

The relationship between vitamin D deficiency and increased mean platelet volume in renal transplant recipients

Böbrek nakilli hastalarda D vitamini ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki

Gülşah SASAK¹, Alihan ORAL², Semih BAŞÇI²

ABSTRACT

Vitamin D is a steroidal hormone produced by skin under the impact of sunlight. Vitamin D plays a role in vital events as cellular growth, proliferation, apoptosis, oxidative stress, membrane transport, cellular adhesion, and immune system function. Vitamin D deficiency is claimed to affect mean platelet volume (MPV) by its impact on inflammatory system. In various studies increased MPV has been shown to be related to vascular diseases as venous thromboembolism, hypertension, and coronary artery disease. To our knowledge, there is no study about the relation between vitamin D and MPV in kidney transplant recipients (KTRs). The aim of this study is to determine the relation between vitamin D levels, MPV and cardiovascular disease (CVD) in KTRs. Ninety two out of 150 patients whose vitamin D levels were measured were admitted to our clinic between November-December 2015. Patients' data were retrospectively gathered. Patients were grouped in two categories according to vitamin D levels: Group I vitamin <20 ng/mL (n:63) and Group II vitamin D >20 ng/mL (n:29). Any correlation between MPV, CVD, and vitamin D was not detected. In our study, 68.5% of the patients had vitamin D deficiency. This incidence was similar to that found in other studies. In correlation analysis any correlation was not determined between vitamin D levels and MPV ($r_s=0.16$, $p=0.60$). MPV did not correlate with CVD ($p=0.19$). Although there is great interest in vitamin D and MPV, it is unclear whether vitamin D deficiency causes inflammation and MPV can be used as a marker of vitamin D deficiency in KTRs. When vitamin D replacement is performed, it should be noted that there may be adverse effects due to accumulation of vitamin D, as well as the positive effects expected from this treatment. Further randomized controlled trials are needed to address the relationship between vitamin D deficiency, MPV and CVD.

Keywords: Platelet Activation, kidney transplantation, vitamin D

ÖZ

Vitamin D, deride ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir hormondur. Aktif vitamin D'nin hücreyel büyüme, proliferasyon ve apoptozis, oksidatif stres, membran transportu, matriks hemostazi, hücre adezyonu, immun sistem fonksiyonu gibi yaşamsal olaylarda rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, inflamatuvar sisteme etkileri sonucunda vitamin D eksikliğinin ortalama trombosit hacminde (OTH) artışa yol açtığı iddia edilmiştir. Yüksek OTH'ın venöz tromboembolizm, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi damar hastalıkları ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bilgilerimize göre, şu ana kadar böbrek nakilli hastalarda vitamin D düzeyi ve OTH arasındaki ilişkiye dair bir yayın yoktur. Biz de çalışmamızda stabil böbrek nakilli hastalarda vitamin D düzeyi, OTH ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Kasım-Aralık 2015 tarihleri arasında polikliniğe vuran 150 hastadan vitamin D düzeyi ölçülmüş olan 92'si alındı. Hasta bilgileri retrospektif olarak toplandı. Hastalar, vitamin D düzeyi <20 ng/mL olanlar grup I (n:63), >20 ng/mL olanlar grup II (n:29) olarak ikiye ayrıldı. Çalışmamızdaki hastaların %68,5'inde vitamin D eksikliği vardı. Bu oran daha önceki çalışmalarda bulunan oran ile benzerdi. Korelasyon analizinde vitamin D düzeyi ve OTH ve KVH varlığı arasında bir ilişki saptanamadı ($p=0,60$, $p=0,19$). Vitamin D ve OTH üzerine büyük bir ilgi olsa da böbrek nakilli hastalarda vitamin D eksikliğinin inflamasyona yol açıp açmadığı ve OTH'nin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı netleşmemiştir. Vitaminin D replasmanı yapılırken bu tedaviden beklenen olumlu etkilerin yanı sıra birikime bağlı zararlı etkilerinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Vitamin D eksikliği, OTH ile KVH arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Trombosit aktivasyonu, böbrek nakli, D vitamini

GİRİŞ

Vitamin D esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den

ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir hormondur. Kemik dışı etkileri daha az bilinmekle birlikte, aktif vitamin D'nin hücreyel büyüme, prolifere-

Received: 23.02.2017

Accepted: 29.05.2017

İstanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, ¹Department of Nephrology, ²Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey
Yazışma adresi: Gulshah Sasak, İstanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Department of Nephrology, İstanbul, Turkey
e-mail: gulsahsasak@gmail.com

rasyon ve apoptozis, oksidatif stres, membran transportu, matriks hemostazı, hücre adezyonu ve immün sistem fonksiyonu gibi yaşamsal olaylarda rol oynadığı düşünülmektedir^{1,2}.

