisinin önemini arttırmaktadır. Oluşan sinyaller tromboz ve inflamasyonda önemli moleküllerin ekspresyonunu başlatır. Bağlanma sonrası meydana gelen sinyallerin doku faktörü ekspresyonuna neden olması, *in vivo* koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır (54).

Aktivasyon ile trombosit membran yüzeyine çıkan granül membran proteinlerin belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan monoklonal antikolar, α granül membran proteini olan P selektine (CD 62P) karşı geliştirilmiş olan antikolardır. P selektinin trombositlerin aktivasyonu sonucu trombosit yüzey membranına göç etmesi nedeniyle P selektine özel monoklonal antikolar kullanılarak aktive olmuş trombositler hücre akım ölçer ile gösterilebilir. *In vivo* aktive trombositler hızlı bir şekilde yüzey P selektinlerini kaybederler, ancak P selektinler dolaşımında kalmaya devam ederler ve fonksiyon gösterirler (53).

İnflamatuvar ve trombotik durumlarda plazma solubl P-selektinin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (55,56).

2.5. Üremi ve Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Üremik hastalar minor koagülasyon anomalileri, platelet disfonksiyonu, trombositopeni ve hemostazı etkileyen çeşitli ilaçlar kullanımı nedeniyle hematolojik komplikasyonlar yönünden artmış riske sahiptir. Trombosit fonksiyonlarının her aşamasında (adezyon, agregasyon, sekresyon) defekt vardır. Guanidosüksinik asit, fenol, fenoloik asit gibi üre metabolitleri düzeylerinin artması, trombosit faktör III aktivitesini bozulması trombosit disfonksiyonuna neden olur.

Üremik hastalarda trombositlerde sentezi artan nitrik oksit trombositlerin endotele adezyonu ve agregasyonunu kısıtlar. İntegrinin vWF ve fibrinojene bağlanmasında azalma vardır. Üremik hastalarda anemi de kanamayı arttırabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 12.07.2013 tarihinde 80558721/230 numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmış, 30.12.2013 tarihinde 2013-192 Proje kodu ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulunmuştur. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri

Bu araştırma, Temmuz 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında ESOGÜTF Nefroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Çalışmaya ESOGÜTF Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar dahil edilmiştir. Hastalar; çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onam formu imzalandıktan sonra hasta grubuna dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (i) Erişkin yaş grubunda olmak (18 yaş üzeri), (ii) Çalışma öncesi tanı almış ve tedavisi devam etmekte olan evre 3-4 veya son dönem böbrek yetmezliği olmak (iii) Çalışma bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya rıza göstermiş olmak şeklinde seçilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak: (i) Çalışmaya katılmaya rıza göstermemiş olmak (ii) Diyabetes mellitusu olan hastalar (iii) Karaciğer ile ilgili patoloji bulunan hastalar (iiii) Trombosit fonksiyonlarını etkileyecek ilaç (ASA, klopidogrel ..vb) kullanımı olan hastalar belirlenmiştir.

Çalışmaya en az 6 aydır hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi altındaki 17'si kadın,18'i erkek 35 Evre 5D KBH olan hasta; 22'si kadın, 25'i erkek toplam 47 evre 3-4 KBH olan hasta ve 22'si kadın, 14'ü erkek olmak üzere toplam 36 sağlıklı kişi kontrol gurubu olarak alındı.

Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde böbrek hastalığı, böbrek hastalığı yapabilecek risk, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık veya diğer sistemik hastalık öyküsü yoktu ve herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı medikal öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez otomatik kalibre edilen baskül ile VA (Vücut Ağırlığı) ölçüldü. Bireylerin VKİ (Vücut Kitle İndeksi)' leri ($VA(kg)/Boy^2 (m^2)$) hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Bireylerden yaklaşık 20 ml venöz kan örneği alındı. Çalışma grubuna ait periferik kan örnekleri; hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), PT, aPTT, INR, Fibrinojen, D-dimer düzeylerini araştırmak üzere ESOĞÜTF Hematoloji Laboratuvarında ilgili parametre ile ilgili kitler kullanılarak standart yöntemle çalışılmıştır.

ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), glukoz (Glu), kan üre azotu (Bun), kreatinin (Cr), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin 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) düzeyleri çalışılmıştır.

25 Hidroksi vitamin D Farmakoloji Laboratuvarında IDS (immunodiagnostic systems) 1, 25-hidroksi vitamin D EIA (enzim immunoassay) kiti ile Biotec marka cihazda çalışıldı.

Trombosit agregasyon çalışmaları için gereken kan örneği sabah erken saatte alındı. Hafif turnike eşliğinde 19 G iğneli plastik enjektörler kullanılarak alınan açlık kan örneği BD Vacutainer 4,5 ml %3,2 sitratlı (1/10) tüplere konuldu. Agregasyon testleri kan alındıktan sonra 2 saat içinde tamamlandı. Trombosit agregasyon çalışmaları Chronolog model 560 Ca agregometresi ile üretici firmanın kullanma talimatına göre çalışıldı. Optik agregasyon için alınan kan örneği Eppendorf 5810 R santrifüjünde 900 RPM'de 12 dakika santrifüj edilip PRP (platelet rich plazma) elde edilmiştir. Kör olarak da 4000 RPM'de 20 dakika santrifüj edilerek elde edilen örneğin PPP'si (poor) kullanılmıştır. Teflon kaplı stir-bar yerleştirilmiş Chronolog

Part 312 Pyrex tüplerin içine 250µl PRP konarak 37 C°'ye gelen cihazın inkübasyon gözüne yerleştirilerek 5 dakika inkübe edildi. 2 adet pyrex tüpe 500 µl örneğin PRP'si konularak kör yuvalarına yerleştirilirdi. Bilgisayar monitörünün grafiği temizlendikten sonra aletin "set balance" düğmesi 1 saniye kadar basılıp bırakıldı. Bu arada monitördeki grafik üzerinde mavi çizgide 0-100 arasında hareketi gözlemlendi. Bu işlemlerden sonra ekran temizlenip ilgili programdan seçilen agonistten uygun miktarda (kollagen 2 µl ,ADP 3 µl) okuma tüpüne ilave edildi ve kapak kapatıldı. Diğer agonist de ikinci kanaldaki okuma tüpüne ilave edildi. Reaksiyon 5 dakika 15 saniye izlenip süre sonunda agregasyon ölçümü yapılarak kaydedildi. Agonist olarak ADP ve kollajen kullanıldı. Tüm trombosit agregasyon çalışmalarında sağlıklı kontrol birlikte çalışıldı.

P-selektin için sabah erken saatte turnike kullanılmadan alınan kan örnekleri 10 dakika süre ile 3000 RPM'de santrifüj edildi ve serumları ayrıldıktan sonra -80 C° derecede saklandı. Örnekler oda ısısında eritildikten sonra kantitatif sandviç immunoassay tekniği ile çalışıldı. Ölçümler BBE6 katalog numaralı, Human sP-Selektin/ CD62P kiti ile çalışıldı. Ölçümler VICTOR X3 Perkinelmer tam otomatik mikro ELISA cihazı ile çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri SPSS 21.0 paket programları ile yapılmıştır. Nicel veriler; ortalama ve standart sapma olarak ya da ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edildi. Normalite testi olarak Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli veriler T testi ve One Way ANOVA ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan veriler ise Kruskal-Wallis ile analiz edildi. Gruplar arası çoklu karşılaştırmada normal dağılıma uygun olan verilerde Tukey testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde ise Dunn's testlerinden yararlanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için Spearman ve Pearson Korelasyon katsayıları hesaplandı. $p < 0.05$ olasılık değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında tedavi gören Evre 5D KBH olan 35 hasta (6 hasta periton diyalizi, 29 hasta hemodiyaliz tedavisi almaktadır) evre 3-4 KBH olan 47 hasta olmak üzere toplam 82 kişi hasta grubu olarak alındı. Herhangi bir nedenle hastanemiz nefroloji ve genel dahiliye polikliniğine başvuran bilinen veya tespit edilmiş kronik hastalığı olmayan 36 kişi de kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi normal olan grupların demografik özellikleri Tablo 4.1’de 25(OH) D3 düzeyi düşük olan grupların demografik özellikleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

25(OH) D3 düzeyi normal olan gruplar arasında yaş, boy, kilo, BMI, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

25(OH) D3 düzeyi düşük olan gruplar arasında boy ve sistolik kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

