

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hakan DOĞRUEL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD. Antalya, Türkiye
dogruelhakan@gmail.com

Geliş Tarihi : 10 Temmuz 2022
Received

Kabul Tarihi : 03 Nisan 2023
Accepted

E Yayın Tarihi : 01 Ocak 2024
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Doğruel H, Bora F, Ersoy FF.
Renal Replasman Tedavisi Almayan
Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalığı
Olan Hastalarda Vitamin D Düzeyinin
İnflamatuvar Parametreler ve
Proteinüri ile İlişkisi
Akd Tıp D 2024;10(1): 100-107

Hakan DOĞRUEL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları AD,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD. Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6204-9796

Feyza BORA
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları AD,
Nefroloji BD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2379-2090

Fettah Fevzi ERSOY
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları AD,
Nefroloji BD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9722-1560

DOI: 10.53394/akd.1136799

Renal Replasman Tedavisi Almayan Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Vitamin D Düzeyinin İnflamatuvar Parametreler ve Proteinüri ile İlişkisi

The Association of Vitamin D Status with Inflammatory Parameters and Proteinuria in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease who are not on Renal Replacement Therapy

ÖZ

Amaç:

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve proteinürisi olan hastalarda artan inflamasyon ve oksidatif stresin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin (VD) organizmada birçok işlevinin olduğu son dekatlarda VD reseptörünün farklı dokularda gösterilmesiyle anlaşılmıştır. Biz bu çalışmada KBH olan hastalarda VD düzeyinin, inflamatuvar parametreler ve proteinüri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmaya nefroloji polikliniğinde takip edilen ve henüz renal replasman tedavisi almamış, evre 3-5 KBH hastaları arasından dahil etme kriterlerini karşılayan 314 hasta alındı. Katılımcıların verileri retrospektif ve kesitsel olarak incelendi. Demografik özellikleri, kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH), serum kalsiyum, albumin, fosfor, 25(OH)D₃ parathormon (PTH), spot idrarda protein/kreatinin oranı, nötrofil, lenfosit, platelet, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) kaydedildi. Serum 25(OH)D₃ düzeyine göre; VD eksikliği olanlar (<10 ng/ml), VD yetersizliği olanlar (10-29 ng/ml) ve VD düzeyi normal olanlar (>29 ng/ml) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Gruplar, inflamatuvar parametreler ve proteinüri düzeyi yönünden karşılaştırıldı. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı.

Bulgular:

VD grupları arasında inflamatuvar parametreler (CRP, NLO ve PLO) açısından fark saptanmadı. Spot idrarda protein/kreatinin oranı; VD eksikliği olanlarda, hem VD yetersizliği olanlardan (p=0,007) hem de VD düzeyi normal olanlardan (p=0,001) yüksekti. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde VD düzeyi ile proteinüri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (r:-0,267; p<0,01). Nefrotik düzeyin altında proteinürisi olan bireylerde de VD düzeyi ve proteinüri ilişkisinin korunduğu saptandı (p=0,018).

Sonuç:

VD eksikliği olan hastalarda proteinüri miktarı daha yüksek saptandı. Ayrıca proteinüri düzeyi ile VD düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği ve bu ilişkinin nefrotik düzeyin altında proteinürisi olan hastalarda da korunduğu görüldü. Bu noktada renal ve kardiyovasküler açıdan önemli bir risk faktörü olan proteinürinin azaltılması noktasında VD'nin rolü gündeme gelebilir.

Anahtar Sözcükler:

D vitamini ve proteinüri, Kronik böbrek hastalığı ve inflamasyon, İnflamasyon, Proteinüri

ABSTRACT**Objective:**

It has been demonstrated that increased oxidative stress and inflammation are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) and proteinuria. In recent years, it has been understood that vitamin D (VD) has many roles, with the demonstration of the VD receptor in many tissues. In this study, we wanted to assess the association of VD level with inflammatory parameters and proteinuria in individuals with CKD.

Material and Methods:

The study included 314 patients who were followed up in the nephrology outpatient clinic with the diagnosis of CKD, had not received renal replacement therapy yet and met the inclusion criteria. The data of the participants were analyzed retrospectively and cross-sectionally. Demographic characteristics, creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum calcium, albumin, phosphorus, 25(OH)D₃, parathormone (PTH), spot urine protein/creatinine ratio, neutrophil, lymphocyte, platelet, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) were recorded. According to serum 25(OH)D₃ level; three groups were formed those with VD deficiency (<10 ng/ml), those with VD insufficiency (10-29 ng/ml), and those with normal VD level (>29 ng/ml). The groups were compared in terms of inflammatory parameters and proteinuria levels. Analyses were performed by using the SPSS 23.0 program.