OTH, trombositlerin boyutunu yansıtan ve trombositler hakkında bilgi veren bir belirteçdir. Otomatik kan sayım cihazları ile kolaylıkla ölçülebilmektedir³. Büyük boyutlu trombositler daha fazla granül içerir, kollajenle daha hızlı agregat oluşturur, tromboksan A2 seviyeleri daha yüksektir ve yüzeylerinde daha fazla glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptörü bulunur⁴. Yüksek OTH'ın venöz tromboembolizm, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi arteriyel ve venöz damar hastalıkları ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁵⁻⁷. Ju ve ark.'nın⁸ evre 2-4 kronik böbrek hastalarında yaptıkları bir çalışmada OTH, kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü olanlarda daha yüksek saptanmış ve ayrıca glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile de negatif korele olduğu bulunmuştur.

Vitamin D eksikliği bütün yaş gruplarını etkileyen yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Bazı çalışmalarda, inflamatuvar sisteme etkileri sonucunda vitamin D eksikliğinin ortalama trombosit hacminde (OTH) artışa yol açtığı iddia edilmiştir^{9,10}.

Bilgilerimize göre, şu ana kadar böbrek nakilli hastalarda vitamin D düzeyi ve OTH arasındaki ilişkiye dair bir yayın yoktur. Bu nedenle biz de çalışmamızda, stabil böbrek nakilli hastalarda vitamin D düzeyi, OTH ve KVH arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde takip edilen nakil olduğu tarihten itibaren en az 6 ay geçen ve Kasım-Aralık 2015 tarihleri arasında polikliniğe başvuran, son 6 ay içinde akut rejeksiyon atağı geçirmemiş, hematolojik hastalığı, aktif enfeksiyonu ve KVH öyküsü olmayan hastaların alınması planlandı. Dosyalar retrospektif olarak tarandığında bu tarihler arasında başvuran 150 hastadan 92'sinin vitamin D düzeyinin ölçüldüğü saptandı. Hastaların yaş, cins, kronik böbrek yetmezliği etyolojisi, sigara içimi, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus

(DM) gibi hastalıklarının varlığı, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit sayısı, OTH, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, ürik asit, lipid parametreleri ve vitamin D düzeyleri dosyalarından kaydedildi. Bir yıl süresince takipte kalan hastaların koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı geçirip geçirmediği ve bu süre sonundaki serum BUN ve kreatinin değerleri yine dosyalarından kaydedildi. Vücut kitle indeksi kg cinsinden vücut ağırlığı metre cinsinden boya bölünerek hesaplandı.

Serum vitamin D düzeyi, kemiluminesans immünoassay yöntemi kullanılarak Architect i1000SR analizör (Abbott Laboratories, IL, USA) cihazı ile çalışıldı. Tam kan sayımı ise EDTA'lı tüplere kanlar alındıktan sonra BC hematology analizör (Mindray, China) cihazı ile 2 saat içinde çalışıldı.

Hastalar, vitamin D düzeyi <20 ng/mL olanlar grup I (n:63), >20 ng/mL olanlar grup II (n:29) olarak ikiye ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16 (SPSS Inc., USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin simetrik dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Vitamin D ve OTH, simetrik dağılmadığı için median±SD olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde sürekli veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik veriler içinse χ^2 testi kullanıldı. OTH ile vitamin D düzeyi ve diğer faktörler arasında bir ilişki olup olmadığı ise Spearman korelasyon analizi ile test edildi. OTH'ne etki eden faktörleri saptamak için lineer regresyon analizi yapıldı, sonuçlar $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇ

Çalışmaya 92 hasta (61 erkek, 31 kadın) dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri.

Cins (E/K) (n)	31/61
Yaş (yıl)	43,7±11,4
DM (n,%)	24(%26,1)
HT (n,%)	79 (%85,9)
Sigara (n,%)	4 (%4,3)
Nakil sonrası süre (ay)	120±81
Vit D (ng/ml)	17,7±9,9
Hg (g/dl)	13,2±1,8
Lökosit (x10 ³ /ul)	8,4±2,5
Trombosit (x10 ³ /ul)	222±50
OTH (fL)	9,7±1,0
ESR (mm/saat)	30,7±22,1
CRP (mg/dl)	0,8±1,5
AKŞ (mg/dl)	98±43
BUN (mg/dl)	24±13,3
Kreatinin (mg/dl)	1,5±0,7
T.Kolesterol (mg/dl)	197±49,2
LDL (mg/dl)	112±38
HDL (mg/dl)	57±18
Trigliserid (mg/dl)	141±83,3

Hastalar vitamin D düzeyine göre iki gruba ayrıldı: grup I; vitamin D <20 ng/ml (n:63, %68,5), grup II; >20 ng/ml (n:29, %31,5). Grup I ve II demografik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark saptanamadı (Tablo 2). Birinci yıl sonunda bakılan BUN ve kreatinin değerleri arasında

Tablo 2. Grup 1 ve 2 hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.