25(OH) D3 düzeyi düşük olan gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde evre 3-4 KBH olan grupta yaş ortalaması $54,08\pm 14$ yıl; evre 5D KBH grubunda $58,5\pm 13$ yıl; kontrol grubunda ise $44,5\pm 10$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kilo açısından değerlendirildiğinde evre 3-4 KBH olan grubun kilo ortalaması $72\pm 11,2$ kg, evre 5D KBH grubunun ortalaması $67,6\pm 13,7$ kg, kontrol grubunun ortalaması ise $81,7\pm 14,3$ kg olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından değerlendirildiğinde evre 3-4 KBH olan grubun VKİ’si $25,5\pm 4$ kg/m^2 , evre 5D KBH grubunun $25,01\pm 4,8$ kg/m^2 , kontrol grubunun ise $28,4\pm 4,4$ kg/m^2 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Diyastolik kan basıncı (DKB) açısından değerlendirildiğinde evre 3-4 KBH olan grubun DKB’ı $82\pm 6,3$ mmHg, evre 5D KBH grubunun $77,6\pm 6,8$ mmHg, kontrol grubunun $73,6\pm 9,2$ mmHg olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi normal olan grupların demografik özellikleri

	25(OH) VİT D3 DÜZEYİ NORMAL GRUPLAR		
	Evre 3-4 KBH (n=24)	Evre 5D KBH (n=12)	SAĞLIKLI (n=14)
YAŞ(yıl)	50,1±13,1	51,7±14	44,5±9,4
BOY(cm)	168,6±8,2	165,5±8,3	173,4±13,4
KİLO(kg)	72,5±8,9	67,9±7,5	76,4±11,1
BMI(kg/m ²)	25,4±2,7	24,9±3,3	25,3±2,4
SKB(mmHg)	131,6±10,8	130±14	125,3±9,08
DKB(mmHg)	78,3±8,9	78,3±6,1	78,5±8,8
CİNSİYET			
Kadın/Erkek	7/17	5/7	8/6
İLAÇ KULLANIMI			
yok			14
Aktif D vitamini	2	5	
Kalsiyum içerikli			
Fosfor bağlayıcı	0	0	
Cinacalset	0	0	
Antihipertansif	16	7	
Antihiperlipidemik	4	0	
Diğer	0	0	

Tablo 4.2 Çalışmaya alınan 25(OH) D3 düzeyi düşük bulunan grubun demografik özellikleri

	25(OH) VİT D3 DÜZEYİ DÜŞÜK GRUPLAR		
	Evre 3-4 KBH (n=23)	Evre 5D KBH (n=23)	SAĞLIKLI (n=22)
YAŞ(yıl)	54,08±14,94	58,5±13,07	44,5±10
BOY(cm)	168,17±10,3	164,34±8,7	169,4±9,5
KİLO(kg)	72±11,2	67,6±13,7	81,7±14,3
BMI(kg/m ²)	25,5±4,0	25,01±4,8	28,4±4,4
SKB(mmHg)	133,4±10,4	127,8±12,9	128,5±11,9
DKB(mmHg)	82±6,3	77,6±6,8	73,6±9,2
CİNSİYET Kadın/Erkek	15/8	12/11	14/8
İLAC KULLANIMI			22
yok			
Aktif D vitamini	7	10	
Kalsiyum içerikli Fosfor bağlayıcı	2	8	
Cinacalset	0	5	
Antihipertansif	10	10	
Antihiperlipidemik	2	0	
Diğer	7	13	

Hastalar ile kontrol grubu arasında ilaç kullanımları kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine etkili ve diğer ilaç kullanımı olarak ayrıldı; kontrol grubunda herhangi bir ilaç kullanımı yokken hasta grubunun ilaç kullanımı Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'nin devamında gösterildi.

Çalışmaya alınan grupların tam kan sayımı, hemostaz parametreleri, sedimentasyon CRP değerleri Tablo 4.3 de gösterildi.

(n: toplam sayı: D vit normal gruptaki hasta sayısı / D vit düşük gruptaki hasta sayısı)

25(OH) D3 düzeyi normal grupların tam kan sayımı ve hemostaz tetkikleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; MPV, trombosit sayısı, CRP ve aPTT arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hemogloblin, sedimentasyon, PT, INR, fibrinojen, d-dimer düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Evre 5D grubunda hemogloblin değerleri diğer gruplara göre düşük bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda sedimentasyon, fibrinojen, d-dimer değerleri diğer gruplara göre düşük bulundu.

25(OH) D3 düzeyi düşük olan grupların tam kan sayımı ve hemostaz tetkikleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; hemogloblin, sedim, D-Dimer, fibrinojen değerleri kontrol grubunda evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı farklı bulundu. Hemogloblin düzeyi kontrol grubunda diğer gruplara göre yüksek saptanırken sedim, D-dimer, fibrinojen düşük bulundu. MPV ve aPTT evre 5D KBH olan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında her ikisinde de istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı. MPV düşük, aPTT yüksek bulundu. PT, trombosit sayısı ve CRP vit D düzeyi düşük olan gruplar içinde karşılaştırıldığında kontrol grubu ile evre 5D KBH arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan grupların hematolojik tetkik sonuçları

		Evre 3-4 KBH n:47 (24/23)	EVRE 5D KBH n:35 (12/23)	KONTROL n: 36 (14/22)	p
Hg (gr/dl)	D Vit normal	12,4±2,2	10,6±2,03	13,7±1,2	<0,05
	D Vit düşük	11,8±2,01	10,9±1,6	13,9±1,5	<0,001
MPV (fl)	D Vit normal	8,4±0,8 *	8,6±0,9 **	8,9±1,2	AD
	D Vit düşük	8,9±0,8	7,7±1,1	8,8±1,2	<0,05
PLT (10 ³ /µl)	D Vit normal	243(208-281)	202(156-229)	243(203-306)	AD
	D Vit düşük	216(181-244)	215(172-276)	258(213-331)	<0,05
SEDİM (mm/hr)	D Vit normal	25(17-34,7) *	26,5(18,2-31,5)	10(4,5-18)	<0,001
	D Vit düşük	15(12-22)	28(15-35)	7,5(4,7-12)	<0,001
CRP (mg/dl)	D Vit normal	0,3(0,3-0,33)	0,3(0,3-0,7)	0,3(0,3-0,3)	AD
	D Vit düşük	0,3(0,3-0,4)	0,3(0,3-1,2)	0,3(0,3-0,3)	<0,05
PT (sec)	D Vit normal	11,5±0,7	11,1±0,7 **	11,8±0,5	<0,05
	D Vit düşük	11,4±0,7	12,08±0,9	11,4±0,8	<0,05
aPTT (sec)	D Vit normal	29,4(27-31,8)	32(28,6-33)	30,9(29,6-32,4)	AD
	D Vit düşük	29,6(28-32)	33(30-34)	29,8(27-31)	<0,05
INR	D Vit normal	1,02(0,9-1,0)	1,01(0,91,05) **	1,06(1,03-1,09) ***	<0,05
	D Vit düşük	1,03(0,8-1,1)	1,07(1,02-1,14)	1,01(0,98-1,06)	<0,05
FİBRİNOJEN (mg/dl)	D Vit normal	442(380-494)	520(375-572)	234(211-349) ***	<0,001
	D Vit düşük	431(355-506)	471(420-612)	348,5(307-385)	<0,001
d-DİMER (mg/L)	D Vit normal	0,33(0,3-0,47)	0,47(0,3-0,7)	0,28(0,1-0,3)	<0,05
	D Vit düşük	0,64(0,28-1,0)	0,76(0,4-2)	0,25(0,1-0,4)	<0,001

n: toplam sayı: D vit normal gruptaki hasta sayısı / D vit düşük gruptaki hasta sayısı

* Evre 3-4 KBH grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında MPV ve sedimentasyon için $p<0,05$.

**Evre 5D KBH grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında MPV, PT ve INR için $p<0,05$.

***Kontrol grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında INR ve fibrinojen için $p<0,05$.

Çalışmaya alınan grupların trombosit fonksiyon testleri sonuçları (trombosit agregasyon ve s-p selektin) Tablo 4.4 'te gösterildi.

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan grupların trombosit fonksiyon test sonuçları

	Evre 3-4 KBH n:47 (24/23)	EVRE 5D KBH n:35 (12/23)	KONTROL n: 36 (14/22)	p
KOLLAGEN ile agregasyon				
D Vit normal	114(107-115)	112(108-113)	101(92-109)	<0,001
D Vit düşük	114(111-115)	113(111-114)	111(98-113)	<0,05
ADP ile agregasyon				
D Vit normal	111(111-112)	113(111-113)	110(100-112)	<0,05
D Vit düşük	112(111-113)	112(111-113)	111(103-113)	AD
s-P SELEKTİN (ng/ml)				
D vit normal	121(100-142)	112(80-125)	119(98-131)	AD
D Vit düşük	88,6(76-103)	97,1(63-108)	116(101-135)	<0,001

Trombosit fonksiyonunu (agregasyon ve aktivasyonunu) gösteren testlerin D vitamini normal grupların kendi arasındaki karşılaştırmasında kollajen ve ADP de istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken s-p selektin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeylerinde kontrol grubu ile evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH arasında anlamlı farklılık varken ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeylerinde sadece kontrol grubu ile evre 5D KBH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda kollajen ile indüklenen trombosit agregasyon değerleri daha düşük saptandı.

