



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE KLİNİK ÖNEMİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Hale Sakallı Erçoban

Ankara, 2008



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE KLİNİK ÖNEMİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Hale Sakallı Erçoban

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Baskın

Ankara, 2008

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliğinde ortalama trombosit hacmini etkileyen faktörler ve klinik önemi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) kanama diyatezi ve trombotik komplikasyonlar sık karşılaşılan sorunlardır. Trombosit fonksiyon bozuklukları başta olmak üzere multifaktöriyel ve karmaşık mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda kanama diyatezi ve trombotik sorunların gösterilmesinde ortalama trombosit hacminin (MPV) yararlı ve kolay bir parametre olduğu bildirilmektedir. KBY'li hastalarda MPV'nin önemini araştıran çalışmalar yetersiz düzeyde olup, çocuklarda hiç bilinmemektedir. Bu çalışmada diyaliz tedavisi uygulanan çocuklarda MPV değerlerini etkileyen faktörler ve bunların klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 54 hemodiyaliz (HD) (24 kız, 30 erkek), 55 periton diyalizi (PD) (25 kız, 30 erkek) olmak üzere 109 hasta alındı. Hastaların yaşları, vücut ağırlıkları, KBY'ne neden olan primer hastalıkları, uygulanan diyaliz tedavi yöntemleri (HD/PD), arteriyovenöz fistül problemleri, diyaliz süreleri, kullandıkları ilaçlar, eritropoetin dozları kaydedildi; haftalık eritropoetin dozları hesaplandı. Tüm hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. HD hastalarının ortalama MPV düzeyleri (8.05 ± 1.31), PD hastalarına göre daha yüksek (7.79 ± 1.0) bulunmakla beraber, aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grubun kullandıkları eritropoetin dozları benzerdi. Hastalar haftalık eritropoetin ihtiyacının 150 Ü/kg 'ın altında ve üzerinde olmasına göre gruplandırıldığında, 150 Ü/kg/hf 'nin üzerinde eritropoetin alanların ortalama MPV değerinin, 150 Ü/kg/hf 'nin altında eritropoetin alanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0.016$). HD ve PD grupları ayrı ayrı incelendiğinde, HD hastalarında kullanılan eritropoetin dozu ile MPV

arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.033$, $p=0.028$). HD grubunda 150 Ü/kg/hf'nin üzerinde eritropoetin alan hastaların ortalama MPV değerleri, 150 Ü/kg/hf'nin altında eritropoetin alanlardan daha yüksekti ($p=0.017$). PD hastalarında ise eritropoetin dozları ile MPV arasında ilişki gösterilemedi ($p>0.05$). HD hastaları arasında A-V fistül problemi yaşayanların ortalama MPV değeri, fistül problemi gelişmeyenlerin ortalama MPV değerinden anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.017$). HD grubunda Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörü alanların ortalama MPV değerleri, almayanlara göre anlamlı şekilde düşük bulundu ve ACE inhibitörü kullanımı ile MPV arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.30$, $p=0.028$). PD grubunda ise ACE inhibitörü alanlar ile almayanların ortalama MPV değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak KBY'li hastalarda, özellikle HD tedavisi uygulananlarda eritropoetin dozu ile MPV düzeyleri arasında anlamlı ilişki olması ve fistül problemi olanlarda artmış MPV değerlerinin gösterilmesi, yüksek MPV değerlerinin bu hastalarda tromboza eğilime katkıda bulunduğunu düşündürmüştü ve ACE inhibitörü kullanımının trombosit aktivasyonunu azalttığı görüşüne varılmıştır. KBY'li hastalarda kolay ve basit bir yöntem olan MPV ölçümlerinin gelişebilecek fistül problemlerinin önceden belirlenmesinde ve önlem alınmasında prediktif değere sahip olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, MPV, trombotik komplikasyonlar

Factors effecting mean platelet volume in chikdren with chronic renal failure and clinical outcomes. Başkent University, Department of Pediatric Nephrology. Thesis on Pediatric Nephrology, Ankara, 2008.

Bleeding problems and thrombotic complications are frequently seen in chronic renal failure (CRF). Although the main responsible factor is platelet dysfunction, multifactorial and complex mechanisms play important roles. Recently, mean platelet volume (MPV) has been recommended to be an easy and useful parameter in order to indicate the bleeding problems and thrombotic events. There are only a few studies on clinical importance of MPV in adults patients with CRF, but none in children. In this study, we aimed to investigate the factors which effect MPV and their clinical outcomes in children on hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD).

A hundred and nine patients with CRF undergoing either HD [(n= 54) 24 female, 30 male] or PD [(n= 55) 25 female, 30 male) were included in the study. The age and the weight of the subjects, the disease causing CFR, the applying method of dialysis, the problems of arteriovenous fistulas, duration of dialysis, drugs used, dose of erythropoietin were recorded. The weekly erythropoietin doses of the subjects were calculated. Complete blood cell counts and biochemical parameters of the subjects were evaluated.

Although the MPV levels of patients in HD group ($8,05\pm 1,31$) were higher than the MPV levels of PD group ($7,79\pm 1,0$), there was no significant difference between them ($p>0,05$). Erythropoietin doses of two groups were similar to each other. In the whole study group, MPV of patients receiving erythropoietin at a dose of >150 U/kg/wk were significantly higher than the patients' receiving erythropoietin at a dose of <150 U/kg/wk ($p= 0,016$). The dose of erythropoietin was strongly correlated with MPV levels in HD group ($r= 0,033$, $p= 0,028$). In the HD group, MPV of patients receiving erythropoietin at a dose of >150 U/kg/wk

were significantly higher than the patients' receiving erythropoietin at a dose of <150 U/kg/wk ($p= 0,017$). But there was no relation between erythropoietin doses and MPV levels in PD group. In the HD group, MPV levels of patients having problems of arteriovenous (A-V) fistulas were significantly higher than those of patients without having problems ($p= 0,017$). MPV levels of patients who were receiving Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in HD group were significantly lower than the patients' who were not receiving ACE inhibitors, and there was a negative correlation between the usage of ACE inhibitors and MPV levels ($r= -0,30$, $p= 0,028$). There was no significant difference between the usage of ACE inhibitors and MPV levels in PD group ($p>0,05$).

In conclusion, the significant relationship between MPV levels and erythropoietin doses in HD patients and the higher levels of MPV in patients with A-V fistulas problems revealed that higher MPV levels may contribute to the tendency of thrombosis in CRF and the usage of ACE inhibitors may reduce platelet activation in these patients. MPV is an easy and simple test, which may have a predictive value in order to indicate the risks and to take measures for fistulas problems in patients with CRF.

Key words: Chronic renal failure, MPV, thrombotic complications.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Özet ve anahtar sözcükler	i
İçindekiler dizini	v
Kısaltmalar dizini	vii
Tablolar dizini	viii
Şekiller Dizini	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağında Kronik Böbrek Yetmezliği	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	2
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Komplikasyonlara Yaklaşım	5
2.1.2.a. Enfeksiyonlar	5
2.1.2.b. Sıvı-Elektrolit/Asit-Baz Bozuklukları	6
2.1.2.c. Malnütrisyon	7
2.1.2.d. Renal Osteodistrofi	8
2.1.2.e. Büyüme Geriliği	10
2.1.2.f. Anemi	11
2.1.2.g. Hipertansiyon	13
2.2. Trombositler	15
2.2.1. Trombosit Aktivasyonu	15
2.2.2. Ortalama Trombosit Hacmi	16
2.2.3. Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü	17
2.2.4. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi	18
2.2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ortalama Trombosit Hacmi	20
2.2.6. Nefrotik Sendrom ve Ortalama Trombosit Hacmi	21

2.2.7. Obezite ve Ortalama Trombosit Hacmi	21
2.2.8. Diabetes Mellitus ve Ortalama Trombosit Hacmi	22
2.2.9. Hiperlipidemi ve Ortalama Trombosit Hacmi	22
2.2.10. Sigara ve Ortalama Trombosit Hacmi	23
2.2.11. Vasküler Hastalıklarda ve Akut Koroner Sendromda Ortalama Trombosit Hacmi	23
2.2.12. Hipertansiyon ve Ortalama Trombosit Hacmi	24
2.2.13. Serebrovasküler Olaylar ve Ortalama Trombosit Hacmi	24
2.2.14. Gebelik ve Ortalama Trombosit Hacmi	25
2.2.15. İnflamasyon ve Sepsiste Ortalama Trombosit Hacmi	25
2.2.16. Kullanılan İlaçların Ortalama Trombosit Hacmine Etkileri	26
3. HASTALAR VE METOD	28
3.1. Hastalar	28
3.2. İstatistik İncelemeler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Demografik Bulgular	30
4.2. Hematolojik Parametreler ve Eritropoetin ile İlgili Bulgular	33
4.3. Biyokimyasal Parametreler ile İlgili Bulgular	35
4.4. Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Parametrelerinin MPV ile İlişkisi	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

HD : Hemodiyaliz

PD : Periton Diyalizi

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

BUN : Kan Üre Nitrojeni

İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu

IV : İntravenöz

IGF-I : İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü

PTH : Paratiroid Hormon

Hb : Hemoglobin

Hct : Hematokrit

ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

vWF : von Willebrand Faktörü

TXA2 : Tromboksan A2

PDGF : Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

ADP : Adenozin Di Fosfat

PDW : Trombosit Dağılım Genişliği

fL : Femtolitre

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetikasit

A-V : Arteriyo-venöz

MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi

RDW : Eritrosit Dağılım Genişliği

CRP : C- Reaktif Protein

TABLULAR**Sayfa**

Tablo 2.1. Böbrek hasarı belirteçleri	3
Tablo 2.2. Kronik böbrek yetmezliği evreleri	4
Tablo 2.3. KBY olan çocuklarda tahmini GFR hesaplanması (Schwartz formülü)	5
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve antropometrik bulguları	32
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının hematolojik bulguları	34
Tablo 4.3. Biyokimyasal parametreler ile ilgili bulgular	35
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan tüm hasta grubunda haftalık eritropoetin dozunun laboratuvar parametreleri ve MPV ile ilişkisi	37
Tablo 4.5. Hemodiyaliz hastalarında haftalık eritropoetin dozunun laboratuvar parametreleri ve MPV ile ilişkisi	39
Tablo 4.6. Periton diyalizi hastalarında haftalık eritropoetin dozunun laboratuvar parametreleri ve MPV ile ilişkisi	40
Tablo 4.7. Fistül problemi olan ve olmayan hemodiyaliz hastalarının laboratuvar Parametreleri	42
Tablo 4.8. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında ACE inhibitörü kullanımı ile MPV değerleri arasındaki ilişki	43
Tablo 4.9 Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının CRP ve MPV değerleri arasındaki ilişki	44

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Hemodiyaliz hastalarında eritropoetin dozu ile MPV arasındaki ilişki	38
---	----

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) eritrosit ve trombosit yapımları, trombosit fonksiyonları, koagülasyon ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarının etkilendiği pek çok hematolojik anormallikle ilişkilidir (1). 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 aracılı bağışıklık olaylarında bozukluklar bildirilmektedir (2,3). Bu anormalliklerin çoğu moleküler düzeyde üremik toksinlerin birikmesi ile direkt ilişkili olup, diyaliz tedavisi bu bozuklukları kısmen düzeltebilmekte ancak kanama riskini azaltmamaktadır. Dahası hemodiyalizin kendisi kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı kronik trombosit aktivasyonuna yol açarak hem kanama diyatezi hem de tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla trombosit fonksiyonlarındaki azalmaya rağmen bu hastalarda kardiyovasküler ve trombotik komplikasyonların prevalansı yüksektir (1,3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar trombosit sayısı kadar ortalama trombosit hacminin (MPV) de çeşitli hastalıklar açısından belirleyici rol oynayabileceğini göstermekte olup, MPV ölçümünün kanama eğilimi ve tromboz riski açısından prediktif değere sahip olduğu bildirilmektedir (5).

Bu bilgiler ışığında, çeşitli hasta populasyonlarında ilişkileri gösterilmiş olan MPV değerleri ve klinik sonuçlarının, KBY hastalarında da kanama eğilimi veya tromboz gelişimi gibi önemli komplikasyonların önceden belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Literatürde çocuk ve adolesan KBY hastalarında MPV değerleri, buna etki eden faktörler ve klinik sonuçlarını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, çocukluk çağında hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarında MPV değerlerini karşılaştırmak, birbirleri ile ilişkilerini incelemek, MPV'e etki eden faktörler ve klinik sonuçlarını araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak şekilde böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybıdır. Tipik olarak KBY aylar veya yıllar süren bir süreçte ortaya çıkar ve elektrolit dengesizliği, malnütrisyon, metabolik asidoz, anemi, kemik hastalığı ve büyüme geriliği gibi pek çok komplikasyonla ilişkilidir. KBY'nin tedavisinde altın kural, altta yatan hastalığın ilerlemesinin önlenmesi/geciktirilmesi ve eşlik eden komplikasyonların etkilerinin en aza indirilmesidir (6).

Amerikan Ulusal Böbrek Komitesi; KBY'ni altta yatan nedene bakılmaksızın, 3 ay ya da daha uzun süredir böbrek hasarının varlığı veya böbrek fonksiyonlarının azalması şeklinde tanımlamaktadır (7). 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 2.1). Azalmış böbrek fonksiyonu ise, böbrek hasarı bulguları olsun veya olmasın GFR'nin 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altına inmesi şeklinde tanımlanmaktadır (8). Böbrek hasarının veya fonksiyon kaybının derecesine göre KBY evreleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (9).

2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Amerikan böbrek veri sisteminin 2004 yılı verilerine göre, pediatrik popülasyonda (0-19 yaş) son dönem böbrek hastalığı insidansı 1980-2002 yılları arasında giderek artmış olup, son dönem böbrek hastalığı prevalansı sırasıyla 1,5/100000 ve 8,2/100000 olarak bildirilmektedir (10). Bununla birlikte, KBY'nin erken evrelerinin sıklıkla asemptomatik olması nedeniyle, gerçek insidansı tam olarak bilinmemekte ve düşünüldüğünden çok daha yüksek olduğuna

inanılmaktadır. Bu nedenle KBY'nin erken tanınması ve tedavinin erken başlanması hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak açısından önem taşımaktadır (7,8).