	Grup I (n:63)	Grup II (n:29)	p Değeri
Yaş (yıl)	44,9±11,3	41,1±11,2	0,
Cins (E/K)	43/20	18/11	0,79
BMI (kg/m ²)	25,9±5,4	24,6±3,0	0,66
HT (n,%)	54(%85,7)	25(%86,2)	0,95
DM (n%)	19(%30,2)	5 (%17,2)	0,19
Sigara (n%)	4(%6,3)	0	0,16
Sistolik TA (mmHg)	130±23	133±15	0,92
Diastolik TA (mmHg)	81±15	81±11	0,62
Glukoz (mg/dl)	99±49	97±27	0,50
HbA1c	5,8±0,8	5,7±0,7	0,92
BUN (mg/dl)	22,7±9,5	26,8±19,1	0,60
Kreatinin (mg/dl)	1,4±0,5	1,5±1,0	0,69
U. asit (mg/dl)	6,3±1,1	6,2±1,4	0,84
T. Kolesterol (mg/dl)	195±44	202±58	0,52
LDL (mg/dl)	111±35	115±46	0,91
HDL (mg/dl)	54±15	61±23	0,22
Trigliserid (mg/dl)	147±88	127±69	0,20
Lökosit (x10 ³ /ul)	8,5±2,4	8,1±2,8	0,69
Hemoglobin (g/dl)	13,5±1,8	12,8±1,6	0,14
OTH (fl)	9,7±0,99	9,6±1,2	0,42
Trombosit (x10 ³ /ul)	223±55	221±39	0,83
CRP (mg/dl)	0,8±1,7	0,7±1,1	0,30
ESR (mm/saat)	29±21	33±23	0,55

fark yoktu (sırasıyla p=0,32 ve 0,80). Bir yıllık sürede grup I'deki 2 hasta unstable anjina pectoris atağı geçirmişti. Hiçbir hastada serebrovasküler olay, myokard infarktüsü veya allograft trombozu görülmedi.

Korelasyon analizinde ise vitamin D düzeyi ve OTH arasında ilişki bulunamadı (rs=0,16, p=0,11). OTH ile ESR, CRP, beyaz küre ve albümin arasında da herhangi bir korelasyon yoktu (sırasıyla p=0,16, 0,40, 0,99, 0,49). Yine KVH, HT, DM varlığı, sigara içimi ile OTH arasında bir ilişki yoktu (p=0,19, 0,71, 0,60, 0,30). Ayrıca lineer regresyon analizinde, vücut kitle indeksi, yaş, cins, CRP, ESR, albümin, beyaz küre ve vitamin D düzeyi ile oluşturulan modelde OTH ile bu faktörlerinin hiçbirinin ilişkisi saptanamadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların %68,5'inde vitamin D eksikliği vardı. Bu oran diğer çalışmalarda bildirilenlere benzerdi¹². Hastaların ortalama vitamin D düzeyi 17.7 ng/ml idi. Bu çalışmada, hastaları vitamin D düzeylerine göre 2 gruba ayırdığımızda, gruplar arasında, vitamin D düzeyi düşük olanlar ve olmayanlar arasında yaş, OTH ve inflamasyon parametreleri ve kardiyovasküler hastalık varlığı açısından fark saptanamadı. Korelasyon analizinde de vitamin D, inflamasyon parametreleri OTH ilişkili değildi. Cüre ve ark.'nın¹² 434 sağlıklı kişide yaptıkları bir çalışmada, vitamin D düzeyi ve OTH'ın ters ilişkili olduğunu bulunmuş iken, bunun tersine Öztürk ve ark.'nın¹³ yaptığı çalışmada, ise vitamin D düzeyi ile OTH arasında bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar ile birlikte değerlendirildiğinde, böbrek nakli olan hastalarda vitamin D düzeyinin inflamasyon ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, Sakallı ve ark.'nın¹⁴ çalışmasında da iddia edildiği gibi, böbrek nakli sonrasında inflamasyonun düzelmesi ile ilişkili olabilir.