Hasta gruplarına göre D vit düşük ve D vit normal olan gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında:

Evre 3-4 KBH : D vit düşük – D vit normal karşılaştırmasında: MPV, Sedim, s-P selektin için istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu. Sedim ve s-P selektin D vit düşük grupta D vit normal olan gruba göre daha düşük; MPV ise daha yüksek bulundu.

Evre 5D KBH : D vit düşük – D vit normal karşılaştırmasında:

MPV, PT ve INR için istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu. D vit düşük grupta D vit normal gruba göre PT, INR yüksek MPV düşük bulundu.

Kontrol : D vit düşük – D vit normal karşılaştırmasında:

INR, Fibrinojen için istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu. D vit düşük grupta D vit normal gruba göre INR düşük, fibrinojen ise yüksek bulundu.

Çalışmaya alınan grupların biyokimyasal değerleri ve D vit değerleri Tablo 4.5 de gösterildi.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan grupların biyokimyasal değerleri ve D vit değerleri

	Evre 3-4 KBH n:47 (24/23)	EVRE 5D KBH n:35 (12/23)	KONTROL n: 36 (14/22)	p
Kan üre azotu D Vit normal (mg/dl)	30,4(24-56,2)	52(40-65,2)	14,1(11,8-16,1) ^e	<0,001
	D Vit düşük 43(31-56)	54(42-64)	10,9(9,7-14,2)	<0,001
Kreatinin D Vit normal (mg/dl)	2,3(2,1-4,7)	9,1(6,9-11,7) ^c	0,8(0,7-0,87)	<0,001
	D Vit düşük 3,4(2,1-4,7)	7,05(5,9-8,2)	0,7(0,6-0,8)	<0,001
Ca (mg/dl)	D Vit normal 9,4(9-9,8)	8,9(8,5-9,8)	9,5(9,3-9,7)	AD
	D Vit düşük 9,4(9-9,8)	8,8(8,5-9,4)	9,5(9,3-9,8)	<0,001
P (mg/dl)	D Vit normal 3,5±1,07	5,7±1,2 ^c	3,5±0,4 ^e	<0,001
	D Vit düşük 4,1±1,1	4,6±1,02	3,1±0,5	<0,001
T.protein D Vit normal (g/dl)	7,3(6,5-7,5)	6,8(6,5-7,2)	7,1(7-7,3) ^e	AD
	D Vit düşük 7,2(6,8-7,6)	6,6(6,4-7,2)	7,3(7,2-7,7)	<0,001
Albümin D Vit normal (g/dl)	4,4(4,1-4,4)	4,05(3,9-4,3)	4,5(4,3-4,8)	<0,05
	D Vit düşük 4,5(4,1-4,6)	3,8(3,4-4,2)	4,6(4,3-4,8)	<0,001
Ürik asit D Vit normal (mg/dl)	7,1±1,5	6,2±1,8	4,7±1,5	<0,001
	D Vit düşük 6,5±1,8	5,7±1,4	4,3±1,2	<0,001
PTH (pg/ml)	D Vit normal 103(54,2-248)	216(108-409)	38,5(33,2-45,5) ^e	<0,001
	D Vit düşük 165(86-323)	324(201-514)	52,4(41-77)	<0,001
T.kol D Vit normal (mg/dl)	218,4±57	200±47,8	217±35	AD
	D Vit düşük 204,7±54,8	184,4±54,7	200,9±22	AD
HDL (mg/dl)	D Vit normal 51,9±11,7	44±7,7	41,3±9,1 ^e	<0,05
	D Vit düşük 52,4±10,06	41,8±11,6	50,09±11,7	<0,05
LDL (mg/dl)	D Vit normal 124±33	123,3±19	140±40	AD
	D Vit düşük 129,3±40,8	107,8±37,2	133,5±27,6	<0,05
TG (mg/dl)	D Vit normal 123(92-173)	128(112-185)	137,5(98-193)	AD
	D Vit düşük 137(98-179)	128(101-177)	106(92-136)	AD
25(OH) VİT D 3 (ng/ml)	D Vit normal 29,7±8,5 ^a	38,5±15 ^d	36,7±17,6 ^f	AD
	D Vit düşük 10,5±4,1	9,01±4,1	9,2±3,5	AD
1,25(OH)VİTD 3 (pg/ml)	D Vit normal 54,4(19-96) ^b	14,3(6,2-19,2)	39,05(19-58)	<0,05
	D Vit düşük 21,5(7-45,5)	11(5,4-20)	29,2(20-45,2)	<0,05

n: toplam sayı: D vit normal gruptaki hasta sayısı / D vit düşük gruptaki hasta sayısı

a: Evre 3-4 KBH grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında 25(OH)D3 için $p<0,001$

b: Evre 3-4 KBH grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında 1,25(OH)D3 için $p<0,05$

c: Evre 5D KBH grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında K, kreatinin ve fosfor için $p<0,05$

d: Evre 3-4 KBH grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında 25(OH)D3 için $p<0,001$

e: kontrol grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında BUN, P, T. Protein , PTH HDL için $p<0,05$

f: kontrol grubunda D vitamini normal ve düşük gruplar arasında 25(OH)D3 için $p<0,001$

D vit normal olan grupların biyokimyasal tetkikleri ve D vitamini düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; kalsiyum, total protein, total kolesterol, LDL, TG, 25(OH)D3 için anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Evre 5D KBH grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında potasyum ve fosfor düzeyleri bu grupta diğerlerine göre yüksek saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Sağlıklı kontrol grubu ile evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH grupları karşılaştırıldığında PTH, kan üre azotu, kreatinin değerlerinin kontrol grubunda beklenildiği üzere düşük olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Ürik asit ve HDL düzeyleri kontrol grubunda evre 3-4 KBH grubuna göre düşük bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Albümin değerleri evre 5D KBH grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. 25(OH)Vit D düzeyleri benzer gruplar 1,25(OH)Vit D düzeyi açısından karşılaştırıldığında ise evre 5D KBH da, evre 3-4 KBH'ya göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.

D vit düşük olan grupların biyokimyasal tetkikleri ve D vitamini düzeyleri (25(OH)D3 ve 1,25(OH)D3) kendi aralarında karşılaştırıldığında ürik asit, fosfor, kan üre azotu (BUN), kreatinin, PTH değerlerinde kontrol grubunda KBH gruplarına (evre 3-4 VE EVRE 5D) göre istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı. Ürik asit, fosfor, BUN, kreatinin, PTH, kontrol grubunda diğerlerine göre düşük saptandı. HDL, total protein, albumin ve Ca değerleri ise evre 5D KBH grubunda; evre 3-4 KBH ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bulundu. Evre 5D KBH grubunda HDL, total protein, albumin, Ca düzeyleri diğer gruplara göre düşük

bulundu. LDL, ve 1,25(OH)vit D düzeyleri evre 5D KBH grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bulundu. LDL, 1,25(OH)vit D düzeyleri Evre 5D KBH daha düşük bulundu.

Hasta gruplarına göre D vit düşük ve D vit normal olan gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında:

Evre 3-4 KBH: D vit düşük – D vit normal karşılaştırmasında; çalışılan parametrelerden sadece 1,25(OH) D3 düzeyi 25(OH) D3 düzeyi ile birlikte düşük saptandı.