Tablo 2.1. Böbrek hasarı belirteçleri

KAN	İDRAR	GÖRÜNTÜLEME
<ul style="list-style-type: none"> • Serum kreatinin artışı • Kan üre nitrojeni (BUN) artışı • Hipoalbuminemi • Hiperürisemi • Hipo/Hipernatremi • Hipo/Hiperkalemi • Hipo/Hiperfosfatemi • Metabolik asidoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroalbuminüri • Proteinüri • Hematüri • 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 • Böbrekboyutlarında farklılık • Hidronefroz • Üriner obstrüksiyon • Renal arter stenozu • Nefrokalsinozis • Üriner kalkül/taş hastalığı • Kistik böbrek hastalığı • Meduller sünger böbrek

Tablo 2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri

Evre	GFR (ml/dk/1,73 m²)	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	KBY’nin 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

Çocuklarda KBY’ne yol açan nedenler erişkinlerde görülen nedenlerden belirgin olarak farklılık gösterir. Erişkinlerde KBY’nin temel nedenlerinden olan diyabetik nefropati ve hipertansiyon çocukluk çağında nadirdir. Çocuklarda özellikle de küçük yaş gruplarında, KBY’nin önde gelen nedenleri konjenital ve ürolojik anomalilerdir. Yaş arttıkça konjenital ürolojik anomalilerin oranı azalmakta ve etiolojide glomerüler hastalıklar öne geçmektedir. Çocukluk çağında KBY erkekleri kızlardan daha fazla etkilemekte ve etkilenmiş popülasyonun %64’nü erkekler oluşturmaktadır (11-13). Çocuklarda KBY’nin evrelendirilmesi sıklıkla tahmini GFR hesaplanması ile yapılmaktadır. Tahmini GFR’nin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem vücut ağırlığı, boy ve serum kreatinin düzeylerinin

kullanıldığı Schwartz formülüdür (Tablo 2.3) (14). Bu basit yöntemin en önemli avantajı tuvalet eğitimini tamamlamamış çocuklarda neredeyse imkansız olan 24 saatlik idrar toplanmasına gerek duyulmamasıdır. Yapılan çalışmalar, toplanan 24 saatlik idrarda hesaplanan kreatinin klirensinin Schwartz formülü ile hesaplanan tahmini GFR'den büyük farklılıklar göstermediğini ortaya koymuştur (7,8).

Tablo 2.3. KBY olan çocuklarda tahmini GFR hesaplanması (Schwartz formülü)

Vücut ağırlığı (kg)	Formül
<10	$0,45 \times \text{boy (cm)}/\text{serum kreatinini (mg/dl)}$
$\geq 10, \leq 70$	$0,55 \times \text{boy (cm)}/\text{serum kreatinini (mg/dl)}$
>70	$1,55 \times \text{yaş(yıl)} + 0,5 \times \text{boy(cm)}/\text{serum kreatinini (mg/dl)}$

2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Komplikasyonlara Yaklaşım

2.1.2.a. Enfeksiyonlar

KBY'de enfeksiyonlara eğilim artmıştır (15) ve özellikle mesane disfonksiyonu olan hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) aşırı duyarlıdırlar (16). KBY olan vakalarda, araya giren enfeksiyonlar böbrek hasarını hızlandırabileceğinden, İYE'nun etkin tanı ve tedavisi hastalığın ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak açısından önemlidir (15,17). Obstrüktif üropatili hastalarda sık aralıklı kateterizasyonun gerekliliği enfeksiyon için ekstra bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle optimal koşullarda steril aralıklı kateterizasyonun yapıp yapılamadığı değerlendirilmelidir. KBY'li hastalarda görülen akut İYE'unda, intravenöz (iv) hidrasyon ve antibiyotik tedavisi gerekebilir. Özellikle üriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşan geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir (17).

2.1.2.b. Sıvı-Elektrolit/Asit-Baz Bozuklukları

Böbrekler normal metabolizma yoluyla üretilen net asit yükünün atılmasından sorumlu en önemli organlardır. KBY'li hastalarda, filtre edilen bikarbonatın yeniden absorbe edilmesi ve amonyum sentezinde azalma, titre edilebilen asidin atılımında azalma ve tubuler luminal sıvının distal nefron yoluyla asidifikasyonunun azalması gibi nedenlerle metabolik asidoz gelişir. KBY'nin ilerlemiş safhalarında, renal tubullerdeki aldesteron reseptörlerinin duyarsızlaşması veya kaybının sonucu olarak da Type IV renal tubuler asidoz gelişimi yaygındır. Metabolik asidoz serum bikarbonat seviyesinin <22 mmol/L olması olarak tanımlanır ve tahmini GFR'nin <30 ml/dk/1,73 m² olduğu vakalarda belirgin metabolik asidoz izlenir (15,18).

Kronik metabolik asidoz aynı zamanda protein-enerji malnütrisyonuna katılan iskelet kasının protein katabolizması, protein sentezinin azalması ve nitrojen kaybıyla da ilişkilidir (19,20). Bu durum iştah azalmasına bağlı, sodyum ve potasyumdaki azalma nedeniyle kemiğin iyonik kompozisyonunda değişikliklere de neden olur. Metabolik asidoz ayrıca, kemikten kalsiyum salınımını kolaylaştırarak, fosfat mekanizmasını değiştirerek, osteoblastik kemik oluşumunu inhibe ederek ve osteoklastik aktiviteyi arttırarak, KBY'li hastalarda kemik hastalığını şiddetlendirir (19-22). Bundan başka, büyüme hormonuna karşı periferal direnci arttırarak ve insülin-benzeri büyüme faktörü-I'in (IGF-I) düzeylerinde azalmaya yol açarak, büyümenin geri kalmasına da yol açabilir (19,23,24).

KBY'den kaynaklanan kronik metabolik asidozlu hastalarda ideal serum bikarbonat seviyeleri (22-24 mEq/L) elde edilene kadar oral sodyum bikarbonat (2 mEq/kg) verilmelidir (20,25,26). Kalsiyum karbonat gibi fosfat bağlayıcıları da metabolik asidozu düzeltmeye yardımcı olabilirler (20). Metabolik asidozun uygun tedavisi protein metabolizmasında ve genel sağlık koşullarında belirgin düzelme sağlayacaktır.

2.1.2.c. Malnütrisyon

KBY'li çocuklarda diyetle yetersiz alım, iştah kaybı veya kusma nedeniyle protein-enerji malnütrisyonu yaygındır (15,27). Böbrek hastalığının ileri aşamalarındaki hastalarda görülen malnütrisyon multifaktöryeldir. Kronik inflamasyon, hastalıkla ilişkili anoreksi veya altta yatan insülin direnci, metabolik asidoz ve artmış sitokinler; protein katabolizmasının artmasına, dolayısıyla kas proteinlerinin kaybına yol açmaktadır (20,25,28). Malnütrisyon büyüme ve gelişimin bozulmasına neden olabildiği için özellikle pediatrik hastalarda daha da önemlidir (15).

Anoreksi son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda oldukça sık görülür ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı anoreksijenik moleküllerin varlığına bağlıdır (29). Bu moleküllerin üremik serumdan izole edilmesi mümkün değilse de, yapılan çalışmalarda bu serumun farelere verilmesi ile karbonhidrat alımlarında azalma izlenmiştir (30). KBY'de anoreksinin diğer potansiyel nedenleri tat duyusunda değişiklik, ilaçlara bağlı gastrik hassasiyet, antihipertansif tedavinin bir sonucu olarak hemodinamik dengesizlik, periton diyalizine bağlı dolgunluk hissi, psikolojik ve ekonomik faktörlerdir (29). Ayrıca etkilerini santral melanokortin sistemi üzerinden gösteren leptin'in dolaşımdaki artmış düzeyleri de KBY'li hastalarda önemli bir malnütrisyon nedeni olabilir (31).

KBY'li çocuklara rutin diyet programı uygulanması önemlidir. Boy ve kilo gibi büyüme ölçümleri nutrisyonel durumun önemli bir göstergesidir. Bununla birlikte, yeterli beslenen çocuklarda da renal osteodistrofi gibi hastalıkla ilişkili diğer faktörlerden kaynaklanan büyüme geriliği görülebilir. Bu nedenle beslenme gereksinimlerini belirlemek için elektrolitler, albumin, kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon (PTH) gibi laboratuvar değerlerinin dikkate alınması gereklidir (6).

Her hastada optimal olarak dengelenmiş diyet elde etmek için kişisel beslenme programı hazırlanmalıdır (27,32). Sıklıkla yüksek kalori alımı gereklidir ve büyümeyi arttırdığı

gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşırı kalori alımıyla obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonların gelişiminden kaçınılmalıdır. Böbrek fonksiyonunu korumak amacıyla düşük protein alımı önerilmektedir. Ancak bunun klinik faydalarıyla ilgili veriler sınırlıdır ve genellikle enerji yetmezliği geliştirmeleri nedeniyle böyle bir diyet çocuklarda önerilmemektedir (27). Fosfor retansiyonunun sekonder hiperparatiroidizme ve renal kemik hastalığına yol açması nedeniyle, düşük fosfor içeren diyet uygulanması önemlidir (15,33). Fosfat, sodyum ve potasyum alımıyla ilgili olarak hastanın ve ailenin eğitiminin sağlanmasında renal diyetisyenler nefroloji ekibiyle birlikte bütüncü rol oynarlar (fosfat bağlayıcıları hakkında rehberlik, artan kalori ihtiyacı için ipuçları, okuldaki öğlen yemekleri ve manav alışverişleri hakkında okuma broşürleri gibi) (6).

2.1.2.d. Renal Osteodistrofi

Böbrekler kemik ve mineral dengesinde önemli role sahiptirler. Normal kemik gelişimi PTH, kalsiyum, fosfor ve D vitamininin karşılıklı etkileşimleriyle düzenlenir. Renal osteodistrofi yüksek ve düşük yapım-yıkım'lı iskelet lezyonlarını içermektedir ve tedavinin etkinliği histolojik tabloyu değiştirebilir (18,33).

KBY seyri sırasında; fosfat retansiyonu, hipokalsemi, bozulmuş 1,25 (OH)₂ D₃ sentezi, PTH sekresyonunda değişiklikler, PTH'nun kalsemik etkilerine karşı iskelet direnci, kalsiyum duyarlı reseptörlerde değişiklikler ve kalsiyumun azalmış intestinal absorpsiyonu gibi pek çok faktöre bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm gelişir (18,33).

Fosfor retansiyonu, proksimal tubullerde 1 α -hidroksilaz enziminin inhibisyonu aracılığı ile 1,25 (OH)₂ D₃'ün renal sentezini azaltarak ve serum iyonize kalsiyum düzeylerini düşürerek indirekt olarak PTH salınımını artırır. Hafif-orta evrelerdeki KBY'de PTH düzeylerinin artışı ile normal fosfor konsantrasyonları sağlanabilmektedir, bu durumda idrarla fosfat atılımı

artmaktadır. GFR azaldıkça sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine yol açar. Hiperfosfatemi sıklıkla KBY'nin 4 ve 5. evrelerinde ortaya çıkmaktadır (18,33).

Tedavi edilmeyen sekonder hiperparatiroidizm renal osteodistrofi olarak da bilinen kemik hastalığını oluşturur. Renal osteodistrofi linear büyümenin bozulmasının yanı sıra kemik deformiteleri ve kırılma riskinin artmasıyla da ilişkilidir (33).

Pediyatrik hastalarda renal osteodistrofinin değerlendirilmesi için spesifik metodlar geliştirilmiş olmamakla birlikte, serum kalsiyum, fosfat ve intakt PTH seviyelerinin düzenli olarak monitörize edilmesi önerilmektedir. Serum alkalen fosfataz ölçümleri de kemik hastalığının değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Diğer yandan metabolik asidoz kemik hastalığını hızlandırdığı için, serum bikarbonat seviyeleri de izlenmelidir (10).

Renal osteodistrofinin tedavisi vitamin D analogları (calcitriol gibi), kalsiyum destekleri, fosfatın diyetten kısıtlanması ve fosfat bağlayıcılarının (kalsiyum karbonat gibi) kullanımını içermektedir. Calcitriol'ün tek başına veya kalsiyum-bazlı fosfat bağlayıcılarla kombine kullanılması, PTH sekresyonunun aşırı baskılanmasına ve 'adinamik kemik hastalığı' olarak bilinen farklı bir kemik hastalığının oluşmasına neden olabileceği için dikkatle izlenmesi gereklidir (33).

Adinamik veya düşük yapım-yıkım'lı kemik hastalığı, ilk kez alüminyum içeren fosfat bağlayıcılarının kullanıldığı KBY'li hastalarda ilacın yan etkisi olarak tanımlanmıştır. Renal fonksiyonların azalması ile alüminyum atılımı azalmakta ve biriken bu iyon osteomalazi gelişimine yol açmaktadır. Bu nedenle son iki dekattır alüminyum içeren fosfat bağlayıcıları klinikte kullanılmamaktadır. Günümüzde adinamik renal osteodistrofi, vitamin D analogları ile agresif tedaviyle ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların yan etkileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Adinamik kemik hastalığı rölatif hipoparatiroidizm durumunu ifade eder ve klinik olarak hipofosfatemi, geçici hiperkalsemi ve düşük alkalen fosfataz düzeyleri ile kendini gösterir. Serum PTH düzeyleri düşük veya normaldir (18).

2.1.2.e. Büyüme geriliği

KBY'li çocuklarda büyüme geriliği oldukça sık görülen bir komplikasyondur ve altta yatan büyüme hormonu-IGF-I aksındaki dengesizliği yansıtmaktadır. Anemi, kötü beslenme, metabolik dengesizlik ve renal osteodistrofi de bu duruma katkıda bulunmaktadır. KBY'li çocuklardaki büyüme geriliği morbidite ile mortalitenin artması ve yetişkinlikte boy kısalığı ile ilişkili olup (34) çocukluk çağı KBY'nin en önemli komplikasyonlarından biridir (15). Konjenital böbrek hastalığı olan hastalar süt çocukluğu ve puberte döneminde büyüme potansiyellerini kaybederler ve KBY'ni sonradan edinmiş hastalara göre daha ciddi etkilenirler; bununla birlikte büyümenin bozulması tüm çocukluk çağı boyunca karşılaşılan bir sorundur (15,28,35).

Büyüme hormonunun hipofizden pulsatil salınımı, başta karaciğer olmak üzere çeşitli periferik organlar tarafından IGF-I'in üretimini stimüle eder. Dolaşımdaki IGF-I, kemiğin uzunlamasına büyümesi gibi, büyüme hormonunun büyümeyi sağlayan etkilerinin çoğundan sorumludur. Ayrıca, büyüme hormonunun özellikle kemikler olmak üzere bazı organlar üzerinde direkt etkileri de bulunmaktadır (36). KBY'li çocuklarda büyüme hormonu normal seviyelerdedir ancak büyüme hormonuna ve IGF-I'e karşı duyarlılık azalmıştır (15,36).

Büyüme geriliği, KBY'li çocukların boy ve ağırlığını aynı yaş grubundaki normalize edilen değerlerle karşılaştırarak izlenmelidir. Kronolojik yaşına göre standart boyunun 3 persentil altında olan çocuklarda belirgin olarak büyüme geriliği olduğu kabul edilir. Büyüme geriliği tedavisinde rekombinant büyüme hormonunun kullanılması yararlı olabilmektedir. Bununla birlikte, büyüme hormonu tedavisine başlamadan önce yetersiz beslenme, metabolik asidoz ve renal osteodistrofi gibi büyüme geriliğine neden olan diğer faktörlerin ele alınması zorunludur (15,37,38).

