

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA ORTALAMA  
TROMBOSİT HACMİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

**Pediatric Uzmanlık Tezi**

**Dr. Barış YAZAR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra BASKIN**

**Ankara, 2008**

## **TEŞEKKÜR**

Eğitimim süresince bilgi ve hayat tecrübelerini benimle paylaşan başta Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra Baskın olmak üzere tüm değerli hocalarıma, bana bu süreçte ağabeylik yapan Dr. Kaan Gülleroğlu'na, desteğini esirgemeyen aileme ve hayatta olmasa da daima yanımda olduğunu hissettiğim anneme teşekkür ederim.

**Dr. Barış YAZAR**

## ÖZET

**Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi.**

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008**

Çocuklarda nefrotik sendrom sık görülen bir hastalık olup proteinüri, ödem ve hipoalbuminemi ile karakterizedir. Son yıllarda bir çok kronik hastalıkta trombositler ile ilgili değişikliklerin önemi üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalar trombosit sayısı kadar ortalama trombosit hacminde bazı hastalıklar açısından belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada nefrotik sendromlu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde ortalama trombosit hacmindeki değişikliklerin incelenmesi ve steroide dirençli ya da duyarlı hastalarda MPV'nin prognozla ilgili klinik öneminin araştırılması planlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya nefrotik sendrom tanısı almış 67 hasta (39 kız, 28 erkek) ve kontrol grubu olarak 29 sağlıklı çocuk dahil edildi (18 kız, 11 erkek). Hastaların dermografik özellikleri, nefrotik sendromun tipi, tam kan sayımı parametreleri, MPV ölçümü, biyokimyasal testleri ve proteinüri miktarları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri aktif ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı kaydedildi. Nefrotik sendromlu hastalar steroide duyarlı nefrotik sendrom (SSNS), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ve membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Nefrotik sendromlu hastaların ortalama yaşı  $7.37 \pm 4.35$  (1-16 yaş), kontrol grubunun ortalama yaşı  $8.5 \pm 4.92$  (1-17 yaş) olarak bulundu. İki grubun yaş, cins, vücut ağırlığı ve kan basıncı değerleri benzerdi ( $p > 0,05$ ). Nefrotik sendromlu hastalardan 39'u SSNS, 16'sı FSGS, 12'si MPGN olarak değerlendirildi. Nefrotik sendromlu hastaların aktif dönemdeki trombosit sayıları kontrol grubundan anlamlı yüksek, MPV değerleri ise belirgin düşük bulundu ( $7.64 \pm 1.05$ ,  $8.58 \pm 1.05$  sırasıyla  $p < 0,05$ ). MPV ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Trombosit sayısı ile total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Remisyon döneminde MPV değerinde aktif döneme göre hafif yükselme tespit edildi. FSGS'li hastaların trombosit sayıları diğer gruplardan belirgin şekilde yüksek, MPV değerleri ise belirgin şekilde düşük bulundu.

Sonuç olarak nefrotik sendromlu çocuklarda kolay, ucuz ve basit bir yöntem olan MPV ölçümünün steroid direnci ve prognoz yönünden yol gösterici olabileceğini ve özellikle trombositozun eşlik ettiği düşük MPV'li hastaların izleminde FSGS yönünden daha dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Nefrotik sendrom, trombosit, MPV

## ABSTRACT

### **Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome**

Nephrotic syndrome is a frequent disease during childhood which characterized with proteinuria, edema and hypoalbuminemia. The importance of changes about platelet emphasised in most chronical diseases in recent years. In some diseases mean platelet volume can be a sign as much as platelet number is shown according to the results of some studies. We investigated the changes of mean platelet volume at active and remition phases in children with nephrotic syndrome. Also we compared the clinical importance of mean platelet volume in patients who are steroid sensitive and steroid resistant on prognosis in this study.

**Materials and methods** : 67 children with nephrotic syndrome (39 females, 28 males) and 29 healthy children (18 females, 11 males) included in the study. We evaluated retrospectively the demographic datas, type of nephrotic syndrome, complete blood count parameters, mean platelet volume, biochemical tests and the amount of proteinuria. The datas of active and remition phases are separated from one another. The patients are grouped as steroid sensitive nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis and membranoproliferative glomerulonephritis.

**Results** : Mean age of the patients was  $7.37 \pm 4.35$  years (1-16 years), mean age of the control group was  $8.5 \pm 4.92$  years (1-17 years). Two groups were similar for age, sex, body mass and arterial blood pressure ( $p > 0.05$ ). 39 patients were steroid sensitive nephrotic syndrome, 16 patients were focal segmental glomerulosclerosis and 12 patients were membranoproliferative glomerulonephritis. Platelet number was significantly increased ( $7.64 \pm 1.05$   $p < 0.05$ ) and mean platelet volume was evidently decreased ( $8.58 \pm 1.05$   $p < 0.05$ ). We shown a negative correlation between mean platelet volume and platelet number in nephrotic syndrome patients versus healthy children. We found a positive correlation between platelet number and total cholesterol and triglycerides levels. Platelet number was elevated

and mean platelet volume was low in focal segmental glomerulosclerosis group in all other group. In the remition phase mean platelet volume was slightly increased relativly to active phase.