Evre 5D KBH: D vit düşük – D vit normal karşılaştırmasında:

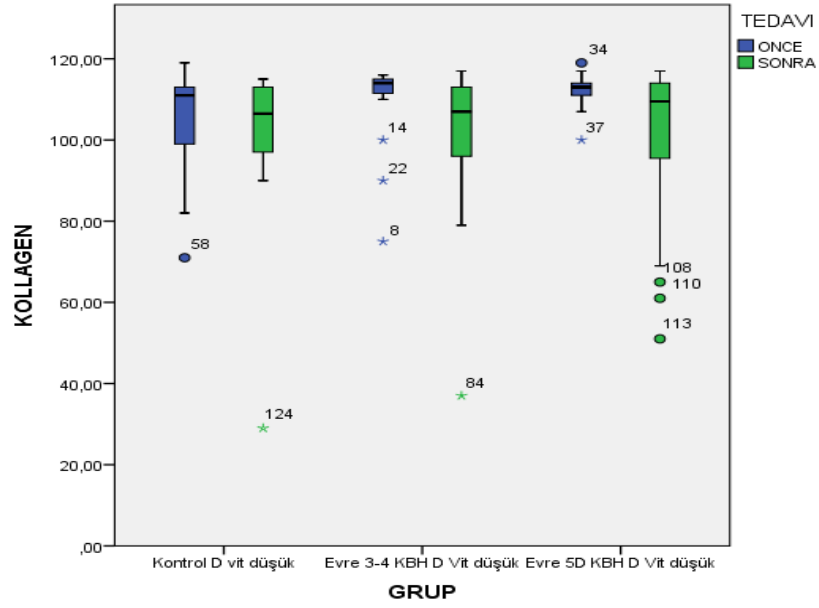
Potasyum, kreatinin, ve fosfor için istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu parametreler D vit düşük grupta D vit normal olan gruba göre düşük olarak bulundu.

Kontrol: D vit düşük – D vit normal karşılaştırmasında:

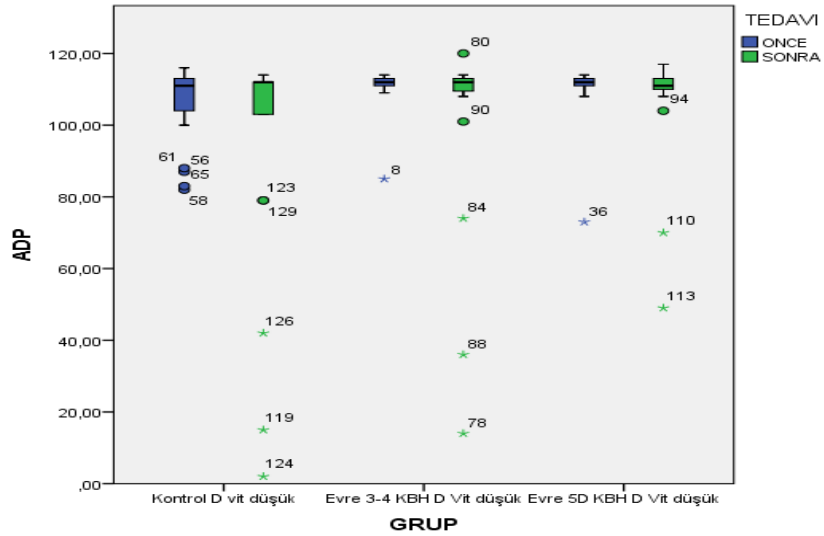
BUN, fosfor, t.protein, HDL, PTH fosfor için istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı.

25(OH) vit D düzeyi düşük olan gruplara D vitamini replasmanı yapıldıktan sonra aynı parametreler tekrar çalışıldı. Replasman öncesi ve sonrası değerleri Tablo 4.6, Tablo 4.7, ve Tablo 4.8' de gösterildi.

Replasman sonrası 25(OH)D3 düzeyi anlamlı olarak yükselen gruplarda 1,25(OH) D3 düzeyi sadece kontrol grubunda yükseldi. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu evre 3-4 KBH ($p<0,05$) ve evre 5D KBH grubunda ($p<0,05$) replasman sonrası azaldı (Şekil 4.1) ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda ise D vitamini replasmanı ile istatistiki olarak anlamlı olacak herhangi bir değişiklik olmadı (Şekil 4.2). s-P selektin düzeyi ise tüm gruplarda düşmesine rağmen bu düşüş sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.3). Vitamin D düzeyi düşük olan kontrol grubuna replasman sonrası parathormon düzeylerinde sayısal olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmesine rağmen parathormon değerleri normal aralıkta olduğundan klinik olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. PTH düzeyleri azalırken Ca, P düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadı.



Şekil 4.1. D vitamini düşük grupların kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu açısından 25(OH) vit D tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması



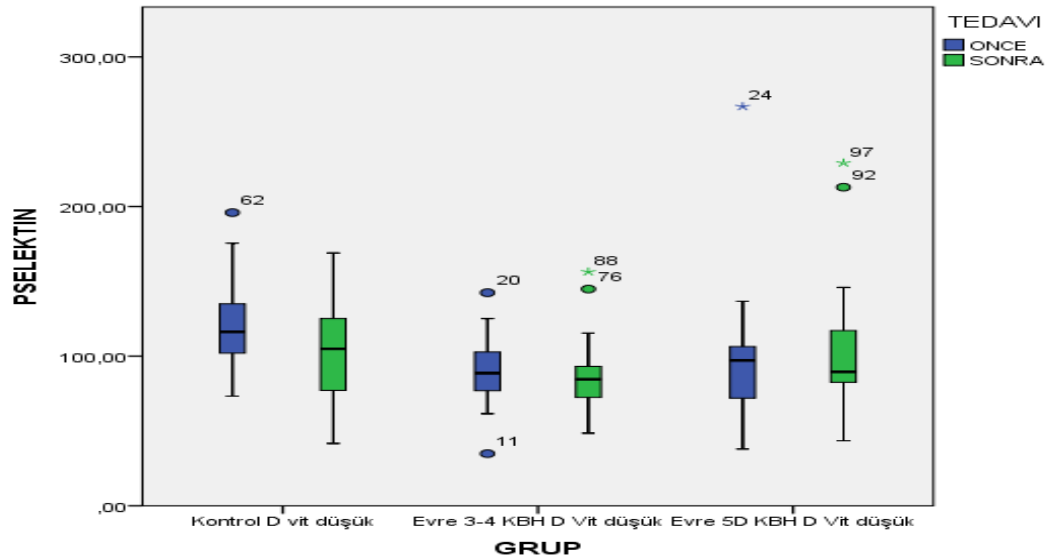
Şekil 4.2. D vitamini düşük grupların ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu açısından 25(OH) vit D tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Tablo 4.6. 25(OH) D3 düşük gruplarda D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası hematolojik tetkik sonuçlarının karşılaştırılması

	Evre 3-4 KBH D vit düşük (n=23)	Evre 5D KBH D vit düşük (n=23)	Kontrol D vit düşük (n=22)
HEMOGLOBİN gr/dl			
tedavi öncesi	11,8±2,01	10,9±1,6	13,9±1,5
tedavi sonrası	11,7±2	10,6±1,1	13,9±1,5
MPV fl			
tedavi öncesi	8,9±0,8	7,7±1,1	8,8±1,2
tedavi sonrası	9,01±0,8	7,6±1,06	8,7±0,9
PLT 10 ³ /µl			
tedavi öncesi	216(181-244)	215(172-276)	258(213-331)
tedavi sonrası	195(167-229)	216(142,2-238)	244(213-322)
SEDİM mm/hr			P<0,05
tedavi öncesi	15(12-22)	28(15-35)	7,5(4,7-12)
tedavi sonrası	18(12-32)	18(11-34)	9(6,5-14)
CRP mg/dl			
tedavi öncesi	0,3(0,3-0,4)	0,3(0,3-1,2)	0,3(0,3-0,3)
tedavi sonrası	0,3(0,3-0,5)	0,5(0,3-1,1)	0,3(0,3-0,3)
PT sec			
tedavi öncesi	11,4±0,7	12,08±0,9	11,4±0,8
tedavi sonrası	11,4±0,5	12,3±1,2	11,5±0,8
aPTT sec			
tedavi öncesi	29,6(28-32)	33(30-34)	29,8(27-31)
tedavi sonrası	30,5(27-34)	32,9(28-38)	29,6(27-32)
INR			
tedavi öncesi	1,03(0,85-1,1)	1,07(1,02-1,14)	1,01(0,98-1,06)
tedavi sonrası	1,03(0,98-1,06)	1,09(1,06-1,15)	1,03(0,9-1,08)
FİBRİNOJEN mg/dl			
tedavi öncesi	431(355-506)	471(420-612)	348,5(307-385)
tedavi sonrası	407(365-522)	413(366-522)	309(236-383)
d-DİMER mg/L			
tedavi öncesi	0,64(0,28-1,04)	0,76(0,44-2)	0,25(0,17-0,42)
tedavi sonrası	0,60(0,41-1,1)	0,74(0,3-2,5)	0,27(0,23-0,41)