2.1.2.f. Anemi

KBY'li vakaların çoğunda, primer olarak böbrekler tarafından sentezlenen eritropoetin yapımında azalma olması nedeniyle normokromik, normositik anemi görülür. Bununla birlikte demir eksikliği, kan kaybı, hormonal anormallikler ve inflamasyon gibi çeşitli faktörler de aneminin gelişmesine katkıda bulunabilirler. Aneminin pediatrik hastalarda nörolojik gelişimin ve büyümenin yanında kalp sağlığı, enerji seviyeleri, immünite ve entellektüel fonksiyonlar açısından önemli etkileşimleri vardır (39). Prepubertal hastalarda serum hemoglobin (Hb) seviyesinin 11g/dL, hematokritin (hct) %33'ün altında olması durumunda aneminin değerlendirilmesi önerilmektedir. İlk değerlendirmede Hb ve hct, eritrosit belirteçleri, retikülosit sayısı, demir parametreleri ve gaytada gizli kan testine bakılmalıdır (39).

Anemi tedavisi eritropoezi arttırmak için rekombinant eritropoetin ve demir desteğini içermektedir. α ve β olarak bulunan rekombinant insan eritropoetini, subkutan uygulanmaktadır ve formülasyon olarak birbirlerinden oldukça farklılıklar göstermektedirler. Çocuklar için eritropoetin uygulaması açısından açık bir reçete programı olmamakla birlikte, subkutan 50-150 U/kg dozun haftada 2-3 defada verilmesi uygun görülmektedir. Belirli hastalarda, özellikle diyaliz öncesi periyotta başlanmışsa, daha az sıklıkta veya dozda verilebilir (40). Yetişkin hastalarda eritropoetinin haftada bir subkutan uygulamasının renal aneminin tedavisi açısından etkili olduğu bildirilmiştir (41-43). Küçük çocukların kısmen daha fazla eritropoetine ihtiyaçları olduğu bilinmektedir (44). Önerilen idame doz kilosu <20 olan çocuklarda 300 U/kg/hafta'dan kilosu >30 olan çocuklarda 120 U/kg/hafta'ya kadar değişebilmektedir (40). Hedef Hb konsantrasyonlarını elde etmek için (Hb:11-12 g/dL ve Hct %33-36) her çocuk için titre edilmiş dozlar belirlenmelidir (39,45,46). Tedavinin başlanmasından sonra 2-4 haftalık periyotta hct'deki artış %2'den az ise kullanılan doz %50

arttırılmalıdır. Eritropoetin tedavisinin başlanmasından veya bir doz arttırıldıktan sonra htc'nin kesin artış oranı aylık %8'i aşmışsa haftalık eritropoetin dozu %25 azaltılmalıdır (40).

Pediyatrik hastalarda oral demir tedavisi için önerilen doz 3-6 mg/kg/gün elementel demirin bölünmüş dozlarda uygulanması şeklindedir ve transferrin saturasyonu en az %20, serum ferritin düzeyi en az 100 ng/ml'ye ulaşınca kadar devam edilmelidir (39,47).

Son yıllarda eritropoetine göre yarılanma ömrü 3 kat daha uzun olduğu düşünülen "hiperglikozile eritropoezis-stimüle edici bir protein" olan bir eritropoetin analogu (darbepoetin α veya NESP= novel eritropoesis stimulating protein) geliştirilmiştir. Çocuklarda yarılanma ömrünün 2-4 kat daha uzun olduğu bildirilmektedir. İntravenöz veya subkutan uygulandığında farmakokinetiği çocuklarda ve erişkin hastalarda benzer gibi görünmektedir (40). Ulusal böbrek komitesi anemi tedavisinde eritropoetin α 'yı önermekle birlikte, darbepoetin α daha az sıklıkta doz uygulanmasına olanak sağlamaktadır (39,45).

Eritropoetin α 'nın KBY'li hastalarda eritropoezi uyarmasının yanı sıra, hemostazı düzenlediğine dair çalışmalar da mevcuttur. Koagülasyon sistemi üzerine olan etkilerinin klinik önemi az olmakla birlikte, dolaşımdaki trombosit sayısını geçici olarak arttırdığı, trombosit fonksiyonlarını düzelttiği ve sonuçta kanama zamanını normale döndürdüğü bildirilmektedir (48-50).

Eritropoetin tedavisinin yan etkileri nadirdir. Eritropoetin α 'nın çoklu doz uygulamaları sırasında, koruyucu madde olarak kullanılan benzil alkole bağlı olarak enjeksiyon bölgesinde ağrı ve ateş görülebilir (51). Pıhtılaşma eğiliminde artma, hipertansiyon ve nöbetler ilacın yan etkisinden çok terapotik etkisinin sonucu olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte tedavi sırasında kan basıncı dikkatle izlenmelidir (40). Son zamanlarda antieritropoetin antikörlara bağlı olarak eritrosit aplazisi şeklinde, eritropoetin tedavisinin ciddi bir yan etkisine dikkat çekilmektedir. Bu ciddi yan etki eritropoetin β uygulamasında çok daha azdır. Darbepoetin α uygulaması bu yan etki ile ilişkili değildir fakat bu ilaçla ilgili deneyimler sınırlıdır (40).

Enfeksiyonlar, hiperparatiroidizm, malnütrisyon durumlarında, diyaliz tedavisi altında, hemolitik bozukluklarda, folik asit veya vitamin B12 yetmezliğinde, vitamin C eksikliğinde, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri kullanımı ve anti-eritropoetin antikorlarına bağlı olarak eritropoetin direnci gelişebileceği akılda tutulmalıdır (40).

2.1.2.1.g. Hipertansiyon

KBY'nin seyri sırasında arteriyel hipertansiyon sıklıkla gelişmekte olup, bu populasyonda majör kardiyovasküler risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite hızı, sağlıklı populasyondan 20-30 kat daha fazladır ve bu hastaların %60'dan fazlası kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Diyaliz hastalarında hipertansiyon için klasik risk faktörlerinin yanı sıra (ırk, obezite, cinsiyet ve tuz alımı) sıklıkla volum yüklenmesi, hiperlipidemi, bozulmuş kalsiyum-fosfor metabolizması ve otonomik bozukluklar söz konusudur (52).

Çeşitli çalışmalarda diyaliz tedavisi altındaki çocuklarda hipertansiyon insidansı %33-86 arasında bildirilmektedir (53-56). Genel olarak elde edilen sonuçlar hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarında hipertansif hastaların oranının birbirine benzer olduğu yönündedir (54,56,57). Ancak bazı çalışmalarda hemodiyaliz tedavisi altındaki çocukların daha fazla hipertansif oldukları bildirilmektedir (54,58).

KBY'li hipertansif çocukların tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar genel hipertansif populasyonda kullanılan ilaçlarla benzerlik göstermektedir. Diyaliz tedavisi altındaki erişkin hastalarda en popüler tedavinin beta bloker ilaçlar olduğu bildirilmektedir (59). Buna karşın kronik diyaliz programındaki çocuklarda, kronik hipertansiyon tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleridir. Bu iki ilaç grubu, özellikle çoklu tedavi rejimlerinde de en sık kombinasyonu oluşturmaktadırlar (60).

Kalsiyum kanal blokerleri antihipertansif olarak kullanılmalarına ek olarak antianginal olarak ve vazoselektif olmayanlar antiaritmik olarak da kullanılırlar. Hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonda monoterapi şeklinde kullanılabilirler. Vazodilatör etkileri, arteriyollerde venüllerdekine göre çok daha belirgindir. Arteriyel kan basıncını düşürmelerine rağmen, diğer bazı gruplardaki ilaçların aksine, serebral ve böbrek kan akım hızında ve GFR'de azalma yapmazlar. Hipertansiyon tedavisinde, dihidropridin türevleri, vazoselektif oldukları için daha fazla tercih edilirler. Kendi içlerinde en önemli farklılıkları etki süreleriyle ilişkilidir. Ortak yan etkileri; baş ağrısı, baş dönmesi, yüz kızarması, yüzde ve bacaklarda yanma hissi, ayak bileği ödemi, çarpıntı ve bazen taşikardi, hipotansiyon ve konstipasyondur (13).

ACE, kanda ve dokularda anjiyotensinojenden oluşan dekapeptid anjiyotensin I (ATI)'in etkin oktapeptid anjiyotensin II (ATII)'ye dönüşümünü sağlayan enzimdir. ACE inhibitörü ilaçlar, kanda ATII düzeyini azaltarak vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. ACE'nin diğer adı kininaz II'dir ve kanda ve dokularda bradikinin vb vazodilatör kinin peptidlerin yıkımını sağlar. Kininlerin düzeyinin yükselmesi de vazodilatör etki de rol oynar. Bu grup ilaçlar esas olarak arteriyelleri genişletirler. Böbrek kan akımını artırır; ancak GFR'nı pek artırmazlar. Bunun nedeni, efferent (postglomerüler) arteriyolu afferente göre daha fazla genişletmeleridir. Doza bağlı olarak, trombosit aktivasyonunu ve endotel hasarını azalttıkları bildirilmektedir. ACE inhibitörleri, iki taraflı renovasküler hipertansiyonda ve bir taraflı fakat diğer taraftaki böbreğin fonksiyonları yetersiz olan olgularda kontrendikedir. Kan basıncını düşürmelerine belirgin bir sempatik stimülasyon ve taşikardi eşlik etmez. En önemli sakıncaları, nispeten sık ve gruba-özü bir yan tesir olan öksürük yapmaları ve seyrek olarak anjiyoödem yapabilmeleridir (60,61).

Periferel vazodilatörler ve santral etkili ajanlar sıklıkla 3 veya daha fazla ilaçla kontrol edilemeyen, dirençli hipertansiyonu olan vakalarda tercih edilmektedirler. Diüretikler ise rezidüel diürezisi korumak amacıyla 3 veya daha fazla ilaca ek olarak önerilmektedir (52).

Hipertansif acil durumlarda kısa-etkili kalsiyum kanal blokerlerinin erişkin hastalarda kardiyovasküler olayların riskini arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen, pediatrik hastalarda halen kullanım kolaylığı (dil altı) nedeniyle nifedipini, iv labetalol veya dihidralazine tercih etmektedirler. Amerikan Pediatri Akademisi ise çocuklardaki hipertansif acil durumlarda, kısa etkili nifedipin yerine esmolol, nikardipin veya sodyum nitroprusid kullanımını önermektedir (52).

Tüm bunlara rağmen diyaliz hastalarında hiçbir ilaç grubu kardiyovasküler mortaliteyi azaltmada tam bir avantaj sağlamamaktadır. Yapılan çalışmalarda kronik diyaliz tedavisi uygulanan hastaların çoğunda (%60-70) antihipertansif tedavinin tek başına etkisiz olduğu bildirilmekte olup, diyetle tuz kısıtlaması ve sıvı alımının kontrolünün çok daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (53,58,59,62). Rahman ve ark. sol ventrikül hipertrofisi ve ciddi hipertansiyon ile diyaliz seansları arasında kazanılan kilonun pozitif korelasyon gösterdiklerini bildirmişlerdir (63).

Hasta uyumsuzluğu nedeniyle aşırı sıvı yüklenmesi, kötü ekonomik koşullar nedeniyle ilaçların uygun şekilde kullanılmaması veya ilacın hemodiyaliz seansından hemen önce alınması gibi pek çok faktör uygun kan basıncı kontrolünün sağlanamamasında etkili olmaktadır.

2.2. TROMBOSİTLER

2.2.1. Trombosit Aktivasyonu

Kan hücrelerinin en küçüğü olan trombositlerin ömrü 4-7 gündür. Kemik iliğinde, büyük, çekirdekli hücreler olan megakaryositlerin parçalanmasıyla oluşan trombositlerin çekirdeği yoktur. Trombositler koagülasyon sisteminin önemli elemanları olup, hücre membranlarında adezyonu sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri, plazmalarında yoğun granüller ile alfa

granülleri bulunmaktadır. Endotel hasarı sonucu kanın subendotelle karşılaşmasıyla trombositler von Willebrand faktörü (vWF) ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive olan trombositler şekil değiştirir ve küre şekline gelen trombositlerin hacmi artar. Ekzositoz yoluyla granüler içeriklerini salgırlarlar (64-66). Serotonin, Tromboksan A2 (TXA2), Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) vazokonstrüktör etkilidirler ve salınan bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak fibrinojenle birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (agregasyon=kümelenme). VWF ve fibronektin adezyonu, Adenozin di fosfat (ADP) agregasyonu arttırır. Trombosit aktivitesinin son basamağı, trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur (67). Aynı zamanda koagülasyon sisteminin devreye girmesiyle oluşan trombin, trombositler için güçlü bir aktivatördür (68).

2.2.2. Ortalama Trombosit Hacmi

Fizyolojik koşullar altında dolaşımında, trombosit sayısı ve ortalama MPV'den oluşan sabit bir "trombosit kitlesi" sağlanabilmesi için trombosit üretimi düzenlenmektedir. Trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde en kritik rol oynayan sitokin trombopoietindir (68). Sağlıklı populasyonda MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki bulunmaktadır (69-71). Bu dengedeki bazı sapmalar trombosit hemostatik fonksiyonlarında değişiklikler ile sonuçlanabilir (72).

Kronik hastalıkların kemik iliğinin değişik serileri üzerine etkileri bulunmaktadır. Beyaz küre sayısı ile birlikte trombosit sayıları da düşebilir veya artabilir (73). Trombositlerin sayısı yanında büyüklükleri de işlevlerindeki değişikliklerle birlikte değişebilir. Trombosit hacim değişkenleri (ortalama trombosit hacmi [MPV], trombosit dağılım genişliği [PDW]) 1980'li yıllardan beri otomatik tam kan sayımı profilinde hesaplanmasına rağmen, klinikte yalnızca trombosit sayısının önemi üzerinde durulmaktadır (74,75). Trombosit hacim değişkenleri,

trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilmektedir (74). Trombosit hacmi trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (76-78). Son yıllarda MPV ve PDW'nın değişik yaş gruplarındaki normal değerleri belirlenmiştir (79). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5 fL) (74). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir (77). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstrüel siklusa etkilenmez (69,74,77,80,81).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar açısından farklılıklar gösteren küçük "diskoid" hücrelerdir (5,82-84). Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından ziyade kemik iliğindeki üretim etmenlerine bağlı olarak megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir (74,80). Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler ve artmış MPV, trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış büyümesi ile ilişkilidir (82). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır (74,84). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (69,85). Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (84). Dolayısıyla yüksek MPV olan grupta trombositler daha iyi işlevlere sahiptirler (74,80). Tüm bu değişikliklerin yanısıra çeşitli hastalıkların trombosit hacimleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır.