Yine çalışmamızın sonuçlarında, vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalık varlığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kardiyovasküler hastalıkların sıklığı, diyalize giren hastalara göre azalmış olsa da normal toplumda görülenden daha fazladır¹⁵. Bunun nedeni

olarak klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra kronik böbrek hastalığına özgü faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlarda bazı çalışmalarda, vitamin D düzeyinin <10 ng/ml olması ile artmış kalp hastalığı riski ilişkili olsa da, vitamin D yerine koyma tedavilerinin kardiyovasküler olayları azaltıp azaltmadığına dair sonuçlar ise çelişkilidir^{16,17}.

Böbrek yetmezlikli hastalarda 1- α hidroksilaz eksikliğine bağlı vitamin D eksikliği görülmektedir. Böbrek nakli yapılan hastalarda bu nedenle daha başlangıçta vitamin D eksikliği vardır¹⁸. Yapılan bir çalışmada, nakil sonrası ilk 1 yıl içinde hastaların %56'sında vitamin D eksikliği saptanmıştır¹⁹.

Günümüzde vitamin D eksikliğinin olumsuz etkileri inflamatuvar sistem üzerine olan etkisine bağlanmaktadır. Vitamin D eksikliğinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin seviyeleri artar²⁰. Ayrıca vitamin D, adezyon moleküllerinin sentezini azaltarak fibrinoliz, trombozisi azaltır ve trombosit aktivasyonunu önler²¹. Tüm bunların sonucunda kemik iliğinden kan dolaşımına immatür ve aktive trombositler salındığı ve OTH'ı artırdığı düşünülmektedir^{9,10}.

Böbrek nakilli hastalarda düzelen üremik ortam ve inflamasyon, vitamin D eksikliğinin tüm bu olumsuz etkilerini azaltıyor olabilir.

Çalışmamızda, bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Bunlardan biri hasta sayısının azlığı ve retrospektif olmasıdır. İkinci olarak vitamin D tedavisi ile OTH'ın değişip değişmeyeceği test edilmemiştir. Yine kardiyovasküler olaylar ve GFR'deki azalma üzerine etkisi açısından takip süresi kısadır.

Son zamanlarda vitamin D ve OTH üzerine büyük bir ilgi olsa da böbrek nakilli hastalarda vitamin D eksikliğinin inflamasyona yol açıp açmadığı ve OTH'nin bir belirteç olarak kullanılıp kullanamayacağı henüz netleşmemiştir. Vitaminin D replasmanı yapılırken bu tedaviden beklenen olumlu etkilerin yanı sıra birikime bağlı zararlı etkilerinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Vitamin D eksikliği, OTH ile kardi-

yovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin net ortaya konması içinde daha geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. *BMJ* 2014;348:1903. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1903>
2. Norman PE, Powell T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014;114(2):379-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301241>
3. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071014>
4. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6. <https://doi.org/10.1080/095371002220148332>
5. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, et al. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: a case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:272-5. <https://doi.org/10.4103/0975-3583.102694>
6. Bulur S, Önder Hİ, Aslantas Y, et al. Relation between indices of end-organ damage and mean platelet volume in hypertensive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:367-9. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835291b1>
7. Gulcan M, Varol E, Etli M, et al. Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:427-30. <https://doi.org/10.1177/1076029611427437>
8. Ju HY, Kim JK, Mi Hur S, et al. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets* 2015;26(2):143-7. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.890179>
9. Cure MC, Cure E, Kirbas A, et al. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:484-8. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835e4230>
10. Cure E, Balik MS, Cumhur Cure M, et al. Is the mean platelet volume predictive of hip fractures in the elderly? *Ann Lab Med* 2013;33:367-370. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.5.367>
11. Tripathi SS, Gibney EM, Gehr TW, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in African American kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;85:767-70. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181613fb5>
12. Cure CM, Cure E, Yuce S, et al. Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med* 2014;34(2):98-103. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.2.98>
13. Öztürk G, Bulut E, Akyol S, et al. The effect of serum 25(OH) vitamin D on hemogram parameters. *Dicle Med J* 2014;41(2):332-6. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0426>
14. Sakallı H, Baskın E, Bayrakçı US, et al. Mean platelet volume as a potential predictor of renovascular thrombosis after renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2013;11(1):27-31. <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0128>

15. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant* 2004;18:596-604.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2004.00235.x>
16. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008;10:321-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.01.013>
17. Ku YC, Liu ME, Ku CS, et al. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *World J Cardiol* 2013;5(9):337-46.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v5.i9.337>
18. Hesketh CC, Knoll GA, Molnar AO, et al. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:64.
<https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-64>
19. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe>
20. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol* 2012;280:36-43.
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.10.009>
21. Martinesi M, Bruni S, Stio M, Treves C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol Int* 2006;30(4):365-75.
<https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2006.01.004>