Tablo 4.7. 25(OH) D3 düşük gruplarda D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası trombosit fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Evre 3-4 KBH D vit düşük (n=23)	Evre 5D KBH D vit düşük (n=23)	Kontrol D vit düşük (n=22)
KOLLAGEN ile agregasyon	P<0,05	P<0,05	
tedavi öncesi	114(111-115)	113(111-114)	111(98-113)
tedavi sonrası	107(95-113)	109(93-114)	106(97-113)
ADP ile agregasyon			
tedavi öncesi	112(111-113)	112(111-113)	111(103-113)
tedavi sonrası	112(109-113)	111(110-113)	112(97-112)
s-P SELEKTİN (ng/ml)			P<0,05
tedavi öncesi	88,6(76-103)	97,1(63-108)	116,2(101-135)
tedavi sonrası	84,5(71-95)	89,4(82-125)	104(75-125)



Şekil 4.3. D vitamini düşük grupların s-P selektin açısından 25(OH) vit D tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Tablo 4.8. 25(OH) D3 düşük gruplarda D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası biyokimyasal tetkik sonuçlarının karşılaştırılması

	Evre 3-4 KBH Dvit düşük (n=23)	Evre 5D KBH D vit düşük (n=23)	Kontrol D vit düşük (n=22)
BUN mg/dl			
tedavi öncesi	43(31-56)	54(42-64)	10,9(9,7-14,2)
tedavi sonrası	43(33-60)	50(39,5-67)	11,7(10,9-14,6)
Cr mg/dl			
tedavi öncesi	3,4(2,1-4,7)	7,05(5,9-8,2)	0,74(0,69-0,86)
tedavi sonrası	3,2(2,2-5,5)	6,6(5,8-7,4)	0,77(0,71-0,85)
Ca mg/dl			
tedavi öncesi	9,4(9-9,8)	8,8(8,5-9,4)	9,5(9,3-9,8)
tedavi sonrası	9,5(9,1-9,8)	9,2(8,4-9,6)	9,6(9,4-9,9)
P mg/dl	P<0,05		
tedavi öncesi	4,1±1,1	4,6±1,02	3,1±0,5
tedavi sonrası	4,4±1,1	5,1±1,1	3,2±0,5
T.protein g/dl			
tedavi öncesi	7,2±0,4	6,8±0,6	7,4±0,3
tedavi sonrası	7,1±0,5	6,7±0,4	7,2±0,3
Albümin g/dl			
tedavi öncesi	4,3±0,3	3,7±0,5	4,5±0,3
tedavi sonrası	4,2±0,3	3,7±0,3	4,4±0,2
Ürik asit mg/dl			
tedavi öncesi	6,5±1,8	5,7±1,4	4,3±1,2
tedavi sonrası	6,6±1,4	5,5±0,9	4,5±1,2
PTH pg/ml			P<0,05
tedavi öncesi	165(86-323)	324(201-514)	52,4(41-77)
tedavi sonrası	141(70-284)	222(152-388)	43,1(31-51)
T.kolesterol mg/dl			
tedavi öncesi	204,7±54,8	184,4±54,7	200,9±22
tedavi sonrası	204,8±60,9	179,2±51,5	198±23,6
HDL mg/dl			
tedavi öncesi	52,4±10,06	41,8±11,6	50,09±11,7
tedavi sonrası	51±11,02	43,09±11,6	51,5±9,9
LDL mg/dl			P<0,05
tedavi öncesi	129,3±40,8	107,8±37,2	133,5±27,6
tedavi sonrası	128,8±48,5	104,6±40,7	123±27,08
TG mg/dl			
tedavi öncesi	137(98-179)	128(101-177)	106(92-136)
tedavi sonrası	137(91-168)	127(95-201)	103(84-149)
25(OH) VİT D ng/ml	P<0,001	P<0,001	P<0,001
tedavi öncesi	10,5±4,1	9,01±4,2	9,2±3,5
tedavi sonrası	43,04±25	44,3±21,1	52,8±18,7
1,25(OH) VİT D pg/ml			P<0,05
tedavi öncesi	21,5(7-45,5)	11(5,4-20)	29,2(20-45,2)
tedavi sonrası	19(6,8-31,8)	14,8(8,3-31,2)	61,3(29-91)

Korelasyonlar:

D vit normal evre 3-4 KBH

- 1,25(OH) D3 ile PTH arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.521, p<0.05)

D vit normal evre 5D KBH

- S-P selektin ile Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.597, p<0.05)

D vit normal kontrol gubu

- Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ile ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.542, p<0.05)

D vit düşük evre 3-4 KBH

- 25(OH)D3₁ ile 1,25(OH) D3₋₁ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.589, p<0.05)
Kollagen-1 anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.534, p<0.05)
- 25(OH) D3₂ ile s-p selektin₂ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.491, p<0.05)
Kollajen₂ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.468, p<0.05)
PTH₂ anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.722, p<0.05)
- sP selektin₁- kollajen₁ anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.434, p<0.05)
- sP selektin₂- PTH₂ anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.418, p<0.05)
- Kollajen₁ -ADP₁ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.453, p<0.05)
- PTH₁-PTH₂ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.869, p<0.05)

D vit normal evre 5D KBH

- 25(OH) D3₂ ile 1,25(OH) D3₂ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.458, p<0.05)
- sP selektin₁- sP selektin₂ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.487, p<0.05)

D vit düşük kontrol

- 25(OH) D₃₍₁₎ İLE 1,25(OH) D₃₍₁₎ anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.593, p<0.05)
 - sP selektin ₁ anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.499, p<0.05)
- 1,25(OH) D₃₍₁₎- sP selektin ₁ anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.520, p<0.05)
- Kollajen 1- kollajen 2 anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.517, p<0.05)
 - ADP 1 anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.564, p<0.05)
- Kollajen 2 - ADP 2 anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.586, p<0.05)
- ADP 1--PTH 1 anlamlı düzeyde negatif ilişki (r:-0.499, p<0.05)
- PTH1- PTH2 arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki (r:0.675, p<0.05)

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Görülme sıklığı giderek artmaktadır. Vitamin D eksikliği genel popülasyonda sık görülmekte olup, kronik böbrek hastalığı olanlarda daha sık görülür. Prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada vitamin D eksikliği gösterilmiştir (57). D vitamini eksikliği prevelansı tüm dünyada artmakta ve önemli bir sorun oluşturmaktadır. Plazma 25(OH)D3 seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu, atmosferin özellikleri ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır (58). TURDEP II (Türkiye Diyabet Prevelans Çalışmaları) çalışmasında Türkiye 'de vitamin D eksikliği prevelansı %93 olarak bulunmuştur.

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) (59).

KBH'si olan, 201 hastanın katıldığı bir çalışmada, orta dereceli KBH'si olan hastaların %29'unda, şiddetli KBH'si olan hastaların %86'sında 25(OH)D3 eksikliği saptanmıştır (<30 ng/ml) (60). Gonzales ve arkadaşları prediyaliz hastalarının %86'sında, hemodiyaliz hastalarının %97'sinde (<30 ng/ml), Taskapan ve arkadaşları ise kronik PD hastalarının %92'sinde 25(OH) vitamin D ihtiyacı saptamıştır (61-62). Sahin ve ark ise 39 PD, 49 HD ve 33 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada D vitamini düzeylerini düşük saptamış ve periton diyalizine giren grupta hemodiyalize giren gruba göre daha düşük olmasının nedeni olarak 25(OH)D3'ün periton sıvısına kaybı olarak açıklamışlardır (63).

Ayrıca yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, serum kalsiyum, fosfor ve PTH seviyelerindeki anormallikler tespit edilmeden önceki dönemde bile D vitamini eksikliğinin başladığı belirtilmektedir (64).

Bizim çalışmamızda da evre 3-4 KBH olan 47 hastanın 23 ünde (%48,9);evre 5D KBH olan 35 hastanın 23'ünde (%65,7) ; sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 36 hastanın 22'sinde (%61,1) 25(OH)D3 düzeyi düşük (<20 ng/ml) olarak bulundu. Hem KBH'lığı olan grupta hem sağlıklı kontrol grubunda sıklıkla vitamin D eksikliği olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalar; D vitamininin kalsiyum ve kemik doku dışında da birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir. 25(OH)D3'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)D3'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı bildirilmiştir. 1- alfa 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 ekspres olabilmektedir. Vitamin D'nin normal kalsiyum fosfor dengesinin düzenlenmesi yanında iskelet dışı etkileri de bulunur. 25(OH)D3 vitamini yüzlerce farklı geni düzenleyebilir, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ve pek çok normal ve kanserli hücredeki farklılaşma ve apoptosiste önemli rol oynar, ayrıca immünmodülatör ve anti-inflamatuar etkileri vardır (65). 1,25(OH)D3 renin anjiotensin sistemini düzenler, vasküler düz kas hücre proliferasyonu baskılar, insülin direncini artırır, miyokart hücre hipertrofisini inhibe eder, antikoagülan, profibrinolitik, ve antifibrotik aktiviteye neden olur, makrofaj aktivitesi ve sitokin salınımını düzenler (39).