Results:

There is no difference between the VD groups in terms of inflammatory parameters (CRP, NLR, and PLR). The protein/creatinine ratio in spot urine is higher in patients with VD deficiency than both those with VD insufficiency (p=0.007) and those with normal VD levels (p=0.001). In addition, a negative correlation was found between VD level and proteinuria (r=-0.267; p<0.01). It was found that the association between VD level and proteinuria was preserved in individuals with proteinuria below the nephrotic level (p=0.018).

Conclusion:

It was observed that the proteinuria level was negatively correlated with the VD level and reached higher values in those with VD deficiency. At this point, the role of VD in reducing proteinuria, which is an important factor in renal and cardiovascular terms, may become a current issue.

Key Words:

Vitamin D and proteinuria, Chronic kidney disease and inflammation, Inflammation, Proteinuria

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) etiyolojik nedenden bağımsız olarak en az üç ay süren geri dönüşümsüz objektif böbrek hasarı ve/veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olmasıdır (1). Tahmini GFH, böbrek fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan en değerli metottur (1). KBH olan bireylerde mortalite hızı, KBH olmayanlara göre daha yüksektir (2). Ayrıca KBH olan hastaların büyük bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemeden kaybedilmektedirler (3). KBH olanlarda yüksek morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri kronik inflamasyondur (4). Mevcut kanıtlar KBH olan hastalarda inflamasyonun ve oksidatif stresin artığını ve bu artışın yüksek oranda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olduğunu göstermektedir (5).

D vitamini (VD) yağda eriyen bir hormondur. VD, deride üretildiği gibi dışarıdan hazır olarak da alınabilir. VD deride iki aşamalı non-enzimatik süreç ile sentezlenir (6). VD; endokrin, otokrin ve parakrin etkileri olan, feedback mekanizması ile kontrolü sağlanan bir hormondur (6).

Son yıllarda; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) yeni bir inflamatuvar belirteç olarak tanımlanmış ve farklı popülasyonlarda çalışılmıştır. Platelet/lenfosit oranı da (PLO) son yıllarda tanımlanmış bir diğer inflamatuvar belirteçtir. PLO'nun koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve kalp kapak hastalığı olanlarda olumsuz sonuçları göstermede prediktör olabileceği belirtilmektedir (7-10).

Biz bu çalışmamızda, henüz renal replasman tedavisi almamış KBH hastalarının serum 25(OH)D₃ düzeyi ile inflamatuvar belirteçler ve proteinüri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Prof. Dr. Fettah Fevzi ERSOY'un danışmanlığında Dr. Hakan DOĞRUEL'in Akdeniz Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğu uzmanlık tezinden üretilmiş olup, Araştırma ve Yayın Etiği ile Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak tasarlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan Etik Kurul Onayı alınmıştır (Tarih: 23/8/2017, karar no: 523).

Çalışmaya 18 Ağustos 2017 tarihine kadar hastanemiz erişkin Nefroloji Polikliniğine başvuran hastalar arasından tetkik ve tedavisi bu tarihe kadar tamamlanmış hastalar alındı. Dahil etme kriterleri; tahmini GFH'nın 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması, renal replasman tedavisi almamış olmak ve 18 yaşın üzerinde olmak olarak belirlendi. Malign hastalık öyküsü olan, herhangi bir sebeple steroid tedavisi almakta olan, aktif infeksiyon belirtisi ve/veya bulgusu olan, immünsupresif ve/veya immünmodülatör ilaç kullanmakta olan, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların; demografik özellikleri, kreatinin, tahmini GFH'ı, serum kalsiyum, albumin, fosfor, 25(OH)D₃ parathormon (PTH), spot idrarda protein/kreatinin oranı, nötrofil düzeyi, lenfosit düzeyi, platelet düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) kaydedildi. Veriler retrospektif ve kesitsel olarak incelendi.