2.2.3. Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü

Otomatik sayıcı ile tam kan sayımı örnekleme yapılırken kullanılan metoda, antikoagülan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak trombositlerin şekli ve yapısı değişiklik gösterir (69,86). Etilen Diamin Tetra Asetik asit (EDTA) ile toplanan kanda trombositler "izovolümetrik sferik", sodyum sitratla toplanan kanda "diskoid" şekil alırlar. Literatürde

EDTA'nın zamanla trombositlerde şişmeye neden olduğu ve bunun 24 saate kadar devam ettiği belirtilmektedir. Normal MPV değerleri 4,5-8,5fL iken, EDTA kullanıldığında bu değer 7-13fL'ye çıkmaktadır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat (4/1 kan/sitrat) ile zamanla MPV'de değişiklik olmamaktadır (87,70). MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans metoduna göre MPV: 8,0-13,0 fL, PDW: 9,0-14,0 fL ve optik sisteme göre MPV: 7,4-11,2 fL, PDW: %44-56 olarak belirlenmiştir (74). İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, MPV ilk 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (86-88). Optik sistem ile EDTA kullanıldığında, MPV ilk 2 saat içinde %10 azalır (69,74,89,90). 37°C sıcaklıkta 3 saatte MPV %3 oranında değişirken, oda ısısında %20 oranında artış göstermektedir (69). Thompson ve arkadaşları MPV ölçümü üzerinde antikoagülanların etkisini incelemişler ve EDTA'nın MPV üzerinde önemli değişikliklere yol açtığını farketmişlerdir (5). Threatte ve arkadaşları antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında MPV'nin %30 arttığını göstermişler ve 37°C'de sitratlı kan örneği kullanılmasını önermişlerdir (91). 1993'te Bath tam kanda MPV ölçümü için en iyi antikoagülanın 0,12 mol/L konsantrasyonda (4/1) kan/sitrat olduğunu, fakat daha düşük konsantrasyonda (9/1) kan/sitrat oranının da EDTA'ya göre MPV'yi daha az yükselteceğinden, kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (87).

2.2.4. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi

Çeşitli trombosit hastalıklarının ayırımında trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi faydalıdır (73,74). Hacim değişkenleri bir yandan trombositopeni ve trombositoz ayırıcı tanısında kullanılırken, diğer yandan trombosit sayısı normal olsa bile anormal trombosit üretiminin tanınmasına olanak sağlar. MPV trombositopenik hastalarda kanama diyatezinin belirlenmesinde ve trombositopeninin santral ya da periferik kaynaklı olup olmadığını ayırt etmede yararlı olabilir. MPV yıkım fazlalığı, yapım azlığı/ hipersplenik ve

miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayırımı sağlar (92,93). Artmış MPV makrotrombositler ile karakterize olup, idiopatik trombositopenik purpura (ITP), Bernard-Soulier sendromu, May-Hegglin anomalisi, preeklampsi veya trombosit döngüsünün arttığı sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) durumlarında görülebilir. Malign hastalıkların kemik iliğini tuttuğu durumlarda ya da hiposelüler kemik iliğinde MPV normaldir. MPV'nin azaldığı mikrotrombositler Wiskott-Aldrich Sendromu, TAR (Thrombocytopenia absent radius) sendromu, hipersplenizm ve demir eksikliği anemisi gibi durumlarda gözlenir. Demir eksikliği anemisinde MPV'nin artmış olarak saptandığı çalışmalar da mevcuttur (80). Kronik miyeloid lösemi ve heterozigot talasemide trombositopeni olmaksızın MPV'de artma görülür. Kronik lenfoid lösemide MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (74).

Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit hacmi ile ilişkilidir (94). Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar (84,95-98). Protrombotik ürünleri, TXA₂, serotonin, β -tromboglobulin ve P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinlerini daha fazla üretirler (99,100). Artmış MPV, prostasiklinin (PGI₂) trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonlarındaki inhibitör etkisini azaltmaktadır. Dolayısıyla trombosit hacim belirteçlerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik ve tanısal önem arz edebilir (100).

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendrom, diabetes mellitus, serebrovasküler olaylar, preeklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve sepsiste MPV'de artış olduğu gösterilmiştir (89,102-105). Hipertiroidide arttığı, hipotiroidide ise azaldığı beraberinde de PDW'nin arttığı saptanmıştır (106). MPV'deki azalmanın Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığında, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107-108).

2.2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ortalama Trombosit Hacmi

Uzun yıllar üreminin majör komplikasyonlarından biri olan kanama diatezinin üremik plazmanın kandaki trombositler üzerine toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. KBY olan çoğu hastada azalmış yapışkanlık, kümelenme ve salınma reaksiyonları gibi bazı trombosit fonksiyon bozuklukları gözlenmektedir. Diğer yandan üremik plazmadan izole edilen trombositlerde gösterilen fonksiyon bozuklukları, üremide intrensek trombosit defektlerinin olabileceğini de göstermektedir. Üremik trombositlerde düşük ATPase aktivitesi, siklooksijenaz defekti, düşük ADP ve serotonin içeriği gibi pek çok yapısal ve biyokimyasal anormallikler bulunmakta ve bunlar küçük trombositler için tipik kabul edilmektedir. Dolayısıyla üremik hastalarda dolaşımda bulunan küçük trombositler KBY’de görülen kanama diatezi ve bozulmuş trombositopoeze katkıda bulunmaktadır (72).

Hemodiyaliz tedavisi altında kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı olarak gelişen “kronik trombosit aktivasyonu” nedeniyle trombosit yıkım ve yapım’ı artmıştır. Dolayısıyla dolaşımda genç trombositler ve artmış MPV izlenir (3,4,109). Bazı çalışmalarda ise üremik hemodiyaliz hastalarının daha düşük MPV’ne sahip oldukları gösterilmiş olup, bu tip trombosit anormalliklerinin, diyaliz membranı tarafından trombositlerin kısmi aktivasyonundan veya büyük (daha aktif) trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımda daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (72,110). Bir grup araştırmacı, kanın diyaliz membranının yabancı yüzeyi ile temasından kaynaklanan bu değişiklikleri bertaraf etmek amacıyla, konservatif olarak izlenen üremik hastaları incelemişler ve bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre MPV’nin ve trombosit sayısının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (110).

2.2.6. Nefrotik Sendrom ve Ortalama Trombosit Hacmi

Nefrotik sendromlu çocuklarda en ciddi komplikasyonlar tromboembolik olaylardır ve patogenezi oldukça karmaşıktır. Ağır proteinüri, hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemili hastalarda fibrinojen ve protein C konsantrasyonlarında artış, antitrombin III düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Trombosit sayısının ve trombosit aktivasyon durumunun nefrozdaki hiperkoagülabilitateye katkıda bulunabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Çeşitli patolojik durumlarda, trombotik değişikliklerin patogenezinde kandaki trombositler temel rol oynamaktadır. Trombositlerin aktivasyonu şekil, hacim ve agregasyon derecesinde değişikliğe yol açarak aktif maddelerin salınımına neden olmaktadır. Alfa granüllerinden salınan bu maddeler PDGF'ü de içermektedir. Çeşitli patolojik durumlarda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek plazma PDGF düzeyleri tespit edilmiştir. PDGF inflamatuvar hastalıklarda, mezengial proliferatif glomerülonefrit, kronik kolit, immün ve alerjik vaskülitlerde önemli rol oynamaktadır. Glomerülonefritli hastalarda PDGF mezengial hücrelerin artmış proliferasyonuna yol açmaktadır. Wasilewska ve arkadaşları nefrotik sendromlu çocuklarda artmış trombosit sayısına karşın, azalmış MPV ve yüksek PDGF düzeyleri gözlemlemişler ve bunun hiperkoagülabilitate ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (111).

2.2.7. Obezite ve Ortalama Trombosit Hacmi

MPV trombosit aktivasyonunun önemli bir belirteci olup, akut miyokardiyal enfarktüs, akut iskemik inme, preeklampsi ve renal arter stenozunda artmaktadır. Daha da önemlisi artmış MPV miyokardiyal enfarktüste kötü prognozu, koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişimini ve preeklampsi riskini göstermektedir (76,89).

Obezite kronik metabolik bir bozukluk olup, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (112). Trombosit aktivasyon ve kümelenmesi

kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde santral rolü oynamaktadır (113,114). MPV hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi önemli vasküler risk durumlarında artmaktadır (89,115-117). Çoban ve arkadaşları vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan obez hastalarda, obez olmayanlara göre MPV'nin belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun obez hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (118). Dahası obez kişilerde kilo kaybının MPV'de belirgin azalmaya yol açtığını ve bu durumun antiaterojenik ve trombosit aktivasyonunu baskılayıcı etkileri ile kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ifade etmişlerdir (119).

2.2.8. Diabetes Mellitus ve Ortalama Trombosit Hacmi

Bazı çalışmalarda, Tip II Diabetes Mellitus'lu bireylerin daha yüksek MPV'ye sahip oldukları ve bu durumun mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, mikroalbuminüri) açısından belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (120). Genel popülasyonda "bozulmuş glukoz kullanımı" muhtemelen sık bir glisemik bozukluk olup, prediabetik bir durum olarak kabul edilmektedir. Çoban ve arkadaşları, bozulmuş glukoz kullanımı olan hastalar ile diabetes mellituslu hastalar ve normoglisemik sağlıklı bireylerde MPV değerlerini incelemişler ve trombosit kitlesi ile MPV'nin diabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda normoglisemik olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Dahası MPV ve trombosit kitlesinin diabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda, glukoz kullanımı ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (121).

2.2.9. Hiperlipidemi ve Ortalama Trombosit Hacmi

Tip II-a ailesel hiperlipidemisi olan hastalar aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü vakalardır ve bu kişilerde daha fazla megatrombositler mevcut olup, trombositlerin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir.

Dolayısıyla bu trombositler kümelenmeye neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal trombositlere göre daha fazla TXA2 üretmektedirler (122).

2.2.10. Sigara ve Ortalama Trombosit Hacmi

Kario ve arkadaşları sigara kullanan ve aterosklerotik lezyonlara sahip bireylerde trombosit sayısı ve MPV'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişler ve artmış MPV'nin ateroskleroz gelişimini hızlandığını savunmuşlardır. Aterosklerotik grupta sigaranın bırakılmasından 1-3 ay sonra MPV'de %10 azalma görülmüştür (103).

2.2.11. Vasküler Hastalıklarda ve Akut Koroner Sendromda Ortalama Trombosit Hacmi

Trombositlerin ateroskleroz, akut miyokard enfarktüsü, anstabil anjina ve ani kardiyak ölüm gibi durumları içeren çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolleri belirlenmiştir. Akut koroner olaylarda trombosit hiper-reaktivitesi ve lokal trombosit aktivasyonunun nedensel rol oynadığı savunulmaktadır (123). Akut koroner sendromlu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak trombosit sayısında ve MPV değerlerinde artış gözlenmektedir (84). Artmış MPV, akut miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalıkları için risk faktörü olarak kabul edilirken, tekrarlayan miyokard enfarktüsü açısından da bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (124,100). Koroner arter hastalığı olan vakalarda Endler ve arkadaşları (94) MPV'nin >11,6 fL olmasının, Khandekar ve arkadaşları (124) ise >9,6 fL miyokard enfarktüsü açısından yüksek risk göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken MPV artmıştır. Anstabil anjinada ise trombosit sayısı azalmışken MPV'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunun göstergesidir. Bu durum trombüs oluşumu

sırasında büyük trombositlerin tüketimi ve koroner arter tıkanmasıyla ilişkilidir (125). Smyth ve arkadaşları ise yüksek MPV değerlerinin başarılı koroner anjioplasti girişimlerinden sonra restenoz gelişimi için risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (126).

2.2.12. Hipertansiyon ve Ortalama Trombosit Hacmi

Hipertansif hastalarda MPV ve trombosit kitlesi ile ilgili sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Giles ve Inglis gestasyonel hipertansiyonlu vakaların normal gebe kadınlara göre belirgin olarak daha yüksek MPV'ye sahip olduklarını bildirmişlerdir (127). Nadar ve arkadaşları hipertansif hastaların, normotensif vakalara göre belirgin olarak daha yüksek MPV'ye sahip olduklarını belirtmişler ve hipertansif grupta hedef organ hasarı bulunan vakalarda, hedef organ hasarı bulunmayanlara göre daha yoğun içerikli ve büyük trombositlerin izlendiğini bildirmişlerdir (117). Çoban ve arkadaşları ise esansiyel hipertansiyonlu vakalar ile beyaz önlük hipertansiyonuna sahip olan vakalarda normotensif kontrollerine göre MPV'yi belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca MPV'nin esansiyel hipertansiyonlu grupta, beyaz önlük tansiyonuna sahip olan gruptan daha yüksek olduğunu da vurgulamışlardır (128).

2.2.13. Serebrovasküler Olaylar ve Ortalama Trombosit Hacmi

Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar daha sıklıkla yaşlılıkta görülmekle birlikte, çocuklarda özellikle kronik böbrek yetmezlikli vakalarda karşımıza çıkabilmektedir. Bath ve arkadaşları serebrovasküler olaylarda MPV'nin önemini araştırmışlar ve MPV'nin primer olarak iskemik inme ile ilişkili olduğunu ancak hemorajik inme veya nedeni bilinmeyen tipte inmelerle ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. İskemik inme patofizyolojisinde, büyük trombositlerin bilinen daha yoğun aktivitesinin rol oynadığı gösterilmiştir (129). Diğer yandan Nadar ve arkadaşları komplikasyonsuz hipertansif vakalarla karşılaştırıldığında, akut

inme ile gelen hastalarda daha düşük trombosit kitlesi ve MPV izlendiğini belirtmişlerdir. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ile artmış MPV izlendiğini ve bu durumun infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlı olduğunu savunmaktadırlar. Ayrıca MPV'deki 1fL'lik artışın, iskemik inme riskinde %12'lik rölatif artışa yol açtığını bildirilmişlerdir (89,129-131).

2.2.14. Gebelik ve Ortalama Trombosit Hacmi

Yapılan çalışmalarda normal gebelikler sırasında MPV'nin sabit olduğu, buna karşın MPV'deki artışın gebeliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabileceği tespit edilmiştir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fL'den büyük olması preeklampsi için risk faktörü kabul edilmektedir (69,70,74).

2.2.15. İnflamasyon ve Sepsiste Ortalama Trombosit Hacmi

Sepsis sırasında sıklıkla trombositler etkilenmekte ve ciddi trombositopeni görülmektedir. Ancak şimdiye dek bakteriyel enfeksiyonlar sırasında trombosit boyutlarına karşı çok az ilgi gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsisli vakalarda artmış ortalama trombosit hacminin izlendiği ve bunun hastalığın tanısı ve seyri açısından diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte kullanılabilecek yararlı bir parametre olabileceği belirtilmektedir (132,133).

Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında septik şoklu vakalarda MPV'de artış tespit edilmiştir (134). Giles'in çalışmasında enfeksiyonlu vakaların %3-6'sında MPV'de artış olduğu bildirilmiş ancak bu vakalarda lokalize enfeksiyon/septisemi ayırımı dikkate alınmamıştır (70). Van der Lelie ve arkadaşları ise lokalize enfeksiyonlu vakalarda MPV 'yi normal olarak saptamışlar, sepsisli vakalarda ise trombosit sayısından bağımsız olarak MPV'de belirgin artış olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar, MPV'deki bu artışın gerek

gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun, gerekse antibiyotik tedavisine cevapsız bir enfeksiyonun varlığının habercisi olabileceğini savunmuşlardır (104).