Bu bilgilerden yola çıkıldığı zaman D vitamininin trombosit fonksiyonları üzerine de etkisi olduğunu düşünerek biz de çalışmamızda D vitamininin trombosit fonksiyonlarını hangi yönde etkilediğini araştırmaya yönelik inceleme yaptık.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit sayısında bir azalma vardır, ancak genellikle normalin alt sınırındadır. Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda trombosit sayısı normal saptanmasına rağmen; D vitamini düşük gruplardan evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p<0,05)

Kronik böbrek hastalığındaki esas sorun trombosit fonksiyonlarındaki bozukluktur. Üremik hastalarda trombosit fonksiyon bozuklukları, hem intrinsek trombosit anormalliklerinin hem de dolaşımdaki üremik toksinlere bağlı bozulmuş

trombosit-damar duvarı etkileşiminin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. KBH 'da damar duvarı zedelenmesine normal trombosit cevabı olan; trombositlerin aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonu bozulmuştur (66). Trombositlerdeki glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonundaki azalma ve fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasının üremik toksinler tarafından engellenmesi, trombositlerin adezyonunda ve agregasyonunda bozulmaya neden olur (67).

Kronik böbrek hastalığında trombosit fonksiyonlarını değerlendiren trombosit fonksiyon testlerinin çalışıldığı az sayıda çalışma vardır.

Evans ve ark.'nın 29 KBH olan ve 24 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada üremik hastalarda ADP ve trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunun kontrol grubuna göre daha az ve daha yavaş olduğu bildirilmiştir (68).

Bladel ve ark.'nın 23 KBH ve 19 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada KBH olanlarda ADP, TRAP (trombin reseptör ilişkili peptit), kollajen ile ilgili peptit ile uyarılmış trombosit reaktivitesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptanmıştır (69).

Aggarwall ve ark. yaptıkları bir çalışmada evre 5D KBH olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre ADP (0.2 μ M) stimülasyonu sonrası P- selektin ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu durumun artan reaktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir (70). Moal ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada ADP (200 μ M) ve TRAP (50 μ M) kullanılmış ve kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük p- selektin ekspresyonu bulunmuştur (71).

Literatürdeki mevcut çalışmalar değerlendirildiği zaman üremik hastalarda kanama ve/veya tromboza neden olan trombosit disfonksiyonunu olduğu ancak bunun mekanizmasının yeterince anlaşılamadığı görüldü.

Kronik böbrek hastalığında trombosit disfonksiyonun mekanizması net değildir ve birçok faktörün bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu etkenlerden birisinin de D vitamini olabileceği düşünüldüğünden trombosit disfonksiyonunun D vitamini eksikliğiyle de ilişkili olup olmadığının gösterilmesi planlandı. Bunun için evre 3-4 KBH olan 47, evre 5D KBH olan 35 ve

kontrol grubu olarak 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan öncelikli olarak 25(OH) D3, trombosit agregasyon testi (agonist olarak kollagen ve ADP kullanıldı) ve trombosit aktivasyon göstergesi olan p-selektin çalışıldı.

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında (örn; evre 3-4 KBH olan D vit düşük ve D vit normal gruplar) kollajen ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyon yüzdeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. D vitamini normal gruplar karşılaştırıldığında ise kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeylerinde kontrol grubu ile evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH arasında anlamlı farklılık ($p<0,001$) saptanırken bunda üreminin etkisi olabileceği düşünöldü. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeylerinde ise sadece kontrol grubu ile evre 5D KBH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). D vitamini düşük gruplar karşılaştırıldığında ise kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu, evre 3-4 KBH olan grupta evre 5D KBH olan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p<0,05$) ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu için gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatüre bakıldığında hemodiyalize giren grupta trombotik bozukluklardan en sık göröleni, hastaların %45'inde bildirilmiş olan arteriyovenöz diyaliz girişim yolu trombozudur (72).

Maleki ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada venöz tromboembolili hastalarda plazma vitamin D düzeyinin trombozla ilişkili olan p-selektin ve hs-CRP ile korelasyonunu incelemiş. 60 venöz tromboembolili olgunun incelendiği çalışmada vit D düzeyinin p-selektin ve hs-CRP ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (73).

Bizim çalışmamızda da D vitamini düşük gruplara D vitamini replasmanı yapılması sonrasında evre 3-4 KBH, evre 5D KBH ve kontrol grubunda olmak üzere her üç grupta da s-P selektin düzeyleri düşmüş olarak bulunurken istatistiki olarak sadece kontrol grubunda anlamlı olduğu göröldü.

Lindqvist ve ark.'nın yaptığı 40.000 hastalık bir çalışmada venöz tromboembolinin yaz aylarında daha az olduğu bunun da yaz döneminde güneş maruziyetinin fazla olması ve D vitamini üretiminin daha yüksek olmasına bağlı olabileceği sonuç olarak D vitamininin tromboz riskini azaltabileceği vurgulanmıştır (74).

Beer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tromboza yatkınlık yapan dosetaxel kemoterapisi alan hastalarda verilen yüksek doz kalsitriolün venöz trombozu azalttığı saptanmıştır (75).

Vitamin D reseptörünün (VDR) aktifleşmesinin in vivo ortamda da antitrombotik rol oynayıp oynamadığını netleştirmek için, Aihara ve ark. D vitamini reseptörü olmayan ve böylece hipertansif ve kardiyak hipertrofisi olan farelerin (VDRKO farelerin) trombojenik aktivite artışı fenotipi gösterdiğini bulmuşlar. ADP tarafından tetiklenmiş trombosit agregasyonu normokalsemik VDRKO farelerde yabani tip farelere ve hipokalsemik VDRKO farelere göre artmış olarak bulunmuş (76).

Son çalışmalar hayvan sepsis modellerinde D3 vitamin takviyesinin yaygın damar içi pıhtılaşmada kan koagülasyon parametrelerini iyileştirebileceğini ve TNF-alfa ile IL-6'yı da içeren sistemik inflamatuvar sitokin seviyelerini düzenleyebileceğini de göstermiştir. Yani, D3 vitamin takviyesi sepsis için de çekici bir terapötik ajan olabileceği söylenmiştir (77).

HD hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalık (KVH) olup, bunda da etken sık olarak endotel hasarı ve inflamasyon nedeniyle meydana gelen trombotik olaylardır. Bizim çalışmamızda da her üç grupta da D vitamini replasmanı sonrasında p-selektin düzeylerinde belirgin düşme olup ancak sadece kontrol grubunda istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak D vitamininin p-selektin düzeyini düşürerek trombosit aktivasyonunu azalttığı yani tromboza eğilimi azaltıcı etkisi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite de azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Hyppönen ve ark. klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan 45 yaş civarı 6538 İngiliz yetişkini içeren geniş çaplı bir kohort çalışmasında, 25(OH)D3 seviyelerinin ve antropometrik parametrelerin mevsimsel değişimlerde plazma

inflamatuar ve homeostatik göstergelerle (Hs C-reaktif protein, fibrinojen, D-dimer, doku plazminojen aktivatörü, von Willebrand faktörü(VWF)) ilişkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar antropometrik parametreler ile diğer potansiyel faktörlere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra serum 25(OH)D3 seviyesinin tPA (doku plazminojen aktivatör) antijeni ile doğrudan ilişkili, fibrinojen ve D-dimer ile biraz daha az derecede ilişkili olduğunu rapor etmişler ve ayrıca bu üç homeostatik faktörün mevsimlere göre değişen dolaşımdaki seviyeleri serum 25(OH)D3 seviyesindeki dalgalanmalarla ilişkili olduğunu bildirmişler. Bu bulgular kardiyovasküler hastalığa doğru ilerleme olmadan trombotik profilin belirlenmesinde D3 vitamininin rolünü ortaya koymaktadır (78). Bizim çalışmamızda da D vitamini düşük gruplarda fibrinojen ve d-dimer değerlerinde D vitamini replasman sonrasında düşme gözlenmesine rağmen fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). CRP düzeylerinde ise replasman öncesi ve sonrası fark gözlenmedi.

Genel popülasyonda yüksek plazma fibrinojen düzeyi artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Plazma viskozitesinde artış, trombosit aggregasyonunda artış ve hasarlı endotelde bölgesel fibrin birikiminin uyarılması aterosklerotik plakta büyümeye katkıda bulunur (79).

Csongradi ve arkadaşları yaptığı çalışmada fibrinojen ve p-selektin arasında bağımsız ilişki saptamışlardır (80).