Klasik KBH evreleme sistemine göre hastalar tahmini GFH 30-59 ml/dk/1,73 m² arasında olanlar evre 3, 15-29 ml/dk/1,73 m² arasında olanlar evre 4, 15 ml/dk/1,73 m² den düşük olanlar evre 5 olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. 25(OH)D₃ düzeyi, 10 ng/ml'den düşük ise VD eksikliği (grup 1), 10-29 ng/ml arasında ise VD yetersizliği (grup 2), 30 ng/ml ve üzerinde ise normal VD düzeyi (grup 3) olarak tanımlandı (11).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile sunuldu. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerler 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fischer'in Kesin Testi (Fischer's Exact Test), küçük ise Pearson Ki-Kare (Pearson Chi-Square) testi kullanıldı. Normallik varsayımı Shapiro Wilks Testi ile değerlendirildi. Üç grubun VD düzeyleri arasındaki farkın analizinde Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlı çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn prosedürü uygulandı. Ordinal ve sayısal değişkenler arasındaki ilişki, Sperman Korelasyon Testi ile incelendi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Evre 3 KBH, evre 4 KBH ve henüz renal replasman tedavisi almayan evre 5 KBH grupları sırası ile 131, 134 ve 49 hastadan oluşmaktadır. Yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden gruplar arasında fark saptanmadı. KBH gruplarının karşılaştırılmasında CRP değerleri arasında fark yokken (p>0,05), NLO değerinin evre 3 KBH hastalarında, hem evre 4 (p=0,009) hem de evre 5 (p=0,002) KBH hastalarından düşük olduğu görüldü. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo I'de verildi.

Tablo I: Hastaların demografik ve laboratuvar verileri

	Evre 3 KBH (n:131)	Evre 4 KBH (n:134)	Evre 5 KBH (n:49)	Total (n:314)	P
Hasta sayısı n(%)	131 (% 41,7)	134 (% 42,7)	49 (% 15,6)	314 (% 100)	
Yaş ort. (ss)	61,7 (± 12,9)	59,6 (± 14,1)	59,1 (± 12,3)	60,4 (± 13,3)	0,12
Cinsiyet					0,82
Kadın n (%)	47 (% 43,2)	44 (% 40,3)	18 (% 16,5)	109 (% 100)	
Erkek n (%)	84 (% 41)	90 (% 44)	31 (% 15)	205 (% 100)	
Kreatinin (mg/dL) ort. (ss)*	1,67 (± 0,33) ^{ab}	2,84 (± 0,69) ^{bc}	4,79 (± 1,3) ^{bc}	2,66 (± 1,28)	<0,01
tGFH (ml/dk/1,73 m ²) ort.(ss)*	40,4 (± 7,75) ^{ab}	21,8 (± 4,4) ^{bc}	11,2 (± 2,4) ^{bc}	27,9 (± 12,6)	<0,01
Kalsiyum (mg/dL) ort. (ss)*	9,5 (± 0,53) ^{ab}	9,31 (± 0,68) ^{bc}	9,04 (± 0,67) ^{bc}	9,35 (± 0,64)	<0,01
Fosfor (mg/dL) ort. (ss)*	3,66 (± 0,66) ^{ab}	4,04 (± 0,66) ^{bc}	4,69 (± 0,88) ^{bc}	3,98 (± 0,78)	<0,01
Albumin (gr/dL) ort. (ss)	4,2 (± 0,34)	4,13 (± 0,30)	4,08 (± 0,35)	4,25 (± 0,33)	0,63
PTH (pg/mL) med.(min-maks)*	80(9,5-466) ^{ab}	135(9-493) ^{bc}	189(21-1900) ^{bc}	114(9-1900)	<0,01
25(OH)D ₃ (ng/mL) ort. (ss)	23,4 (± 21,1)	19,4 (± 12)	17,3 (± 10)	20,8 (± 16,3)	0,85
Nötrofil (bin/mm ³) ort. (ss)	5,13 (± 1,94)	5,28 (± 1,5)	5,56 (± 1,92)	5,26 (± 1,76)	0,93
Lenfosit (bin/mm ³) ort. (ss)	2,02 (± 0,66) ^a	1,85 (± 0,66)	1,75 (± 0,55) ^a	1,90 (± 0,65)	0,014
Platelet (bin/mm ³) ort. (ss)	240 (± 73)	244 (± 78)	220 (± 73)	242 (± 75)	0,91
CRP (mg/dL) med.(min-maks)	0,4 (0,1-10)	0,30 (0-3,31)	0,43 (0,1-9)	0,4 (0-10)	0,46
NLO ort. (ss)	2,85 (± 1,73) ^{ab}	3,30 (± 2,19) ^a	3,39 (± 1,3) ^b	3,13 (± 1,9)	0,001
PLO ort. (ss)	132 (± 65,9) ^a	147,8 (± 77,4) ^a	148 (± 56,6)	141 (± 70)	0,16

*3 grup arasında fark var.