**Conclusion:** Mean platelet volume is easy and inexpensive method for guess the steroid resistance and prognosis in children with nephrotic syndrome. We must be alerted for focal segmental glomerulosclerosis in patients with low mean platelet volume accompanied trombosithosis.

**Key words:** Nephrotic syndrome, platelet, MPV

## İÇİNDEKİLER

Özet ve anahtar sözcükler .....	i
İçindekiler dizini .....	v
Kısaltmalar dizini .....	vii
Tablolar dizini .....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.NEFROTİK SENDROM .....	3
2.1.1.İdiyopatik Nefrotik Sendrom .....	3
2.1.2.Klinik ve Laboratuar özellikleri .....	7
2.1.3.Patofizyolojisi .....	8
2.1.4.İlerleyici Nefropatilerde Fizyopatoloji .....	10
2.1.5.Nefrotik sendromun tedavisi .....	11
2.1.5.1.Destek Tedavisi .....	11
2.1.5.2.Spesifik Tedavi .....	12
2.1.5.3.Sitotoksik Tedavi .....	14
2.1.5.4.Vasküler Dinamizmi Degistiren ve Antikoagülan İlaçlar .....	15
2.1.6.Nefrotik sendromun komplikasyonları .....	16
2.2.TROMBOSİTLER .....	18
2.2.1.Trombosit Aktivasyonu .....	18
2.2.2.Ortalama Trombosit Hacmi .....	18
2.2.2.a.Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü .....	20
2.2.2.b.Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi .....	20
2.2.2.c.Nefrotik Sendrom ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	22
2.2.2.d.Hiperlipidemi ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	22
2.2.2.e.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ortalama Trombosit Hacmi .....	23
2.2.2.f.Obezite ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	23
2.2.2.g.Diabetes Mellitus ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	24
2.2.2.h.Sigara ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	25

2.2.2.i.Vasküler Hastalıklarda ve Akut Koroner Sendromda	
Ortalama Trombosit Hacmi .....	25
2.2.2.j.Hipertansiyon ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	26
2.2.2.k.Serebrovasküler Olaylar ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	26
2.2.2.l.Gebelik ve Ortalama Trombosit Hacmi .....	27
2.2.2.m.Sepsiste Ortalama Trombosit Hacmi .....	27
2.2.2.n.İnflamatuvar Hastalıklarda Ortalama Trombosit Hacmi .....	28
2.2.2.o.Kullanılan İlaçların Ortalama Trombosit Hacmine Etkileri .....	28
3.HASTALAR VE METOD .....	29
3.1..İstatistiki incelemer .....	30
4.BULGULAR .....	31
4.1.Demografik Bulgular .....	31
4.2.Laboratuvar Bulguları .....	32
5.TARTIŞMA .....	35
6.SONUÇLAR .....	41
7.KAYNAKLAR .....	42



## KISALTMALAR

- ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim
- ADP : Adenozin difosfat
- BUN : Kan üre azotu
- Ca : Kalsiyum
- CRP : C-reaktif protein
- DIC : Yaygın damar içi pıhtılaşma
- DMP : Diffuz mezengial proliferasyon
- ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
- FSGS : Fokal segmental glomeruloskleroz
- Hb : Hemoglobin
- HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
- INS : İdiopatik nefrotik sendrom
- ITP : İdiopatik trombositopenik purpura
- K : Potasyum
- KBY : Kronik böbrek yetmezliği
- LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
- MCV : Ortalama eritrosit hacmi
- MLH : Minimal lezyon hastalığı
- MMF : Mikofenolat mofetil
- MPGN : Membranoproliferatif glomeruloskleroz
- MPV : Ortalama trombosit hacmi
- Na : Sodyum
- NS : Nefrotik sendrom
- P : Fosfor

PDGF : Platelet düzenleyici büyüme faktörü

PDW : Trombosit dağılım genişliği

PFA : trombosit aktive edici faktör

Plt : Trombosit

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

SLE : Sistemik lupus eritamatozus

SRNS : Steroid dirençli nefrotik sendrom

SSNS : Steroid duyarlı nefrotik sendrom

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

## **TABLolar**

Tablo 2.1. Nefrotik sendromun sınıflandırılması .....	4
Tablo 2.2.Çocuklarda primer nefrotik sendrom'un histopatolojik sınıflandırılması .....	5
Tablo 4.1.Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri .....	31
Tablo 4.2.Nefrotik sendromlu hastaların demografik özellikleri .....	32
Tablo 4.3.Nefrotik sendromlu hastaların hematolojik bulguları .....	33
Tablo 4.4.Nefrotik sendromlu hastaların biyokimyasal parametreleri .....	34

## **ŞEKİLLER**

Şekil 4.1.Hasta ve kontrol grupları MPV değerleri .....	33
Şekil 4.2 trombosit sayısı ile MPV arasındaki ilişki .....	35

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar birçok kronik hastalıkta trombositler ile ilgili değişikliklerin önemini ortaya koymaktadır. Fizyolojik koşullar altında dolaşımda trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV)'den oluşan sabit bir trombosit kitlesi sağlanabilmesi trombosit üretiminin düzenlenmesi ile mümkün olmaktadır. Trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde en önemli rolü oynayan sitokin trombopoetindir (1).