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler mortaliteyle de ilgisi araştırılmıştır. Drechsler ve ark.'ın NECOSAD (Nederland Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis)'tan sundukları veri analizinde başlangıç diyaliz tedavisinden sonra 1 yıl boyunca hayatta kalan diyaliz hastalarında, 25(OH)D3 seviyeleri ile kısa dönem (6 ay) ve uzun dönem (36 ay) mortalite arasındaki ilişki araştırılmış olup bu çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hemodiyaliz veya periton diyaliz tedavisi alan hastalarda, diyaliz tedavisinin ilk yılında hayatta kalanlar için mortalite riskinin yüksek olduğu (ilk 6 ayda ~ %7 idi ve 36 ayda ise mortalite riski %30 idi) ayrıca bu ölümlerin %50'den fazlasında kardiyovasküler nedenlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada parathormonu yüksek ve 25 (OH)D3 seviyesi <10 ng/mL olanlar hastalarda, 25(OH)D3 seviyesi>10 ng/mL olanlara göre 3 kat daha yüksek kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir. D vitamini eksikliği olan

hastalarda D vitamini normal olanlara göre kardiyovasküler ölüm riski 3 kat daha yüksekken; D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler olmayan mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlar, aynı zamanda diyalize başlandıktan 1 yıldan sonra ölçülen 25(OH)D3 vitamini seviyelerinin de uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmeye yardımcı olması nedeniyle önemlidir. (81).

Framingham offspring çalışmasında ise beyaz ırka mensup, yaş ortalaması 59 ve %55'i kadınlardan oluşan, daha önce bilinen KVH'ı olmayan 1739 kişi ortalama 5,4 yıl boyunca izlenmiş ve 25(OH)D3 düzeyleri 15 ng/ml'den düşük olanlarda KVH riski 1,62 kat artmış bulunmuştur. Vitamin D düzeyleri 10-15 ng/ml olanlarda KVH riski 1,53 kat, 10 ng/ml den düşük olanlarda 1.80 kat artmış olarak raporlanmıştır (82-83).

Yapılan bu çalışmalar KBH olanlarda 25(OH)D3 seviyelerinin normal düzeye getirilmesinin kemik mineral bozukluğunun düzeltilmesinin yanı sıra 25(OH)D3'ün pleotropik etkilerinden de kaynaklanan kardiyovasküler mortaliteyi de azaltması başta olmak üzere daha fazla yararı olabileceğini düşündürmüştür.

Kandula ve ark yapmış olduğu meta-analizde değerlendirdiği 17 gözlemsel ve 5 randomize kontrollü çalışmada 25(OH) D3 tedavisiyle parathormon değerlerinin azaldığı bu

azalma en çok hemodiyaliz hastalarında olduğu, vit D tedavisi sırasında ise sanılandan daha az hiperkalsemi ve hiperfosfotemi görüldüğü bildirilmiştir. (84).

Bizim çalışmamızda da PTH düzeyleri beklenildiği üzere en yüksek evre 5D KBH grubunda saptanırken D vitamini düşük gruplara replasman yapılması sonrası tüm gruplarda PTH düzeylerinde düşme gözlemlendi ancak sadece kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı bulundu. Kalsiyum ve fosfor düzeylerinde ise minimal bir artış olup sadece evre 3-4 KBH grubunda fosfor artışı istatistiki olarak anlamlı görüldü.

Epidemiyolojik veriler koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların, D vitamini eksikliği gibi, ekvator bölgesinden uzaklaştıkça arttığını göstermektedir. Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda, düşük vitamin D düzeyleri saptanmıştır.

NHANES III (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi - National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında 25(OH) D3 düzeylerinin hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda ise D vitamini düşük olan gruplarda D vitamini replasmanı sonrası lipit profili değerlerinde replasman öncesiyle fark bulunmamıştır.

Ravani ve ark.'nın yapmış olduğu bir 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)2D3 düzeylerinden daha önemli bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (86). Bizim çalışmamızda da birçok ara metabolik yollarda pleotropik etkisi olduğu bilinen 25(OH)D3'ün replasmanı ile trombosit fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirilmiş olup D vitamini replasmanı ile evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH grubunda 1,25(OH)D3 düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmazken sağlıklı kontrol grubunda 1,25(OH)D3 düzeyleri D vitamini replasmanı ile istatistiki olarak anlamlı arttığı görüldü.

Son yıllardaki çalışmalar ortalama trombosit hacminin ölçülmesinin, kanama eğilimi ve tromboz riski açısından prediktif değerinin olabileceğini göstermiştir (87). Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit hacmi ile ilişkilidir (88). Thompson ve arkadaşları kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdaiken değişmediğini göstermişlerdir. Trombosit hacmi megakaryositten trombopoez safhasındaiken belirlenir (89).

Martin ve arkadaşları artmış ortalama trombosit hacminin kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (50).

Büyük trombositler daha reaktifler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışırlar; aynı zamanda daha yoğun granüller içerdikleri için küçük trombositlerin salgıladığından daha fazla serotonin ve β -tromboglobulin salgırlar. Artmış MPV, ADP ve kollajene cevap olarak in vitro daha fazla agregasyonla ilişkilidir (90).

Cure ve ark.'nın yaptığı Vitamin D ve MPV değerlerinin karşılaştırıldığı 434 kişilik çalışmada vit D düzeyleri ile yüksek MPV düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (91).

Kebabçılar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, D vitamini ile MPV, D-Dimer ve aPTT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilirken, D vitamini ile beyaz küre arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (92) . Yıldırım ve ark.'nin yaptıkları çalışmada ise, böbrek yetmezliği olmayan D vitamini normal ve yetersiz bireyler karşılaştırıldığında albümin, C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (sedim) ve beyaz küre düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Aynı çalışmada, renal yetmezlikli D vitamini normal ve yetersiz bireyler de karşılaştırılmış, albümin ve sedim D vitamini yetersiz olanlarda anlamlı miktarda daha düşük iken CRP ve beyaz küre açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (93) . Literatürde belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da D vitamini düşük evre 3-4 KBH olan grupta D vit normal gruba göre MPV değerleri yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). D vitamini düşük gruplarda D vitamini replasmanı sonrası MPV değerlerinde istatistiki olarak fark bulunmamıştır. D vitamini ile CRP, albümin aPTT ve D- dimer arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta sayısının artırılması ve D vitamini replasman süresinin uzatılması ile MPV ve diğer parametrelerin D vitamini düzeyi ile değişip değişmeyeceği daha iyi anlaşılabilir.

Bizim çalışmamızda da D vitamini düşük KBH olanlarda bir miktar üreminin katkısı olsa da D vitamini replasmanı ile p-selektin, kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu, fibrinojen, d- dimer ve PTH düzeylerinde düşme olması D vitamininin önemli olduğunu göstermiştir. D vitamini replasmanı ile trombotik hadiselere (inflamasyon ve endotel hasarı) bağlı gelişen ve KBH da en sık ölüm sebebi olan kardiyovasküler mortalitenin azalmasına fayda sağlayabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

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 düzeyi düşük olan gruplar normal olan gruplarla karşılaştırıldığında trombosit fonksiyonlarını gösteren tetkikler istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır

3- 25(OH) D3 düzeyi düşük olan gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında s-P selektin istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup 25(OH) D3 düzeyi düşük olan sağlıklı kontrol grubunda en yüksek bulunmuştur.

4- 25(OH) D3 düzeyi düşük olan gruplar replasman öncesi ve sonrası karşılaştırıldığı zaman tüm gruplarda kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonunda düşme gözlenirken sadece evre 3-4 KBH ve evre 5D KBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

5- s-P selektin değerleri açısından D vitamini replasmanı öncesine göre replasman sonrasında her üç grupta da düşme olmasına rağmen sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

6- Sonuç olarak D vitamini eksikliği olan bireylerde D vitamini replasmanının hemostatik bozuklukları düzeltici etkisi ile trombotik komplikasyonları azaltabileceği düşünülmüştür.