KBH: kronik böbrek hastalığı, tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, PTH: parathormon, 25(OH)D₃: 25 hidroksi vitamin D, CRP: C-reaktif protein, NLO: nötrofil/lenfosit oranı PLO: platelet/lenfosit oranı

Toplam 64 (%20) hastada VD düzeyi eksikliği (grup 1) saptanırken, 186 (%60) hastada VD yetersizliği (grup 2), 64 (%20) hastada ise VD düzeyi normal (grup 3) saptandı. KBH grupları arasında VD eksikliğinin sıklığı yönünden fark saptanmadı (p=0,85) (Tablo II).

Tablo II: Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre vitamin D durumu

Vitamin D durumu düzeyi	Evre 3 KBH (n:131)	Evre 4 KBH (n:134)	Evre 5 KBH (n:49)	Total (n:314)	P
Grup 1 n (%)	22 (% 16,8)	26 (%19,4)	16 (%32,7)	64 (%20)	0,85
Grup 2 n (%)	77 (% 58,8)	85 (%63,4)	24 (% 49)	186 (%60)	
Grup 3 n (%)	32 (% 24,4)	23 (%17,2)	9 (%18,3)	64 (%20)	

KBH: kronik böbrek hastalığı, grup 1: vitamin D düzeyi 10 ng/ml'den düşük olanlar, grup 2: vitamin D düzeyi 10-29 ng/ml arasında olanlar, grup 3: vitamin D düzeyi 30 ng/ml ve üzerinde olanlar

VD düzeyine göre oluşturulan grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında CRP, NLO ve PLO değerlerinde fark saptanmadı (p>0,05). Spot idrarda protein/kreatinin oranı; grup 1'de hem grup 2'den (Sırası ile 1,49 mg/mg (0,04-10,1), 0,68 mg/mg (0,03-12) p=0,001) hem de grup 3'den (Sırası ile 1,49 mg/mg (0,04-10,1), 0,41 mg/mg (0,02-7,2), p<0,001) yüksek saptandı. Grup 2 ile grup 3 arasında ise spot idrarda protein/kreatinin oranı benzerdi (Sırası ile 0,68 mg/mg (0,03-12), 0,41 mg/mg (0,02-7,2) p=0,708) (Tablo III).

Tablo III: Vitamin D düzeyine göre inflamatuvar parametreler ve proteinüri miktarı

	Grup 1 (n:64)	Grup 2 (n:186)	Grup 3 (n:64)	P
Kreatinin (mg/dL) (ort±ss)	2,86 (±1,42)	2,62 (±1,18)	2,55 (±1,41)	0,252
tGFH (ml/dk/1,73 m ²) (ort±ss)	25,2 (±13,1) ^a	27,7 (±11,6)	31,2 (±14,0) ^a	0,040
CRP (mg/dl) med.(min-maks)	0,5 (0,02-9)	0,36 (0,01-10)	0,32(0-10)	0,249
İdr.pro/kr(mg/mg)med.(min-maks)	1,49(0,04-10) ^{bc}	0,68(0,03-12) ^b	0,41(0,02-7,2) ^a	<0,001
NLO (ort±ss)	3,08 (±1,74)	3,16 (±2,09)	3,07 (±1,42)	0,762
PLO (ort±ss)	143,6 (±61,6)	145,1 (±79,5)	127,7 (±42)	0,389

Grup 1: vitamin D düzeyi 10 ng/ml'den düşük olanlar, grup 2: vitamin D düzeyi 10-29 ng/ml arasında olanlar, grup 3: vitamin D düzeyi 30 ng/ml ve üzerinde olanlar, tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, idr. pro/kr: spot idrarda protein/kreatinin oranı, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, PLO: platelet/lenfosit oranı

VD düzeyi ile spot idrarda protein/kreatinin oranı arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (r: -0,267; p<0,001).

Proteinürisi nefrotik düzeyin altında olan hastalar (spot idrar protein/kreatinin<3,5 mg/mg ; n:257) vitamin D düzeyi ile proteinüri miktarı arasındaki ilişki yönünden değerlendirildi. Grup 1'de spot idrar protein/kreatinin oranı hem grup 2'den (Sırası ile 1,05 mg/mg (0,04-3,47); 0,60 mg/mg (0,03-3,48), p=0,022) hem de grup 3'den (Sırası ile 1,05 mg/mg (0,04-3,47); 0,35 (0,02-3,41), p=0,009) yüksek saptandı. Grup 2 ile grup 3 arasında (sırası ile 0,60 mg/mg (0,03-3,48), 0,35 mg/mg (0,02-3,41), p=0,24) fark saptanmadı (Tablo IV).