Bazı araştırmacılar, büyük trombositlerin kemik iliğinden yakın zamanda dolaşıma salınan genç trombositler olduğunu ve bunların yaşlanmayla küçüldüklerini savunurken, bazı araştırmacılar da trombosit büyüklüğünün yaşlanmayla ilişkili olmadığını, bunun trombositleri oluşturan megakaryositlerin bölünme aşamaları ile bağlantılı olabileceğini savunmaktadırlar (85,135). Kazanılmış trombositopoezli vakalarda megakaryositlerde artmış bölünme söz konusudur. Sonuç olarak, septisemide artmış MPV'nin nedeni, septisemi-ilişkili trombosit yıkımına cevap olarak büyük ve/veya genç trombositlerin artmış üretimi olabilir. Ancak, normal trombosit sayısına sahip olan bireylerde izlenen artmış MPV'nin, kompanse trombositolitik evreyi yansıttığı söylenebilir. Dolayısıyla sepsisin başlangıç evresinde saptanan MPV değerlerindeki artış yalnızca büyük trombositlerin üretiminin artması değildir. Aynı zamanda dolaşımdaki trombositler üzerinde etkili olan diğer faktörlerle de ilişkili olabilir (104). Akut bakteriel enfeksiyonlu hastalarda trombositlerin in vivo aktivasyon ve salınımının bir göstergesi olarak artmış β -tromboglobulin düzeyleri saptanmıştır (136). İn vitro olarak pnömokok ve endotoksin ile inkübe edilen trombositlerden serotonin salınımı gösterilmiştir. Kompleman aktivasyonu ve trombin de trombosit salınım reaksiyonlarına yol açabilirler.

2.2.16. Kullanılan İlaçların Ortalama Trombosit Hacmine Etkileri

Vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol'ün MPV'yi arttırdığı bildirilmiş, ACE inhibitörlerinin (perindopril, quinapril, lisinopril, enalapril) MPV üzerine etkileri gösterilememiştir (138). Diğer çalışmalarda ise ACE inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokerlerinin doza bağlı olarak,

trombosit aktivasyonunu ve endotel hasarını, dolayısıyla MPV'ni azalttıkları bildirilmektedir (61, 138-140). Ailevi hiperkolesterolemide LDL aferezi MPV'yi azaltmaktadır. Ayrıca düşük tuz alımı MPV'ni 7 günde düşürmektedir. Akut miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olayların tekrarını önleyen, trombosit kümelenmesini azaltan balık yağının MPV üzerine etkisi olmadığı bildirilmektedir (89,100).

3. HASTALAR VE METOD

3.1. Hastalar

Başkent Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastaneleri'nde 2000-2007 yılları arasında kronik böbrek yetmezliği tanısıyla takip edilen ve en az 3 aydır düzenli diyaliz tedavisi uygulanan 109 çocuk hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların rutin kontrolleri sırasında; hemodiyaliz hastalarında diyaliz öncesi, periton diyalizi hastalarında sabah saatinde alınan kan örneklerinde biyokimyasal parametreleri ve trombosit belirteçlerinin sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 109 hastanın 49'u kız, 60'ı erkekti ve yaşları 3-18 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların 54'ü hemodiyaliz, 55'i periton diyalizi programındaydı.

Çalışmaya alınan 54 hemodiyaliz hastasının yaşları 6-18 yıl arasında değişmekteydi ve 24'ü kız, 30'u erkekti. Hastalar haftada 3 kez 4 saat süre ile hemofan membranlar kullanılarak, bikarbonatlı solusyonlarla diyalize alınmaktaydı.

Periton diyalizi hastalarının (55 hasta) ise yaşları 3-18 yıl arasında değişmekteydi ve 25'i kız, 30'u erkekti. Periton diyalizi hastalarında %1.36-2.27-3.86 glukoz içeren solusyonlar kullanılmaktaydı. Hastaların 23'üne aletli periton diyalizi, 32'sine sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmaktaydı.

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlıkları), KBY'ne neden olan primer hastalıkları, eşlik eden başka hastalıklarının olup olmadığı, uygulanan diyaliz tedavi

yöntemi (HD/PD), arteriyo-venöz (A-V) fistülü olan HD hastalarında fistül problemi gelişip gelişmediği, almakta oldukları destek tedaviler (antihipertansif ve fosfor bağlayıcı ilaçlar, oral/iv demir ve D vitamini kullanımı) kaydedildi. Laboratuvar parametreleri olarak Hb ve Hct düzeyleri, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), beyaz küre ve trombosit sayıları, MPV'leri, PTH ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, serum demir ve ferritin düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi.

Tam kan sayımları, K₃EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, Abbott Cell-Dyn® 3700 sistemi (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ile çalışıldı. Tam kan sayımındaki tüm parametreler ve özellikle MPV değerleri kaydedildi. MPV için 7-12 fL arasındaki değerler normal olarak kabul edildi.

Çalışma Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan hastaların aileleri bilgilendirilerek onayları alındı.

3.2. İstatistik İncelemeler

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows 11 sürümü kullanılarak yapıldı. Hemodiyaliz ve Periton diyalizi gruplarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Student's t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen durumlarda ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik ölçümler için veriler ortalama \pm SD veya median (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 49'u kız, 60'ı erkek toplam 109 hasta dahil edildi. HD grubunun 24'ü (%44.4) kız, 30'u (%55.6) erkek; PD grubunun 25'i (%45.5) kız, 30'u (%55.5) erkek idi. Ortalama yaş HD grubunda 14.93 ± 2.58 , PD grubunda 12.13 ± 4.26 yıl idi. PD hastalarının ortalama yaşları HD hastalarından anlamlı olarak küçük bulundu ($p < 0.05$).

HD grubunda KBY'ne neden olan primer hastalık 29'unda (%53.7) ürolojik problemler, 13'ünde (%24.1) glomerüler hastalıklar, 4'ünde (%7.4) tubuler hastalıklar idi ve 8'inde (%14.8) KBY nedeni bilinmemekte idi.

PD grubunda KBY'ne neden olan primer hastalık 33'ünde (%54.5) ürolojik problemler, 11'inde (%20) glomerüler hastalıklar, 8'inde (%14.5) tubuler hastalıklar idi ve 6'sında (%10.9) KBY nedeni bilinmemekte idi.

HD ve PD grupları cinsiyet dağılımı ve KBY'ne neden olan primer hastalıklar açısından benzerdi ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Antihipertansif tedavi olarak, HD grubunda 32 hasta (%61.5), PD grubunda 33 hasta (%64.7) ACE inhibitörü kullanmaktaydı. Kalsiyum kanal blokeri kullanan vakalar HD grubunda 31 (%59.6), PD grubunda 33 (%64.7) hasta idi. HD grubunda beta bloker kullanan 10 vaka (%19), PD grubunda 5 vaka (%9.8) vardı. HD grubunda 8 (%15.4), PD grubunda 8 (%15.7) hasta alfa bloker almaktaydı. Her iki grubun antihipertansif kullanımları benzerdi.

HD grubunda 36 hasta (%69.2) oral demir tedavisi, 15 hasta (%28.8) iv demir tedavisi almaktaydı. PD grubundaki hastaların ise 44'ü (%86.3) oral demir tedavisi alıyordu. Bu grupta iv demir tedavisi alan hasta yoktu.

HD hastalarının 21'i (%40.4) oral D vitamini, 24'ü (%46.2) iv D vitamini almaktaydı, 7 hasta ise (%13.5) D vitamini kullanmıyordu. PD hastalarının 42'si (%82.4) oral D vitamini, 3'ü (%5.9) iv D vitamini almaktaydı, 6 hasta ise (%11.8) D vitamini kullanmıyordu.

Hastaların fosfor bağlayıcı ilaç kullanımına bakıldığında, HD hastalarının 33/52'ü (%63.5) kalsiyum içeren, 5/52'i (%9.6) kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanırken, 14/52'ü (%26.9) hem kalsiyum içeren, hem kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıları birlikte kullanmaktaydı.

PD grubunda hastaların 32/51'si (%62.7) kalsiyum içeren, 5/51'i (%9.8) kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanırken, 11/51'i (%21.6) hem kalsiyum içeren, hem kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıları birlikte kullanmaktaydı. 3/51 vaka (%5.9) fosfor bağlayıcı almıyordu.

Her iki grup arasında fosfor bağlayıcı kullanımları açısından fark yoktu ($p>0.05$).

HD grubunda 54 hastanın 52'si (%96.3) A-V fistül aracılığı ile 2 tanesi (%3.7) kalıcı kateter aracılığı ile diyalize alınmaktaydı. Hastaların 13'ünde (%24.1) tedavinin herhangi bir döneminde A-V fistül problemi gelişmişti. 41 vakada (%75.9) ise A-V fistül sorunu yaşanmadığı tespit edildi.

HD hastalarının 50/53'ne (%94.3) diyaliz sırasında antikoagülan tedavi uygulandığı görüldü. Bu hastaların 42'sinde (%79.2) normal heparin uygulanırken, 8'inde (%15.1) antikoagülan olarak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıldığı görüldü.

PD grubunda ise hiçbir hastaya antikoagülan tedavi verilmemişti.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve antropometrik bulguları

	Hemodiyaliz (n=54)	Periton Diyalizi (n=55)
Yaş (yıl)*	14.93 ± 2.58	12.13 ± 4.26
Cinsiyet (kız/erkek)	24/30	25/30
Vücut ağırlığı (kg)*	39.8 ± 8.6	32.11 ± 10.9
Diyaliz süresi (yıl)	3.5 ± 2.5	3.4 ± 2.5
Primer Hastalık		
Glomerüler hastalıklar	13 (%24.1)	11 (%20)
Tubuler hastalıklar	4 (%7.4)	8 (%14.5)
Ürolojik problemler	29 (%53.7)	33 (%54.5)
Bilinmeyen	8 (%14.8)	6 (%10.9)
Demir kullanımı		
Oral Demir	36 (%69.2)	44 (%86.3)
IV Demir	15 (%28.8)	0
D vitamini kullanımı		
Oral D vitamini	21 (%40.4)	42 (%82.4)
IV Dvitamini	24 (%46.2)	3 (%5.9)
Fosfor bağlayıcı kullanımı		
Kalsiyum içeren	33 (%63.5)	32 (%62.7)
Kalsiyum içermeyen	5 (%9.6)	5 (%9.8)
Her ikisi	14 (%26.9)	11 (%21.6)

*p<0.05

4.2. Hematolojik Parametreler ve Eritropoetin ile İlgili Bulgular

Hastaların hematolojik parametreleri ile ilgili bulgular tablo 4.2’de verilmiştir.

HD ve PD hastalarında ortalama Hb, Hct, MCV, RDW değerleri, beyaz küre ve trombosit sayıları, ortalama serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).

HD hastalarının ortalama MPV düzeyleri (8.05 ± 1.31), PD hastalarına göre daha yüksek (7.79 ± 1.0) bulunmakla beraber, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

HD hastalarında kullanılan ortalama eritropoetin dozu 149 ± 57 Ü/kg/hf (maksimum 250 Ü/kg/hf) olarak tespit edildi. Hastaların kullandığı haftalık eritropoetin dozu 38 (%73.1) hastada 150 Ü/kg’ın üzerinde bulundu. 12 (%23.1) hasta ise haftalık 150 Ü/kg’ın altında eritropoetin kullanmaktaydı. 2 vaka (%3.8) ise eritropoetin almıyordu.

PD hastalarında kullanılan ortalama eritropoetin dozu 171 ± 61 Ü/kg/hf (maksimum 300 Ü/kg/hf) idi. Hastaların 41’i (%80.4) haftada 150 Ü/kg’ın üzerinde eritropoetin alırken, 9’u (%17.6) 150 Ü/kg/hf’nin altında eritropoetin almaktaydı. 1 vaka (%2) ise eritropoetin almıyordu.

Her iki grup arasında eritropoetin kullanımları ve dozları açısından fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının hematolojik bulguları

n=109	Hemodiyaliz (n=54)	Periton Diyalizi (n=55)	P değeri
Hemoglobin (gr/dL)	9.7 ± 2.2	9.8 ± 2.3	>0.05
Hematokrit (%)	29.2 ± 7.0	29.0 ± 7.1	>0.05
MCV (fL)	85.9 ± 9.3	85.1 ± 5.1	>0.05
RDW (%)	15.8 ± 1.7	15.6 ± 1.7	>0.05
Beyaz küre sayısı (10⁵/mm³)	7232 ± 2754	7922 ± 2911	>0.05
Trombosit (10⁵/mm³)	227 ± 75	264 ± 100	>0.05
MPV (fL)	8.05 ± 1.31	7.79 ± 1.0	>0.05
Serum Demiri (µg/dL)	63 ± 42	63 ± 41	>0.05
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	207 ± 62	225 ± 53	>0.05
Ferritin (ng/mL)	383 ± 370	284 ± 515	>0.05
Eritropoetin dozu (Ü/kg/hf)	149 ± 57	171 ± 61	>0.05

Tüm değerler ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

4.3. Biyokimyasal Parametreler ile İlgili Bulgular

HD grubunun ortalama total protein ve albumin düzeyleri PD grubundan yüksekti ($p<0.05$). Her iki grup arasında ortalama BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, ALT, AST, PTH ve CRP değerleri açısından fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreler ile ilgili bulguları

n=109	Hemodiyaliz (n=54)	Periton Diyalizi (n=55)	P değeri
BUN (mg/dL)	78 ± 21	67 ± 21	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	9.2 ± 2.9	8.4 ± 2.5	>0.05
Sodyum (mmol/L)	138 ± 3	138 ± 4	>0.05
Potasyum (mmol/L)	5.1 ± 0.9	4.5 ± 0.8	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	9.1 ± 0.9	8.8 ± 1.0	>0.05
Fosfor (mg/dL)	6.1 ± 1.9	5.8 ± 1.8	>0.05
ALP (U/L)	427 ± 338	399 ± 323	>0.05
ALT (IU/L)	15 ± 17	21 ± 22	>0.05
AST (IU/L)	20 ± 22	24 ± 11	>0.05
Total protein (gr/dL)	6.5 ± 0.8	6.1 ± 1.0	<0.05
Albumin (gr/dL)	4.2 ± 0.5	3.8 ± 0.5	<0.05
PTH (pg/mL)	660 ± 649 {median:408, (25-2500)}	523 ± 508 {median:398, (15-2253)}	>0.05
CRP (mg/L)	15.93 ± 36.7 {median:3, (0-180)}	5.85 ± 8.08 {median:3, (0-36)}	>0.05

4.4. Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Parametrelerinin MPV ile İlişkisi

Çalışmaya alınan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, KBY'ne neden olan primer hastalıklar, hastalara uygulanan diyaliz tedavi yöntemi (HD/PD), PTH düzeyleri dahil çeşitli laboratuvar parametreleri, oral/iv D vitamini alımı, oral/iv demir alımı ve fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı ile ortalama MPV değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Hastalar haftalık eritropoetin ihtiyacının 150 Ü/kg 'ın altında ve üzerinde olmasına göre gruplandırıldığında, 150 Ü/kg/hf^2 'nin üzerinde eritropoetin alanların ortalama MPV değerinin (8.23 ± 1.42), 150 Ü/kg/hf^2 'nin altında eritropoetin alanlara göre (7.64 ± 0.98) anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0.016$).