Kronik böbrek hastalığında trombotik komplikasyonların kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüme neden olacağı düşünülecek olursa D vitamini replasmanı ile yapılacak daha uzun süreli ve daha büyük sayıda çalışmalar ile kardiyovasküler hastalıkların önlenebileceği doğrulanabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Süleymanlar G Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı Evreleri ve Epidemiyolojisi T. J Int. Med Sci 2007 ;3 (38): 1-7.
- 2- Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal disease. HematolOncol Clin North Am 1987; 1: 229-260
- 3- Zachee P, Vermeylen J, Boogaerts MA. Hematologic aspects of end-stage renal failure. Ann Hematol 1994; 69: 33-40
- 4- Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. SeminThromb 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- Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Moriniere P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calsirol Kidney Int 1999; 55:2169-2177
- 7- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. Trends Mol Med. 2002;8:174-9.
- 8- Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. CMAJ 2006; 174: 1287-90.
- 9- National Kidney Foundation. (2002a). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) 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.
- 10- National Kidney Foundation. (2002b). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification-Part 5: Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Retrieved April 29, 2005, from http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab.Htm.55

- 11- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416-1421.
- 12- 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.
- 13- Goldman, L. Cecil medicine. In : Goldman L, editör. İstanbul- Ankara: Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri; 23. baskı cilt 1, s. 926.
- 14- Türkiye' de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon kayıtları 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği yayınları
- 15- Stephen J. Nephee, Maxina A. Paradakis: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2007; 929-933
- 16- Merkus MP, Krediet RT. Quality of life and functional status in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Lamiere N, Mehta RL (eds), *Complications of Dialysis*. New York: 2000; 497-515.
- 17- Gohda T, Shou I, Fukui M, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, et al. Parathyroid hormone gene polymorphism and secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(6); 1255-1260.
- 18- Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Supple 3): 111-20.
- 19- Clarkson M.R, Brenner B.M. *Renal Osteodistrofi, The Kidney* (7. baskı), Ankara: Güneş kitabevi, 2007; 519-537.
- 20- Humes HD, Weinberg JM, Knauss TC. Clinical and pathophysiologic aspect of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 5-29.
- 21- Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006; 36: 52-72.
- 22- Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG* 2003: 1-13.
- 23- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-1400.

- 24- Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8
- 25- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
- 26- Tümay Sözen D hormonu: Güncel gelişmeler *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42: 14-27
- 27- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
- 28- Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
- 29- 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
- 30- Rane PV, Stewart RW, Rouan GW. A case of vitamin D deficiency. *Clinical Vignette* 2006;6(8):371-2.
- 31- *Nefroloji El kitabı* 2007 4. baskı, sayfa 288,295 Bölüm Yazarları; Ahmet Uğur Yalçın, Tekin Akpolat
- 32- Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000;85:29-43
- 33- Usman A, Konan A, Sayek İ. *Paratiroid Hastalıkları* Ed: Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 3. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara, 2004:1631-48.
- 34- Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237
- 35- Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733–1741.
- 36- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.

- 37- Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamini'nin iskelet sistemi dışı etkileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119
- 38- Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6 Suppl): 1678-1688
- 39- 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
- 40- Mazza JJ. Platelet Disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ. editor. Manual of clinical hematology. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 181-194.
- 41- Chandler CW. Physiology on hemostasis. In: Spiess BD, Spence RK, Shander A, editors. Perioperative Transfusion Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 78-91.
- 42- Celkan T. Trombosit fonksiyon bozuklukları ve vasküler nedenli kanamalar. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Kanama ve Tromboza Eğilim 2003; 36-60.
- 43- Koca E, Haznedaroğlu İC, Büyükaşık Y. Trombosit aktivasyonu. Turk J Cardiol 2007;10: 82-90.
- 44- Radley GM, Haller CJ. Fate of senescent megacaryocytes in the bone marrow. Br.J. Haematol 53:277, 1983.
- 45- Kern WF, PDQ Hematoloji Türkçe Çevirisi İstanbul Medikal Yayıncılık 2005;385-386
- 46- Çınar S. Hemodiyaliz hastalarında kanama pıhtılaşma Official Journal of the Turkish Nephrology, Assosiation 1995; 3:177-179
- 47- Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. Aust J Med Sci 1994; 15: 12-15.
- 48- Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer, Trombosits, 11, 379-387, 2000.
- 49- 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.
- 50- Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411.
- 51- Kotke-Marchan K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders an algorithmic approach. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 133-146.
- 52- Ishiwata N, Takio K, Katayama M. Alternatively spliced isoform of P-selectin is present in vivo as a soluble molecule. *J. Biol. Chem* 1994. 23;269:23708-15.
- 53- Mc Ever R.P., P-Selectin McEver RP: P-Selectin/PSGL- 1 and other interactions Between Leucocyte And Endothelium. In platelets(A.D. Michelson A.D.)pp139-155. Academic Press. San Diego, 2002
- 54- McEver RP, Cummings RD. Perspective series: cell adhesion in vascular biology: role of PSGL-1 bindings to selectins in leukocyte recruitment. *J Clin Invest* 1997;100:485-492.
- 55- Chong BH, Murray B. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive thrombotic disorders. *Blood* 1994; 83(6):1535-41. 82
- 56- Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003; 24(24):2166-79.
- 57- Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:77–82.
- 58- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:265-81.
- 59- 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 Oct;72(8):1004-13. Epub 2007 Aug 8.
- 60- LeClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1026–1033.
- 61- Gonzalez E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004; 24:503–510.

- 62- Taskapan H, Ersoy FF, Passadakakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, Ozener C, Akcicek F, Camsari T, Ates K, Ataman R, Vlachojannis JG, Dombros NA, Utas C, Akpolat T, Bozfakioglu S, Wu G, Karayaylali I, Arinsoy T, Stathakis CP, Yavuz M, Tsakiris DJ, Dimitriades AD, Yilmaz ME, Gültekin M, Oreopoulos DG. Severe vitamin deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 2006; 66/4 : 247-255.
- 63- 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 Nephrol*. 2009 Dec;41(4):989-96.
- 64- Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jul;60(1):139-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.035. Epub 2012 May 5. Review.
- 65- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50–60.
- 66- Rabelink TJ, Zwagingo JJ, Koomans HA, Sexma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney International* 1994; 46:287-296.
- 67- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;125:2649-61
- 68- E.P. Evans, R.A. Branch, and A.L. Bloom A clinical and experimental study of platelet function in chronic renal failure *J. clin. Path.*, 1972, 25, 745-753
- 69- Van Bladel ER, de Jager RL, Walter D, Cornelissen L, Gaillard CA, Boven LA, Roest M, Fijnheer R. Platelets of patients with chronic kidney disease demonstrate deficient platelet reactivity in vitro *BMC Nephrol*. 2012 Sep 28;13:127.
- 70- Aggarwal A, Kabbani SS, Rimmer JM, Gennari FJ, Taatjes DJ, Sobel BE, Schneider DJ: Biphasic effects of hemodialysis on platelet reactivity in patients with end-stage renal disease: a potential contributor to cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2002, 40:315–322.
- 71- Moal V, Brunet P, Dou L, Morange S, Sampol J, Berland Y: Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:1834–1841.

- 72- Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003;16:245-56.
- 73- Taher Entezari-Maleki, Azita Hajhossein Talasaz, Mojtaba Salarifar, Molouk Hadjibabaie, Mohammad Reza Javadi, Ali Bozorgi, Yaser Jenab, Mohammad Ali Boroumand and Kheirollah Gholami: Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism; the First Study of Iranian Population *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2014), 13 (1): 319-327
- 74- P.G. Lindqvist, E. Epstein and H. Olsson: Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7: 605–610
- 75- Beer TM, Venner PM, Ryan CW, Petrylak DP, Chatta G, Dean Ruether J, Chi KN, Curd JG, DeLoughery TG High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients *Br J Haematol.* 2006 Nov;135(3):392-4. Epub 2006 Sep 19.
- 76- Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004;279(34):35798–35802
- 77- Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect* 2011;63(5):321–326
- 78- Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M, Power C. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10801
- 79- De la Serna G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature. *J Fam Pract* 1994;39(5):468–477
- 80- Csongrádi E, Nagy Jr B, Fulop T, et al. Increased levels of thrombotic activation markers are positively associated with carotid wall thickness and other atherosclerotic risk factors in obese patients. *Thromb Haemost.* 2011; 106: 683-692
- 81- Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, Wanner C, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Vitamin D status

- and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):1024-32.
- 82- Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G: Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15(9): 1856-1862
- 83- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B: 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168 (15): 1629-1637
- 84- Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systemic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jan;6(1):50-62.
- 85- Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159-65.
- 86- 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
- 87- 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.
- 88- 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.
- 89- Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR: Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487-494
- 90- Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. *Vasc Med*. 1999;4:165-172.
- 91- Medine Cumhuri Cure, M.D.1, Erkan Cure, M.D.2, Suleyman Yuce, M.D.2, Tarkan Yazici, M.D.1, Inanc Karakoyun, M.D.3, and Hasan Efe, M.D.1 Mean Platelet Volume and Vitamin D Level *Ann Lab Med* 2014;34:98-103

- 92- Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:207-212.24.
- 93- Yildirim I, Hur E, Kopturk F. Inflammatory markers: Creactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. *Int J Endocrinol* 2013;2013:802165.