Tablo IV: Nefrotik düzeyin altında proteinürisi olanlarda Vitamin D düzeyine göre proteinüri miktarı

	Grup 1 (n:49)	Grup 2 (n:154)	Grup 3 (n:54)	P
İdr.pro/kr (mg/mg) med.(min-maks)	1,05(0,04-3,47) ^{ab}	0,60 (0,03-3,48) ^a	0,35 (0,02-3,41) ^b	0,018

Grup 1: vitamin D düzeyi 10 ng/ml'den düşük olanlar, grup 2: vitamin D düzeyi 10-29 ng/ml arasında olanlar, grup 3: vitamin D düzeyi 30 ng/ml ve üzerinde olanlar, idr. pro/kr: spot idrarda protein/kreatinin oranı.

Proteinüri miktarı nefrotik düzeyin altında olan grupta VD düzeyi ile spot idrar protein/kreatinin oranı arasında negatif korelasyon (r: -0,224; p<0,001) saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada KBH olan hastalar arasında VD eksikliği olanlarda proteinüri düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. KBH ile beraber nefrotik düzeyin altında proteinürisi olan bireylerde de ilişkinin korunduğu gözlemlendi. VD düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında inflamatuvar belirteçlerden CRP, NLO ve PLO değerlerinde fark saptanmadı. Proteinüri miktarı nefrotik düzeyin altında olan grupta VD düzeyi ile spot idrar protein/kreatinin oranı arasında negatif korelasyon saptandı.

Ülkemizde KBH ve eşlik eden hastalıkların prevalansının incelendiği CREDIT çalışmasında; yetişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 olarak raporlanmıştır. Bu hastaların yaklaşık 1/3'ünün evre 3-5 KBH hastası olduğu saptanmıştır (12). Bu veriler KBH'nın ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olduğuna işaret etmektedir.

Özellikle SDBY hastalarında olmak üzere KBH hastalarında kronik inflamasyon oldukça sıktır. Organizmada oksidan ve anti-oksidan sistemler arasında denge vardır. Bu dengenin oksidasyon lehine bozulması neticesinde reaktif oksijen ürünleri ortamda artar ve hücrel hasar meydana gelir. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Birçok hastalığın patogenezinde kritik öneme sahip bir olaydır (13). Kronik inflamasyon; üremi, artan proinflamatuvar sitokin düzeyleri, karbonil stres, oksidatif stres, artmış enfeksiyon sıklığı, protein-enerji kaybı ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (14, 15). Akut faz yanıtı, inflamasyona eşlik eden temel fizyopatolojik olaydır (14). Nötrofiller vasküler endotelde hasar oluşturan moleküller salgılamakta lenfositlerin inflamasyonu düzenleyici ve anti-aterosklerotik özellikleri vardır (16). NLO'nun sistemik inflamasyon durumunda prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (16-21). NLO'nun bazı malignitelerde mortalite ve nüks riskini belirleme amacı ile kullanılabilir maliyet etkin bir belirteç olduğu da belirtilmektedir (17, 19, 21). Kardiyovasküler çalışmalarda ise miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği olanlarda mortalite prediktörü olabileceği bildirilmiştir (16, 20). Birçok çalışmada NLO'nun farklı inflamatuvar belirteçlerle korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda; NLO'nun KBH olan hastalarda progresyon yönünden major bir prediktör olabileceği belirtilmektedir (22-24).

KBH olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riski 10-20 kat artmış olup mortalitenin en önemli nedenidir (25). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi vs.) KBH'da yüksek kardiyovasküler riski açıklamakta yetersiz kalmaktadır. KBH olan hastalarda artan inflamasyon ve oksidatif stresin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3-5). Birçok çalışmada NLO ve PLO'nun diğer inflamatuvar parametrelerle (CRP, hs-CRP ve IL-6) korelasyonu saptanmıştır (23, 26, 27). Bu çalışmada evre 3 KBH olan hastalarda evre 4 ve 5'e göre daha düşük NLO değerleri saptandı. Evre 4 ve evre 5 KBH hastalarında ise NLO benzer saptandı (p: 0,641). Bu sonuç, KBH hastalarında ileri evrelerde kronik inflamasyonun arttığını destekler niteliktedir.

KBH olan hastalarda VD eksikliğinin oldukça sık olduğu prediyaliz, hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarını içeren çalışmalarda gösterilmiştir (28-30). Bu çalışmada subop-

timal VD düzeyine sahip hasta oranı %80 olup sonuçlar literatür verileri ile benzerdir. Ayrıca tahmini GFH'nın VD düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (r: 0,158, p:0,005). Bu da KBH progrese oldukça daha düşük VD düzeyleri görüldüğünü göstermektedir.