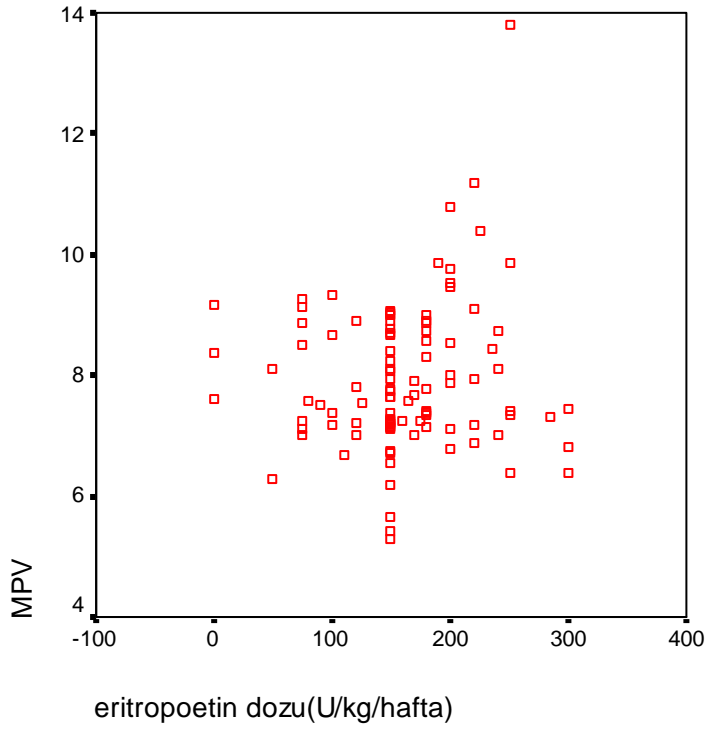
Haftalık 150 Ü/kg 'ın üzerinde eritropoetin kullananlarda Hb, Hct, beyaz küre sayısı, ferritin, total protein ve albumin düzeyleri anlamlı şekilde düşük, serum demir bağlama kapasitesi ise yüksek bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışmaya Alınan Tüm Hasta Grubunda Haftalık Eritropoetin Dozunun Laboratuvar Parametreleri ve MPV ile İlişkisi

n=109	Eritropoetin (<150 Ü/kg/hf)	Eritropoetin (>150 Ü/kg/hf)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	10.4 ± 2.2	9.1 ± 2.0	p=0.002
Hematokrit (%)	31.1 ± 7.0	26.7 ± 5.9	p=0.001
MCV (fL)	86.0 ± 9.4	85 ± 4.7	>0.05
RDW (%)	15.5 ± 1.4	15.7 ± 1.9	>0.05
Beyaz küre sayısı (10⁵/mm³)	8111 ± 2987	6711 ± 2372	p=0.012
Trombosit (10⁵/mm³)	260 ± 91	235 ± 93	>0.05
MPV (fL)	7.64 ± 0.98	8.23 ± 1.42	p=0.016
Serum Demiri (µg/dL)	71 ± 48	58 ± 34	>0.05
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	201 ± 60	226 ± 56	p=0.041
Ferritin (ng/mL)	450 ± 600	205 ± 189	p=0.009
BUN (mg/dL)	71 ± 24	72 ± 19	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	9.2 ± 2.9	8.3 ± 2.5	>0.05
Sodyum (mmol/L)	138 ± 3	137 ± 3	>0.05
Potasyum (mmol/L)	4.8 ± 0.7	4.8 ± 1.0	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	9.1 ± 1.0	8.9 ± 0.9	>0.05
Fosfor (mg/dL)	6.0 ± 2.0	5.9 ± 1.7	>0.05
ALP (U/L)	437 ± 320	378 ± 322	>0.05
ALT (IU/L)	20 ± 24	17 ± 15	>0.05
AST (IU/L)	21 ± 12	25 ± 23	>0.05
Total protein (gr/dL)	6.6 ± 1.0	6.1 ± 0.8	p=0.012
Albumin (gr/dL)	4.1 ± 0.6	3.9 ± 0.4	p=0.042
PTH (pg/mL)	574 ± 593	614 ± 553	>0.05
CRP (mg/L)	8.9 ± 24.9	10.9 ± 26.9	>0.05

HD ve PD grupları ayrı ayrı incelendiğinde, HD hastalarında kullanılan eritropoetin dozu ile MPV arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.033$, $p=0.028$) (Şekil 4.1).

Benzer ilişki PD hastalarında gösterilemedi ($p>0.05$).



Şekil 4.1. Hemodiyaliz hastalarında eritropoetin dozu ile MPV arasındaki ilişki

HD grubunda 150 Ü/kg/hf'nin üzerinde eritropoetin alan hastaların ortalama MPV değerleri (8.60 ± 1.69), 150 Ü/kg/hf'nin altında eritropoetin alanların ortalama MPV değerlerinden (7.68 ± 0.91) daha yüksek bulundu ($p=0.017$) (Tablo 4.5).

PD hastalarında ise haftalık 150 Ü/kg'ın üzerinde eritropoetin alanların ortalama MPV değerleri (7.94 ± 1.11) ile haftalık 150 Ü/kg'ın altında eritropoetin alanların ortalama MPV değerleri (7.58 ± 1.08) arasında fark gösterilemedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Hemodiyaliz Hastalarında Haftalık Eritropoetin Dozunun Laboratuvar Parametreleri ve MPV ile İlişkisi

HD grubu (n=54)	Eritropoetin (<150 Ü/kg/hf)	Eritropoetin (>150 Ü/kg/hf)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	10.3 ± 2.2	8.7 ± 1.9	p=0.013
Hematokrit (%)	31.0 ± 7.3	25.9 ± 5.7	p=0.011
MCV (fL)	86.5 ± 12.1	85.4 ± 4.0	>0.05
RDW (%)	15.5 ± 1.5	16.0 ± 1.9	>0.05
Beyaz küre sayısı (10 ⁵ /mm ³)	7511 ± 2717	6492 ± 2352	>0.05
Trombosit (10 ⁵ /mm ³)	234 ± 78	218 ± 77	>0.05
MPV (fL)	7.68 ± 0.91	8.60 ± 1.69	p=0.017
Serum Demiri (µg/dL)	75 ± 53	51 ± 24	>0.05
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	188 ± 58	225 ± 65	>0.05
Ferritin (ng/mL)	500 ± 435	246 ± 237	p=0.021
BUN (mg/dL)	79 ± 25	76 ± 16	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	9.9 ± 3.1	8.3 ± 2.7	>0.05
Sodyum (mmol/L)	138 ± 3	138 ± 3	>0.05
Potasyum (mmol/L)	5.0 ± 0.7	5.2 ± 1.08	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	9.2 ± 1.0	8.9 ± 0.7	>0.05
Fosfor (mg/dL)	6.2 ± 2.1	6.0 ± 1.5	>0.05
ALP (U/L)	422 ± 334	372 ± 299	>0.05
ALT (IU/L)	19 ± 23	10 ± 3	>0.05
AST (IU/L)	19 ± 14	22 ± 32	>0.05
Total protein (gr/dL)	6.7 ± 0.8	6.3 ± 0.7	>0.05
Albumin (gr/dL)	4.4 ± 0.5	4.0 ± 0.4	p=0.023
PTH (pg/mL)	603 ± 628	759 ± 718	>0.05
CRP (mg/L)	10.7 ± 32.9	20.0 ± 38.5	>0.05

Tablo 4.6. Periton Diyalizi Hastalarında Haftalık Eritropoetin Dozunun Laboratuvar Parametreleri ve MPV ile İlişkisi

PD grubu (n=55)	Eritropoetin (<150 Ü/kg/hf)	Eritropoetin (>150 Ü/kg/hf)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	10.5 ± 2.2	9.3 ± 2.0	>0.05
Hematokrit (%)	31.3 ± 6.7	27.4 ± 6.1	p=0.038
MCV (fL)	85.4 ± 4.6	84.9 ± 5.2	>0.05
RDW (%)	15.5 ± 1.4	15.5 ± 1.9	>0.05
Beyaz küre sayısı (10 ⁵ /mm ³)	8838 ± 3192	6887 ± 2419	p=0.018
Trombosit (10 ⁵ /mm ³)	291 ± 97	248 ± 103	>0.05
MPV (fL)	7.58 ± 1.08	7.94 ± 1.11	>0.05
Serum Demiri (µg/dL)	65 ± 44	64 ± 40	>0.05
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	216 ± 60	227 ± 49	>0.05
Ferritin (ng/mL)	393 ± 752	172 ± 135	>0.05
BUN (mg/dL)	61 ± 20	69 ± 21	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	8.4 ± 2.6	8.3 ± 2.5	>0.05
Sodyum (mmol/L)	138 ± 3	136 ± 4	>0.05
Potasyum (mmol/L)	4.5 ± 0.7	4.5 ± 0.8	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	8.8 ± 1.1	8.9 ± 1.0	>0.05
Fosfor (mg/dL)	5.8 ± 1.8	5.8 ± 1.8	>0.05
ALP (U/L)	454 ± 308	382 ± 345	>0.05
ALT (IU/L)	22 ± 27	22 ± 18	>0.05
AST (IU/L)	23 ± 10	27 ± 12	>0.05
Total protein (gr/dL)	6.4 ± 1.1	6.0 ± 0.8	>0.05
Albumin (gr/dL)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.4	>0.05
PTH (pg/mL)	543 ± 565	497 ± 345	>0.05
CRP (mg/L)	6.7 ± 8.8	3.6 ± 4.6	>0.05

HD grubunda 150 Ü/kg/hf'nın üzerinde eritropoetin alan hastaların Hb, Hct, Albumin ve ferritin düzeyleri, 150 Ü/kg/hf'nın altında eritropoetin alanlara göre anlamlı şekilde düşük bulundu. PD grubunda ise 150 Ü/kg/hf'nın üzerinde eritropoetin alan hastaların sadece beyaz küre ve Hct düzeyleri 150 Ü/kg/hf'nın altında eritropoetin alanlara göre daha düşük bulundu. Diğer parametreler arasında fark yoktu (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

HD hastaları arasında A-V fistül problemi yaşayanların ortalama MPV değeri 8.80 ± 1.78 iken, fistül problemi gelişmeyen hastaların ortalama MPV değeri 7.81 ± 1.04 olarak bulundu. Fistül problemi olan hastaların MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.017$).

Fistül problemi olan ve olmayan hastalar arasında ortalama MPV değerleri dışında diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Fistül Problemi Olan ve Olmayan Hemodiyaliz Hastalarının Laboratuvar Parametreleri

	Fistül problemi (-) n=41	Fistül problemi (+) n=13	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	9.9 ± 2.2	9.3 ± 2.4	>0.05
Hematokrit (%)	29.6 ± 6.8	27.9 ± 7.8	>0.05
MCV (fL)	85.4 ± 10.3	87.7 ± 5.0	>0.05
RDW (%)	15.8 ± 1.7	15.7 ± 1.5	>0.05
Beyaz küre sayısı (10⁵/mm³)	7109 ± 2490	7620 ± 3553	>0.05
Trombosit (10⁵/mm³)	235 ± 72	202 ± 80	>0.05
MPV (fL)	7.81 ± 1.04	8.80 ± 1.78	p=0.017
Serum Demiri (µg/dL)	63 ± 45	61 ± 33	>0.05
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	196 ± 59	235 ± 64	>0.05
Ferritin (ng/mL)	414 ± 385	297 ± 324	>0.05
BUN (mg/dL)	75 ± 21	84 ± 22	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	9.1 ± 2.7	9.8 ± 3.5	>0.05
Sodyum (mmol/L)	138 ± 3	138 ± 4	>0.05
Potasyum (mmol/L)	5.1 ± 0.9	5.2 ± 0.7	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	9.1 ± 0.9	9.3 ± 0.8	>0.05
Fosfor (mg/dL)	6.1 ± 1.8	6.1 ± 2.2	>0.05
ALP (U/L)	439 ± 342	389 ± 335	>0.05
ALT (IU/L)	16 ± 19	10 ± 4	>0.05
AST (IU/L)	19 ± 12	25 ± 41	>0.05
Total protein (gr/dL)	6.5 ± 0.9	6.7 ± 0.5	>0.05
Albumin (gr/dL)	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.6	>0.05
PTH (pg/mL)	697 ± 643	556 ± 682	>0.05
CRP (mg/L)	15 ± 36	18 ± 37	>0.05
Eritropoetin (Ü/kg/hf)	143 ± 57	167 ± 55	>0.05

Hastalar antihipertansif ilaç kullanımlarına göre değerlendirildiklerinde, HD grubunda ACE inhibitörü alanların ortalama MPV değerleri (7.61 ± 1.05) ACE inhibitörü almayanlara göre (8.45 ± 1.64) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.028$). ACE inhibitörü kullanımı ile MPV arasındaki ilişkiye bakıldığında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.30$, $p=0.028$).

PD grubunda ise ACE inhibitörü alanların ortalama MPV değerleri (7.75 ± 0.87) ile ACE inhibitörü almayanların ortalama MPV değerleri (7.87 ± 1.47) arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

ACE inhibitörü kullanımının, MPV dışındaki diğer hematolojik parametrelerle ilişkisi gösterilemedi.

Kalsiyum kanal blokeri, periferik vazodilatatör, alfa ve beta bloker kullanımları ile MPV değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarında ACE İnhibitörü Kullanımı ile MPV Değerleri Arasındaki İlişki

	Ortalama MPV Değeri		p değeri
	ACE inhibitörü alanlar	ACE inhibitörü almayanlar	
HD grubu	7.61 ± 1.05	8.45 ± 1.64	p=0.028
PD grubu	7.75 ± 0.87	7.87 ± 1.47	p>0.05

Hastaların CRP düzeyleri ile ortalama MPV değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; HD hastalarında CRP'si yüksek olan grubun ortalama MPV değeri 7.69 ± 0.68 iken, CRP'si normal olanların ortalama MPV değeri 8.18 ± 1.45 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

PD hastalarında ise CRP'si yüksek olanların ortalama MPV değeri 7.67 ± 1.01 iken, CRP'si normal olanların ortalama MPV değeri 7.84 ± 1.11 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)

Her iki grupta da CRP düzeyleri yüksek olan vakaların ortalama MPV değerleri düşük bulunmakla birlikte aralarında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarının CRP ve MPV Değerleri Arasındaki İlişki

	Ortalama MPV Değeri		p değeri
	CRP yüksek olan grup	CRP normal olan grup	
HD grubu	7.69 ± 0.68	8.18 ± 1.45	>0.05
PD grubu	7.67 ± 1.01	7.84 ± 1.11	>0.05

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyonda düşmeye neden olan kalıcı böbrek fonksiyonu kaybı olarak tanımlanır ve yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır (6). Ülkemizde çocukluk çağında da önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Renal replasman tedavisinin başarısı, KBY hastalarında yaşam süresi beklentisini uzatmıştır. Son dönemde KBY hastalarında görülen mortalitenin sadece renal replasman tedavisi ile ilişkili değil, diğer organ sistemleri açısından risk faktörlerine uzun süre maruz kalmaktan kaynaklanan kronik durumlarla da ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Kanama diyatezi ve trombotik komplikasyonlara eğilim KBY’li hastaların karakteristik bulgularındandır. Bu hastalarda kanama eğiliminden sorumlu temel faktör trombosit fonksiyon bozukluklarıdır. Bozulmuş hemostazda aneminin, diyaliz tedavisinin, kötü klirens nedeniyle biriken ilaçların ve diyaliz sırasında uygulanan antikoagülasyonun da önemli rolleri vardır. Üremik hastalarda trombosit fonksiyon bozuklukları, hem intrensek trombosit anormalliklerinin hem de dolaşımdaki üremik toksinlere bağlı bozulmuş trombosit-damar duvarı etkileşiminin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. KBY’li hastalarda damar duvarı zedelenmesine normal trombosit cevabı olan; trombositlerin aktivasyonu, toplanması, yapışma ve kümelenmesi bozulmuştur. Diyaliz tedavisi, bu bozuklukları kısmen düzeltebilmekte ancak kanama riskini azaltmamaktadır. Aynı zamanda hemodiyalizin kendisi, kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı “kronik trombosit aktivasyonuna” yol açarak tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır (3,4).

Son yıllardaki çalışmalar ortalama trombosit hacminin ölçülmesinin, kanama eğilimi ve tromboz riski açısından prediktif değerinin olabileceğini göstermiştir (5). Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit hacmi ile ilişkilidir (94). Büyük trombositler küçük trombositlere

göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşımaktadırlar (84,95-98). Küçük trombositler ise daha az sayıda granüllere sahip olup, daha düşük enzimatik aktivite gösterirler ve sonuçta hem in vitro hem in vivo olarak, trombosit kümelenmesi ve salınım reaksiyonları gibi fonksiyonlarda bozulma ve kanamaya eğilim izlenmektedir (33,135).

Çalışmamızda pediatrik nefroloji kliniğimizde en az 3 aydır düzenli diyaliz tedavisi uygulanan ve 54'ü hemodiyaliz, 55'i periton diyalizi programında izlenen 109 hastanın MPV değerleri, buna etki eden faktörler ve klinik sonuçları incelenmiştir. Literatürde KBY'li çocuk hastalarda MPV değerleri ve bunun KBY'deki sonuçlarını inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen ve erişkin hastaları kapsayan tek çalışmada, Sharpe ve ark. gerek HD gerekse PD hastalarında, eritropoetinin trombosit sayısı ve MPV üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar eritropoetin tedavisine bağlı olarak, Hct ile birlikte MPV'de de artış olduğunu saptamışlar, ancak hastaların trombosit sayılarında herhangi bir yükselme gözlemediklerini bildirmişlerdir. MPV'deki bu artışın, Hct'teki artıştan ve kullanılan eritropoetin dozundan bağımsız olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca hastalara uygulanan diyaliz tedavi yönteminin, yaşın, cinsiyetin ve aspirin ile demir-dextran tedavilerinin MPV üzerine etkileri olmadığını belirtmişlerdir (141).

Çalışmamızda HD hastalarının ortalama MPV değeri, PD hastalarının ortalama MPV değerine göre daha yüksek saptanmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç Sharpe ve ark. çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da Sharpe ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde yaşın, cinsiyetin ve iv demir

kullanımının MPV üzerine etkileri gösterilememiştir. Ek olarak çalışmamızda, KBY'ne neden olan primer hastalık ile kullanılan D vitamini ve fosfor bağlayıcı ilaçların da MPV ile ilişkileri araştırılmış ancak bulunamamıştır. Dahası KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturan kemik metabolizması bozuklukları ile ilgili parametrelerle (serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve PTH düzeyleri) MPV arasında da herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiklerinde, haftalık 150 Ü/kg'ın üzerinde eritropoetin alanların ortalama MPV değerinin, haftalık 150 Ü/kg'ın altında eritropoetin alanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalar HD ve PD grupları olarak ayrı ayrı değerlendirildiklerinde; HD grubunda haftalık 150 Ü/kg'ın üzerinde eritropoetin alan hastaların ortalama MPV değeri, haftalık 150 Ü/kg'ın altında eritropoetin alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. PD grubunda ise hastaların haftalık eritropoetin dozları ile ortalama MPV değerleri arasında fark izlenmemiştir. Tüm hasta genelinde eritropoetin dozu ile ilişkili olarak izlenen MPV artışının, HD grubundaki yükseklikten kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda MPV'deki artışın Hct'teki artıştan bağımsız olmakla birlikte, eritropoetin dozu ile direkt ilişkili olduğu tespit edilmiştir. HD grubunda eritropoetin dozu ile ilişkili olarak izlenen MPV artışı, HD tedavisi sırasında "kronik trombosit aktivasyonu" nedeniyle artmış trombosit yıkım-yapım'ına bağlı olabilir. Bu duruma eritropoetinin trombopoiesi uyarıcı etkisinin eklenmesi ile de dolaşımda daha genç/büyük trombositlerin varlığının bu sonuçları ortaya çıkardığı düşünülebilir.

Eritropoetinin "trombopoietin benzeri" aktiviteye sahip olduğunu, dolayısıyla daha genç/büyük trombositlerin sayısını arttırdığını savunan çeşitli çalışmalar (142-144) olmakla

birlikte, bizim çalışmamızda da Sharpe ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde trombosit sayısında herhangi bir artış görülmemiştir. Bu nedenle eritropoetin "trombopoietin benzeri bir faktör" olmasından ziyade, megakaryositler üzerindeki reseptörlerde etkisini gösteren bir sitokin gibi davrandığı yönündeki görüş daha akla uygun gelmektedir. Çalışmamızda Sharpe ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak eritropoetin dozu ile MPV arasında pozitif bir korelasyon bulunmasından yola çıkarak, yüksek eritropoetin dozlarında daha fazla sayıda megakaryositin etkilendiği ve yüksek MPV'ne sahip, daha büyük trombositlerin üretildiği düşünülebilir.

Salvati ve ark. (145) üremik hastalardaki hemorajik komplikasyonlar ve aterotrombotik olaylarda, trombosit fonksiyon değişikliklerinin rol oynadığı görüşünden yola çıkarak, bu hastalarda diyaliz öncesi dönemde, HD ve PD tedavileri sırasında trombosit yüzey reseptörleri olan glikoprotein GPIb (vWF reseptörü) ve glikoprotein GPIIb/IIIa (fibrinojen reseptörü) reseptörlerinin ekspresyonlarını incelemişlerdir. Sonuç olarak, üremik trombositlerde GPIb reseptöründe bozukluk olduğunu ve serum kreatinini ile GPIb ekspresyonu arasında negatif bir korelasyonun varlığını tespit etmişlerdir. Bu bozukluğun HD ve/veya PD tedavileri sırasında gösterilemediğini belirtmişlerdir. GPIIb/IIIa reseptörünün ise PD tedavisi sırasında normal olarak eksprese edilirken, HD tedavisi sırasında belirgin şekilde bozulduğunu bildirmişler, bu durumun HD tedavisi altındaki üremik hastalarda ateroskleroz ve trombotik komplikasyonlara eğilimi arttırdığını savunmuşlardır. Çalışmamızda eritropoetin dozları ile ilişkili olarak, HD hastalarının ortalama MPV değerinin, PD hastalarının ortalama MPV değerinden yüksek olmasının bir diğer nedeninin de her iki tedavi yöntemi sırasında trombosit yüzey reseptörlerinin farklı ekspresyonundan, dolayısıyla eritropoetin tedavisine farklı reseptör cevaplarından kaynaklanabileceği düşünülmüş olmakla beraber, bu hipotezi araştırmak için daha ileri ve detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KBY’li hastalarda kronik HD uygulamaları için kalıcı vasküler giriş yoluna ihtiyaç duyulmaktadır. Vasküler giriş problemleri halen ciddi klinik sorun teşkil etmekte ve son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda belirgin morbidite ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Sentetik A-V greftler ve santral venöz kateterler çok daha fazla enfeksiyon ve tromboz geliştirme riski taşıdıklarından, en ideal olan ve tercih edilen A-V fistül oluşturulmasıdır. Buna karşın A-V fistül oluşturulan vakalarda da erken dönemde (olgunlaşma gecikmesi) ve geç dönemde fistül yetersizlikleri ortaya çıkmaktadır. Açılan A-V fistüllerin %28-53’de fistül olgunlaşmasının gerçekleşmediği ve sadece %60-65’nin 1 yıl sonunda fonksiyon görmeye devam ettiği bildirilmektedir. Problemin büyüklüğüne karşın, A-V fistül yetersizliklerinin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Erken dönemdeki A-V fistül problemlerinden “venöz segmentin uygun olmayan dilatasyonu,” endotel hücrelerinin oluşturduğu “neointimal hiperplazi” ve tromboza eğilimin artması sorumlu tutulmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, endotel fonksiyonunun bir göstergesi olan akım-ilişkili vazodilatasyonun üremik hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Bu durum artmış oksidatif stresler, nitrik oksit inhibitörlerinin varlığı ve hem sayı hem fonksiyonları azalmış endotelial öncül hücrelere bağlı olup, sonuçta gelişen endotel hasarına hemodinamik streslerin eklenmesi ile stenoz ve tromboz gibi geç dönem A-V fistül problemlerini ortaya çıkarmaktadır (146-149).

Ayrıca KBY’li hastaların tedavisinde kullanılan rekombinant insan eritropoetininin hemostazi düzenleyici, trombosit kümelenmesini arttırıcı etkileri olmakla birlikte bilinen en önemli yan etkisi tromboz riskini arttırmasıdır (150). Sharpe ve ark. eritropoetin tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan MPV artışının bir yandan KBY’deki hemostatik bozukluğun düzelmesinde rol oynadığını, diğer yandan da bu durumun tromboz riskini arttırdığını ileri sürmüşlerdir (141).

Çalışmamızda HD hastaları arasında A-V fistül problemi yaşayanların ortalama MPV değeri, fistül problemi gelişmeyen hastaların ortalama MPV değerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda büyük trombositlerin daha aktif oldukları ve bunların serebral ve miyokardiyal infarktlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84,94,100,123-125,129). Ayrıca restenoz gelişiminde yüksek MPV değerlerinin rolü olduğu kanıtlanmıştır (126). Çalışmamızın bu sonuçları literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir ve MPV yüksekliğinin KBY'li hastalardaki tromboz eğilimine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Bu hastalarda yapılacak MPV ölçümlerinin, gelişebilecek fistül problemlerinin önceden belirlenmesinde ve önlem alınmasında prediktif değere sahip olabileceği kanısına varılmıştır.

KBY'li diyaliz hastalarında kronik inflamasyon varlığında yüksek CRP değerlerinin iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir (151). MPV ile inflamasyon arasındaki ilişki özellikle sepsisli hastalarda ve kronik inflamatuvar hastalıklarda araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda MPV artışının akut lokalize enfeksiyon/septisemi ayırımında kullanılabilir yararlı bir inflamasyon belirteci olabileceği bildirilmekte ve gelişmekte olan invazif bir enfeksiyonun ve sepsise gidişin habercisi olabileceği belirtilmektedir (104,132-134). Diğer yandan özellikle kronik inflamasyon durumlarında, CRP yüksek iken MPV'nin düşük bulunduğu ve hastalık aktivasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (107-108). Ancak diyaliz hastalarında MPV'nin inflamasyon ile ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda CRP ile MPV ilişkisi araştırılmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Yapılan çalışmalarda farklı hasta gruplarında kullanılan çeşitli ilaçların MPV üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Gomi ve ark. erişkin hipertansif hastalarda beta bokerlerin MPV'i arttırdığını, ACE inhibitörlerinin ise MPV üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (137). Ateroskleroz ve tromboz gelişiminde, endotel hasarı ilk basamağı

oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda ACE inhibitörlerinin bir yandan reaktif oksijen radikallerinin gelişimini önleyerek endotel hasarını engelledikleri, diğer yandan anjiotensin II aracılığı ile aktive trombositlerden salınan trombosit proteinlerinin (beta- tromboglobulin ve platelet faktör-4) açığa çıkmasını, dolayısıyla trombositlerin yapışma ve kümelenme fonksiyonlarını baskılayarak da trombosit aktivasyonunu azalttıkları gösterilmiştir (61,139,140). Bizim çalışmamızda da hastaların kullandıkları antihipertansif ilaçların MPV üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Kalsiyum kanal blokeri, periferik vazodilatatör, alfa ve beta bloker kullanımları ile MPV değerleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Buna karşın HD grubunda ACE inhibitörü alanların ortalama MPV değeri, ACE inhibitörü almayanlara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuçtan yararlanılarak, HD hastalarında izlenen kronik trombosit aktivasyonunun ACE inhibitörleri tarafından baskılandığı düşünülebilir. Trombosit aktivasyonunun baskılanması tromboz riskinin azaltılmasına katkıda bulunabilir. Dolayısıyla bu durum, özellikle tromboza eğilimli olan veya fistül problemi yaşayan HD hastalarında ACE inhibitörü kullanımının bu komplikasyonların önlenmesinde yararlı olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Sonuç olarak KBY'li hastalarda, özellikle HD tedavisi uygulananlarda eritropoetin dozu ile MPV düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ve fistül problemi olanlarda yüksek MPV değerleri saptanmıştır. Bu hastalarda kolay ve basit bir yöntem olan MPV ölçümlerinin, gelişebilecek fistül problemlerinin önceden belirlenmesinde ve önlem alınmasında prediktif değere sahip olabileceği kanısına varılmıştır. Tüm bu veriler ışığında, KBY'li hastalarda önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler ve trombotik hastalıkların kompleks ve multifaktöriyel patogenezinin MPV düzeylerinin de katkısının olduğu sonucuna varılabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MPV ile yaş, cinsiyet, KBY'ne neden olan primer hastalık, kullanılan D vitamini, fosfor bağlayıcı ilaçlar ve demir tedavisi arasında ilişki gösterilemedi.
2. Kemik metabolizması bozuklukları ile ilgili parametrelerle (serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve PTH düzeyleri) MPV arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
3. HD ve PD gruplarının ortalama MPV değerleri arasında fark bulunamadı.
4. KBY'li hastalarda eritropoetin dozu ile MPV değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, yüksek doz eritropoetin alan vakaların MPV değerlerinde artış olduğu saptandı. PD grubundan farklı olarak, HD grubunda yüksek doz eritropoetin alanlarda MPV değerlerinde artış olduğu, bu nedenle genel hasta grubundaki MPV yüksekliğinin, HD grubundaki MPV artışından kaynaklandığı düşünüldü. HD tedavisi sırasında ortaya çıkan kronik trombosit aktivasyonunun MPV artışından sorumlu olduğu sonucuna varıldı.
5. A-V fistül problemi gelişen vakalarda MPV'nin daha yüksek olduğu saptandı. Bu hastalardaki tromboz eğilimine MPV yüksekliğinin katkısı olabileceği düşünüldü. KBY'li hastalarda yapılacak MPV ölçümlerinin, bu vakalarda gelişebilecek fistül problemleri gibi trombotik olayların önceden belirlenmesinde faydalı olabileceği düşünüldü.