1970'li yıllarda VD'nin sadece kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak araştırmalar sonucunda vitamin D reseptörünün (VDR) birçok farklı dokuda (over, testis, meme, prostat, akciğer, plasenta, bağırsak, bağışıklık sistemi hücreleri vs.) gösterilmesinden sonra organizmada birçok görevi olduğu anlaşılmıştır (31). Birçok araştırmada VD'nin immün sistemde rolü gösterilmiştir (6, 32, 33). VD'nin inflamasyon ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber ilişkiyi gösteremeyen çalışmalar da vardır. Mirchi ve ark.'nın PD ve HD hastaları ile yaptığı çalışmada HD hastalarında serum VD düzeyinin NLO ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ile ilişkisi saptanmıştır. Düşük serum VD düzeyi olan hastalarda daha yüksek NLO ve hs-CRP değerleri saptanmıştır (11). Akbas ve ark.'nın serum kreatinin düzeyi <1,2 mg/dL olan toplam 4120 hasta ile yaptığı çalışmada serum VD seviyesi düşük olan grupta daha yüksek NLO ve PLO değerleri saptanmıştır (34). Farklı bir çalışmada ise ne KBH'ı olmayan bireylerde ne de KBH'ı olan bireylerde serum VD düzeyi inflamatuvar belirteçler ile ilişkili bulunmamıştır (35). Bu çalışmada; VD eksikliği, yetersizliği ve normal VD düzeyine sahip hastalar arasında NLO, PLO ve CRP düzeyleri açısından fark saptanmadı. Ayrıca serum VD düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda VD düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki gösterilemedi.

Proteinüri, KBH'da hastalık progresyon faktörleri arasında tanımlanmış olmakla beraber azaltılması hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya önlemek yönünden önem arz etmektedir (36-38). Proteinürinin kronik böbrek yetmezliğine ilerleme riski ile güçlü bir ilişkisi vardır (39). Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokörleri [anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)] proteinüriyi azaltmakta ve kronik böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatmaktadır (40). Momeni ve ark. yaptıkları bir çalışmada VD eksikliği veya VD yetersizliği olan tip 2 DM hastalarında VD replasmanını plasebo ile karşılaştırmışlardır. Söz konusu çalışmada VD replasmanının proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (41). Başka bir çalışmada diyabetik nefropati (DN) tanısı ile takip edilen ve RAAS blokörü kullanmakta olan hastalarda oral kolekalsiferol ile VD düzeyini düzeltmenin albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (42). Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada nefropatisi olan DM hastaları normoalbuminürik DM hastaları ile karşılaştırılmış olup nefropatisi olan hastalarda VD düzeyleri daha düşük saptanmıştır (43). Aynı çalışmada VD düzeyi düşük ve DN olanlarda 800 IU/gün oral kolekalsiferol verilmiş ve 2 aylık süreçte albuminürinin azaldığı görülmüştür (43).

Bu çalışmada, KBH olanlarda yapılan analizlerde grup 1, grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında spot idrarda protein/kreatinin oranı en az iki grupta farklı saptandı. Yapılan ikili analizlerde ise grup 1'de spot idrar protein/kreatinin oranı hem grup 2 hem de grup 3'ten daha yüksekti. Grup 2-3 spot idrar protein/kreatinin oranı

ise benzer saptandı. Ayrıca serum VD düzeyi ile spot idrar protein/kreatinin oranı arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı, bağlayıcı proteinlerin atılımı nedeni ile VD eksikliğine sebep olabilmektedir. Albejante ve ark. preeklampsi tanısı ile beraber proteinüri olan gebelerde idrarda VD bağlayıcı protein ve kubilin atılımını normotansif kontrol ve proteinüri olmayan preeklampsi tanılı gebelere göre daha yüksek saptamışlardır. Söz konusu çalışmada; VD bağlayıcı protein atılımı ile serum VD düzeyi arasında korelasyon ve gruplar arasında serum VD düzeyi yönünden farklılık saptanmamıştır (44). Bir başka çalışmada; idrarda VD bağlayıcı protein atılımı ile serum VD düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (n=682, median spot idrarda albumin/kreatinin oranı 0,54 (0,35-0,83) mg/mmol) (45). Nefrotik düzeyin altında proteinüri olan bireylerde proteinürinin bağlayıcı protein atılımı nedeni ile serum VD düzeyinde azalmaya neden olduğu net bir şekilde ortaya konulamamıştır (44, 45). Bu sebeple nefrotik düzeyin altında proteinüri olan bireylerde analiz yapıldı ve ilişkinin korunduğu gözlemlendi. Son yıllarda VD metabolitlerinin RAAS inhibasyonunda rolü olduğu ayrıca glomerüloskleroza önleyerek ve anti-proteinürik etki ile renoprotektif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (46, 47).