6. HD ve PD gruplarında, CRP düzeyleri ile MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi.
7. HD hasta grubunda ACE inhibitörü kullananların MPV değerleri daha düşük bulundu. Bu durum, literatürde ACE inhibitörlerinin trombosit aktivasyonunu baskıladıkları yolundaki görüşleri desteklemektedir. Kronik HD programında olup, fistül problemi gibi trombotik olaylara eğilimli vakalarda ACE inhibitörlerinin kullanımının yararlı olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 229-260.
2. Zachee P, Vermynen J, Boogaerts MA. Hematologic aspects of end-stage renal failure. *Ann Hematol* 1994; 69: 33-40.
3. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-589.
4. Kaw D, Mahotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 317-322.
5. 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.
6. Miller D, MacDonald D. Management of pediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrology nursing journal* 2006; 33: 415-429.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. National Kidney Foundation. (2004). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Retrieved October 20, 2005, from http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm
11. NAPRTCS. 2005 Annual Report: Rocville, MD EMMES; 2005.
12. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the italkid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382-387.
13. van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 213-21.
14. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.
15. Taylor JH. End stage renal disease in children: diagnosis, management, and interventions. *Pediatric Nursing* 1996; 22: 481-490.
16. Yohannes P, Hanna M. Current trends in the management of posterior urethral valves in the pediatric population. *Urology* 2002; 60: 947-953.
17. Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urologic Clinics of North America* 1999; 26: 753-763.

18. Wong CS, Mak RH. Chronic kidney disease. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. Clinical Pediatric Nephrology 2th ed. Newyork Taylor&Francis 2006 p.342.
19. Widerkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. Swiss Medical Weekly 2001; 131: 127-132.
20. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflamation complex syndrome in chronic renal failure. Seminars in Dialysis 2004; 17: 455-465.
21. Sherrard DJ. Renal osteodystrophy. Semin Nephrol 1986; 6: 56-67.
22. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. Current Opinion in Nephrology and hypertension 2000; 9: 369-379
23. Kuizon BD, Salusky IB. Growth retardation in children with chronic renal failure 1999; 14: 1680-1690.
24. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. Kidney Int 1990; 38: 193-211.
25. National Kidney Foundation. (2000a). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Retrieved December 14, 2003, from http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_nut.html.
26. Steinman TL. Kidney protection: how to prevent of delay chronic renal failure. Geriatrics 1996; 51: 28-35.
27. Wingen AM, Mehls O. Nutrition in children with preterminal chronic renal failure. Myth or important therapeutich aid? Pediatric Nephrology 2002; 17: 111-120.
28. Kaskel F. Chronic renal disease: A growing problem. Kidney International 2003; 64: 1141-1152.

29. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580- 1589.
30. Almaden Y, Canalejo A, Ballesteros E, Anon G, Canadillas S, Rodriguez M. Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: effect of extracellular phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 693-698.
31. Silver J, Kilav R, Sela-Brown A, Naveh-Many T. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 626-628.
32. Shaw V. Nutritional management of renal disease. *Paediatric Nursing* 1999; 77: 37-42
33. Michael M, Garcia D. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Clinical consequences and challenges. *Nephrology Nurs Journal* 2004; 31: 185-194.
34. Greenbaum LA, Del Rio M, Bamgbola F, Kaskel F. Rationale for growth hormone therapy in children with chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2004; 11: 377-386.
35. Tönshoff B, Mehls O. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency: current aspects of pathophysiology and treatment. *Journal of Nephrology* 1995; 8: 133-142.
36. Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: Its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12: 1297-1306.
37. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR, Stoppani CE, Compton PG, Underwood LE. Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *Journal of Pediatrics* 1998; 133: 366-373.

38. Wollmann HA, Schonau E, Blum WF, Meyer F, Kruse K, Ranke MB. Dose-dependent responses in insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3 and parameters of bone metabolism to growth hormone therapy in young adults with growth hormone deficiency. *Hormone Research* 1995; 43: 249-256.
39. National Kidney Foundation. (2000b). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. Retrieved October 20, 2005, from http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_uptoc.html#an.
40. Schröder CH. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 805-809.
41. Weiss LG, Clyne N, Divino Filho J, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin β : results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014-2019.
42. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martin de Francisco AL. Once-weekly compared with three times-weekly subcutaneous epoetin β : results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 119-125.
43. Macdougall IC. Once-weekly erythropoietic therapy: is there a difference between the available preparations? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2047-2051.
44. Scigalla P, Bonzel KE, Bulla M, Burghard R, Dippel J, Giesert J, Leumann E; Von Lilien T, Müller-Wiefel DE, Offner GE. Specific problems of renal anemia in childhood. *Contrib Nephrol* 1989; 76: 227-240.
45. Hudson JQ, Comstock TJ. Considerations for optimal iron use for anemia due to chronic kidney disease. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1637-1671.

46. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl): 182-238.
47. Gunn VL, Nechyba C. (Eds.) *The Harriet Lane handbook: A manual for pediatric house officers* (16th ed). Philadelphia: Mosby 2002.
48. Tang WW, Stead RA, Goodkin DA. Effects of Epoetin alfa on hemostasis in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1998; 18: 263-273.
49. Stenver D, Jeppesen L, Nielsen B, Dalsgaard Nielsen J, Haedersdal C, Mehlsen J, Winther K. The effect of erythropoietin on platelet function and fibrinolysis in chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 141-145.
50. Tomura S, Nakamura Y, Tachibana K, Deguchi F, Ando R, Chida Y, Marumo F. Enhanced coagulation and fibrinolysis during treatment with recombinant human erythropoietin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Blood Purif* 1993; 11: 370-377.
51. Bartfield JM, May-Wheeling HE, Raccio-Robak N, Lai SY. Benzyl alcohol with epinephrine as an alternative to lidocaine with epinephrine. *Journal of Emergency Medicine* 2001; 21: 375-379.
52. Tkaczyk M, Nowicki M, Balasz-Chmielewska I, Boguszeska-Baczkowska H, Drozd D, Kollataj B, et al. Hypertension in dialysed children: the prevalence and therapeutic approach in Poland-a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 736-742.
53. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, et al. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-297.
54. Lerner GR, Warady BA, Sullivan EK, Alexander SR. Chronic dialysis in children and adolescents. The 1996 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 404-417.

55. Griffith TF, Chua BS, Allen AS, et al. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J kidney Dis* 2003; 42: 1260-1269.
56. Lingens N, Soergel M, Loirat C, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric patients treated by regular hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 167-172.
57. Chavers B, Schnaper HW. Risk factors for cardiovascular disease in children on maintenance hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 2001; 8: 180-190.
58. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 309-315.
59. Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982-1989.
60. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and adolescent. The forth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescent. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
61. Leu H, Charng M, Ding Y. A double-blind randomized trial to compare the effects of eprosartan and enalapril on blood pressure, platelets, and endothelium function in patients with essential hypetension. *Jpn Heart J* 2004; 45: 623-635
62. Horl MP, Horl W. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17: 288-290.
63. Rahman M, Fu P, Seghal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 257-265.

64. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF et al. Pathophysiology of Disease 3. Ed. 2000; 269-273.
65. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between platelet phospholipid and mean platelet volume in healthy man. *Lipids* 2002; 37: 901-906.
66. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476-1482.
67. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattini G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent thrombotic activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96: 69-75.
68. Borne VDM, Folman C, Linthorst GE, Porselijn Oudenriijn SVD, Schoot EVD: Thrombopoietin and its receptor: Structure, function and role in the regulation of platelet production. In *Baillere's Clinical Haematology. Megakaryocytes and Platelet Disorders* (Eds. Caen JP, Han ZC), s. 209-427. London: W.B. Saunders Co. , 1998.
69. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993; 7: 104-113.
70. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48: 31-37.
71. Bessman JD, Williams LC, Gilmer PR. Mean platelet volume: The inverse relation between platelet size and count, and an artifact of other particles. *Am J Clin Path* 1981; 76: 189-193.
72. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1991; 65: 11-14.

73. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; 1599-1600.
74. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci* 1994; 15: 12-15.
75. Rowan RM. Platelet size distribution analysis: principles techniques and potential clinical utility. *Hematology Reviews* 1986; 1: 109-144.
76. Park Y, Schoene N and Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets* 2002; 13: 301-306.
77. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets* 2000; 11: 379-387.
78. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: Its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2004; 10: 175-178.
79. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in the normal state and in various clinical disorders. *Yonsei Med J* 1986; 27: 219-226.
80. Graham S, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 365-369.
81. Bain JB. Platelet count and platelet size in males and females. *Scand J Haematol* 1985; 35: 77-79
82. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity *Blood* 1988; 72: 1-8
83. Thompson CB, Love D, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age *Blood* 1983; 62: 487-494

84. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, Koşar A, Yetkin E, Öztürk M, Karaaslan Y, Kirazlı Ş. Thrombopoetin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24: 405-408.
85. Paulus JM. Platelet size in man *Blood* 1975; 46: 321-334.
86. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7: 431-436.
87. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993; 70: 687-690.
88. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 126-127.
89. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
90. Macey M, Azam U, McCarthy D, Webb L, Chapman ES, Okrongly D, Zelmanovic D, Newland A. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine and dipyridamol (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem* 2002; 48: 891-899.
91. Threutte GA, Arados C, Ebbe S. Mean platelet volume: the need for reference method. *AM J Clin Pathol* 1984; 81: 769-772.
92. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-135.
93. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982; 285: 397-400.
94. 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.

95. Kılıçlı N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005; 11: 387-392.
96. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri Cr, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 271-276.
97. Kristiansen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull* 1992; 39: 110-127.
98. Rao AK, Goldberg RE, Walsh PN. Platelet coagulation activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 82-92.
99. 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.
100. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411.
101. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987; 58: 714-717.
102. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimski JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 802-807.

- 103.Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 281-287.
- 104.Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.
- 105.Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 749-756.
- 106.Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988; 27: 190-193.
- 107.Douba T, Bures J, Rejchrt S, Kopacova M, Pecka M, Maly J. [mean platelet volume (mpv) in chron's disease patients]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-873.
- 108.Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781.
- 109.Tanaka H, Tatsumi N, Ito S, Ikeuchi H, Ohno Y, Kishimoto T, Maekawa M. A new approach to evaluate platelet function in hemodialysis patients-saponin susceptibility of the platelet. *Inter J Artif Organs* 1989; 12: 519-523.
- 110.Özdemir O, Sayinalp NM, Haznedaroğlu İ, Arık N, Özcebe Oİ, Dündar S. Mean Platelet volume, platelet count and platelet dimensional width during hemodialysis. *Thrombosis Research* 1997; 86: 405-408.
- 111.Wasilewska AM, Zoch-Zwierz WM, Tomaszewska B, Biernacka A. Platelet-derived growth factor and platelet profiles in children nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 36-41.

- 112.Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 448-453.
- 113.Benzawuen LR, Yu H, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Laboratory Sci* 2002; 39: 459-97.
- 114.Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-190.
- 115.Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173-176.
- 116.Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993; 86: 739-742.
- 117.Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J AM Coll Cardiol* 2004; 44: 415-422.
- 118.Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 981-982.
- 119.Çoban E, Yılmaz A, Sarı R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007; 18: 212-216.
- 120.Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli TH, Lakasa G. Mean platelet volume in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15: 475-478.
- 121.Çoban E, Bostan F, Özdoğan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17: 67-69.

122. Prisco D, Rogasi PG, Paniccia R, Coppo M, Abbate R, Gensini GF, Neri Semeri GG. Altered lipid composition and thromboxane A₂ formation in platelets from patients affected by type IIa hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988; 50: 593-604.
123. Trip MD, Cats VK, van Capelle FJL, Vreeken J. Platelet hyperactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1990; 322: 1549-1554.
124. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006; 59: 146-149.
125. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1988; 19: 80-84.
126. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 361-367.
127. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1115-1119.
128. Çoban E, Yazıcıoğlu G, Avcı AB, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension. *Platelets* 2005; 16: 435-438.
129. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 622-626.
130. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1342-1348.
131. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997; 28: 1-15.

132. Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.
133. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 749-756.
134. Dastugue N, Picheloup F, Sie P, Genestal M, Cathala B, Boneu B. Increase in mean platelet volume in shock-related thrombocytopenia. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 2899-2901.
135. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969; 48: 1073-1082
136. Douglas JT, Lowe GDO, Forbes CD, Prentice CRM. β -thromboglobulin and platelet platelet counts-Effects of malignancy, infection, age and obesity. *Thromb Res* 1982; 25: 495-464
137. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on platelet function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000; 23: 567-571.
138. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan. *J Human Hypertension* 2000; 14: 581-585.
139. Schafer A, Flierl U, Cogt C, Menninger S, Tas P, Ertl G, Bauersachs J. Telmisartan improves vascular function and reduces platelet activation in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Pharmacological Research* 2007; 56: 217-223.
140. Wojewodzka- Zeleznikowicz M, Chabielska E, Mogielnicki A, Kramkowski K, Karp A, Opadczuk A, Domaniewski T, Malinowska-Zaprzalka M, Buczek W. Antithrombotic effect of tissue and plasma type angiotensin converting enzyme inhibitors in experimental thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 231-245.

141. Sharpe PC, Desai ZR, Morris TCM. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol* 1994; 47: 159-161.
142. Akizawa T, Kingusa E, Kitoaka T, Koshikawa S. Effects of recombinant human erythropoietin and correction of anaemia on platelet function in haemodialysis patients. *Nephron* 1991; 58: 400-406.
143. Berridge MV, Fraser JK, Carter JM, Lin FK. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the art. *Blood* 1988; 72: 970-977.
144. Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen L, Vanrusselt M, Vermeylen J. Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thromb Haemostat* 1989; 61: 117-121.
145. Salvati F, Liani M. Role of platelet surface receptor abnormalities in the bleeding and thrombotic diathesis of uremic patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 131-135.
146. Wang Y, Krishnamoorthy M, Banerjee R, Zhang J, Rudich S, Holland C, Arend L, Roy-Chaudhury P. Venous stenosis in a pig arteriovenous fistula model-anatomy, mechanisms and cellular phenotypes. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 525-533.
147. Roy-Chaudhury P, Arend L, Zhang J, Krishnamoorthy M, Wang Y, Banerjee R, Samaha A, Munda R. Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 782-790.
148. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 332-339.
149. Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Besarab A, Asif A, Ravani P. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol* 2007; 20: 150-163.

150. Eschbach JW, Adamson JW. Correction of the anaemia of haemodialysis (HD) patients with recombinant human erythropoietin: results of a multicenter study. *Blood* 1987; 70(Suppl 1):134a.
151. Cengiz N, Baskin E, Agras PI, Sezgin N, Saatçi U. Relationship between chronic inflammation and cardiovascular risk factors in children on maintenance hemodialysis. *Transplant Proc* 2005; 37: 2915-2917.