Çalışmamızda serum VD düzeyi ile proteinüri miktarı arasında ilişki saptanmış olup, elde edilen sonuçlar daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bu sonuçlara göre düşük VD düzeyleri, diğer etiyolojik nedenler ve risk faktörleri ile beraber proteinüri sürecine katkıda bulunuyor olabilir.

Son yıllarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında kronik inflamasyon ve oksidatif stresin kardiyovasküler hastalık gelişimindeki rolü ve süreci etkileyen faktörler üzerinde durulmaktadır. VD eksikliğinin renal ve kardiyovasküler açıdan olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (48-50). VD düzeyinin inflamasyon ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise gösterilememiştir (11, 34, 35, 39). Bu çalışmada KBH olanlarda serum VD düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında fark saptanmadı. KBH olan hastalar arasında VD eksikliği olanlarda proteinürinin daha fazla olduğu saptandı. Ayrıca VD düzeyi ile proteinüri düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği görüldü.

Hastaların ırk ve genetik özellikleri, yaşam tarzı ve diyet özellikleri, vücut kitle indeksleri, KBH'nın süresi, VD kullanım durumu ve 1, 25 dihidroksikolekalsiferol düzeyleri bilinmiyordu. İnflamatuvar belirteçlerden daha hassas olanları (hs CRP ve IL 6) çalışmamızda bakılmamıştır. Bu durumlarla beraber çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması kısıtlılıklar arasındadır.

SONUÇ

Risk faktörlerini tanımlamak; hastaları erken tanımak ve risk altındaki bireylerde önleyici stratejiler geliştirmenin yanında KBH olan bireylerde hastalık progresyonunu yavaşlatmak ve KBH'nın beraberinde getirdiği olumsuz sonuçları azaltmak yönünden önem taşımaktadır. VD eksikliği olan hastalarda proteinüri miktarı daha yüksek saptandı. Ayrıca proteinüri düzeyi ile VD düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği ve bu ilişkinin nefrotik düzeyin altında proteinüri olan hastalarda da korunduğu görüldü. Renal ve kardiyovasküler açıdan önemli bir risk faktörü olan proteinürinin azaltılması noktasında VD'nin rolü gündeme daha çok gelebilir.

Etik Komite Onayı:

Bu çalışma Helsinki deklarasyon ilkelerine, tüm ulusal düzenlemelere, araştırma ve yayım etiğine uygun olarak yapılmıştır. Araştırmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden yazılı izin ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 23/8/2017, karar no: 523).

Hasta Onam Formu:

Çalışma retrospektif olduğu için aydınlatılmış onam formu doldurulmamıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir/kavram – H.D., F.F.E.; Tasarım – H.D., F.B. F.F.E.; Denetleme/danışmanlık – F.B., F.F.E.; Veri toplama veya işleme – H.D., F.B.; Analiz/Yorum – H.D., F.B., F.F.E.; Literatür tarama – H.D.; Yazan – H.D.; Eleştirel inceleme – H.D., F.B., F.F.E.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecekleri çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
2. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. 2012. p. A7-e420. (<https://www.usrds.org/previous-adrs/2010-2019/>)
3. Maxine A. Papadakis Stephen J. McPhee: Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi-2016.
4. Sterling KA, Eftekhari P, Girndt M, Kimmel PL, Raj DS. The immunoregulatory function of vitamin D: implications in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(7):403-12.
5. Oberg B, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease *Kidney Int*. 2004;65:1009-16.
6. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014;21(3):319-29.
7. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, Eller P, Rief P, Hackl G, Pilger E. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS one*. 2013;8(7):e67688.
8. Gürsoy OM, Karakoyun S, Kalçık M, Gökdeniz T, Yesin M, Gündüz S, Astarcioglu MA, Ozkan M, Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis. *The American journal of cardiology*. 2014;113(5):860-4.
9. Açar G, Kalkan ME, Avcı A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, Özkan B, Alici G, Esen AM, The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(5):462-8.
10. Yıldız A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, Aydın M, Ülgen MS The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2015;21(3):223-8.
11. Mirchi E, Saghafi H, Gharehbeqlou M, Aghaali M, Rezaian Z, Ghaviahd M. Association between 25-hydroxyvitamin D level and inflammatory and nutritional factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in Qom, Iran. 2016.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
13. Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2009;47(3):372-81.
14. Csaba P Kovesdy M, FASNKamyar Kalantar-Zadeh. Inflammation in patients with kidney function impairment. https://www.uptodate.com/contents/inflammation-in-patients-with-kidney-function-impairment?search=Inflammation%20in%20renal%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
15. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *Journal of Renal Nutrition*. 2012;22(1):149-56.
16. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacosiere K, Gaddam S, Gobunsuy R, Jadonath S, Baldari D, McCord D, Lafferty J. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;106(4):470-6.
17. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surgery*. 2010;200(2):197-203.
18. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):186-91.
19. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2010;184(3):873-8.

20. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Capodilupo R. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J. Cardiol.* 2011;107(3):433-8.
21. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. Pretreatment neutrophil: lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer research.* 2012;32(4):1555-61.
22. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *Journal of Nephrology.* 2012;26(2):358-65.
23. Okyay GU, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, Derici U, Erten Y. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Renal failure.* 2013;35(1):29-36.
24. Binnetoğlu E, Şengül E, Halhallı G, Dindar S, Şen H. Is neutrophil lymphocyte ratio an indicator for proteinuria in chronic kidney disease? *Journal of clinical laboratory analysis.* 2014;28(6):487-92.
25. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
26. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Demirtas L, Turk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International.* 2013;17(3):391-6.
27. Yilmaz G, Sevinc C, Ustundag S, Yavuz YC, Hacıbekiroglu T, Hatipoglu E, Baysal M. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2017;28(1):90.
28. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *American journal of nephrology.* 2004;24(5):503-10.
29. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2007;16(2):77-82.
30. Arulanantham R, Mariappari S, Radhakrishnan S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic kidney disease: A single centered study from a rural tertiary care hospital in South India. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare.* 2016;3(22):978-82.
31. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(2):471-8.
32. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2011;42(1):14-27.
33. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheumatic Disease Clinics.* 2012;38(1):125-39.
34. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Archives of medical science: AMS.* 2016;12(4):721.
35. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Inflammatory markers: C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. *International Journal of Endocrinology.* 2013;2013.
36. Nahas ME. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney international.* 2005;68(6):2918-29.
37. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement.* 2009(113):S1-S130.
38. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet.* 2012;379(9811):165-80.
39. Agrawal V, Marinescu V, Agarwal M, McCullough PA. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease. *Nature Reviews Cardiology.* 2009;6(4):301-11.
40. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *American journal of nephrology.* 2010;31(6):541-50.
41. Momeni A, Mirhosseini M, Kabiri M, Kheiri S. Effect of vitamin D on proteinuria in type 2 diabetic patients. *Journal of nephropathology.* 2017;6(1):10.

42. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, Mayr M, Tam FWK. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney international*. 2011;80(8):851-60.
43. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, Chen H, Jia W. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS one*. 2012;7(11):e50510.
44. Albejante MC, Kunz TCM, Ferreira MFC, Júnior JHZR, de Almeida RJ, Bacigalupo LDS, Matheus LHG, Dalboni MA, Camacho CP, Dellê H. Proteinuria is Associated with Urinary Loss of Cubilin and Vitamin D-Binding Protein in Patients with Preeclampsia. *Sci Rep*. 2020;10(1):3956.
45. Wang, Z. W. (2018). The association urinary of vitamin D binding protein with kidney dysfunction and hypovitaminosis D in patients at risk for type 2 diabetes (Order No. 10823940). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (2138278750). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/association-urinary-vitamin-d-binding-protein/docview/2138278750/se-2>
46. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1, 25 (OH) 2 vitamin D3 on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney international*. 1998;53(6):1696-705.
47. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto A, Kong J, Quigg RJ, Li YC. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney international*. 2008;73(2):163-71.
48. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of hypertension*. 2007;20(7):713-9.
49. Schmitz KJ, Skinner HG, Bautista LE, Fingerlin TE, Langefeld CD, Hicks PJ, Haffner SM, Bryer-Ash M, Wagenknecht LE, Bowden DW, Norris JM, Engelman CD. Association of 25-hydroxyvitamin D with blood pressure in predominantly 25-hydroxyvitamin D deficient Hispanic and African Americans. *American journal of hypertension*. 2009;22(8):867-70.
50. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(11):2794-802.