Sağlıklı populasyonda MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki vardır (2,3). Bu dengedeki sapmalar trombosit hemostatik fonksiyonlarında değişiklikler ile sonuçlanabilir(4). Son yıllarda yapılan çalışmalar trombosit sayısı kadar, ortalama trombosit hacminin de bazı hastalıklar açısından belirteç olabileceğini göstermektedir. Sepsis, koroner arter hastalığı, obezite, diabetes mellitus gibi hastalıklarda MPV yüksek saptanırken, inflamatuvar bazı hastalıklarda ise MPV düşük bulunmuştur.

Çocuklarda nefrotik sendrom sık görülen bir hastalık olup, proteinüri ödem ve hipoalbu minemi ile karakterizedir. Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboembolik olaylar, ciddi komplikasyonlara neden olur. Hiperkolesterolemi, fibrinojen ve protein-C konsantrasyonunda artış, antitrombin III'te azalma olduğu bilinmektedir. Ayrıca nefrotik sendromda trombosit sayısı ve aktivasyonundaki artışın da hiperkoagülapatide önemli olabileceği gösterilmiştir(11). Çocukluk çağı nefrotik sendrom (NS) nedenlerinin yaklaşık %90'ını idiyopatik nefrotik sendrom(INS) grubunda yer alan steroide duyarlı nefrotik sendrom (SSNS) oluşturur. Steroide dirençli nefrotik sendromlar (SRNS) arasında çocukluk çağında en sık görülen tip ise fokal segmental glomerulosklerozdur(FSGS).

Steroid duyarlı nefrotik sendrom ve SRNS tabloları steroid tedavisine verdikleri yanıt yanında, klinik seyir ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme yönünden de farklıdır. Steroide duyarlı nefrotik sendromların prognozu genellikle iyi iken SRNS larda prognoz değişkendir ve bir çok hasta son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (12).

INS'nin etyoloji ve patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. FSGS'li çocuklarda böbrek yetmezliğine ilerleme riski açısından belirleyici olabilecek morfolojik ve klinik bulguları saptamak için yapılan çalışmalardan kesin sonuç alınamamıştır (13). Klinik olarak en iyi bilinen prognostik kriter 'remisyonda kalma' olmasına rağmen, bu durumdaki hastalarda bile böbrek fonksiyonlarında zamanla azalma görülebilir. SSNS hastalarının da seyri çok değişken olabilmektedir, hastalık uzun yıllar sık relapslar ile sürebilmekte veya birkaç relaps sonu tamamen remisyon oluşabilmektedir ve bunun belirlenmesi için elimizde herhangi prediktif kriter yoktur (14).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada nefrotik sendromda trombosit belirteçlerinin önemi araştırılmış nefrotik sendromu olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre MPV değerinin anlamlı derecede düştüğü göstermiştir. Ancak bu konuda literatürdeki bilgiler kısıtlı sayıda olup klinik önemi bilinmemektedir.

Bu çalışmada biz nefrotik sendromlu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde MPV değerlerindeki değişiklikleri araştırmayı planladık. Ayrıca steroide dirençli ve duyarlı nefrotik sendromlu hastaların MPV değerlerini inceleyerek prognozla ilgili prediktif bir değeri olup olmayacağını araştırmak istedik.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.NEFROTİK SENDROM**

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk yaş grubunun sık görülen böbrek hastalıklarından biri olup ödem, masif proteinüri, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi ile karakterizedir (15). Birçok glomerüler hastalığın seyrinde NS klinik bulguları ortaya çıkabilir;. International Study of Disease in Children (ISKDC) NS'un yıllık insidansını 16 yaş altı çocuklarda 100.000 de 2-7, toplam prevalansını ise 100.000 de 15.7 olarak vermekte. Çocukluk çağı NS larının %78'nin steroide yanıt verdiğini, bunların da %92'sinin MLH olduğu bildirilmektedir (15,16,18).

Morfolojik olarak farklı böbrek hastalıkları NS nedeni olabilir ve bu hastalıklar, primer ve sekonder olarak iki ana grupta sınıflandırılır (Tablo 1) (15). Primer NS hastalığın sebebinin belli olmadığı durumdur ya da sistemik bir hastalığa eşlik etmez. Sekonder NS ise sistemik bir hastalıkla seyrederek ya da ilaç ve toksinlerle ilişkili olarak gelişebilir (16) (tablo 2).

#### **2.1.1.İdiyopatik Nefrotik Sendrom**

Çocuk yaş grubunda görülen nefrotik sendromların %90'ı INS grubunda yer alır. INS hastalarının %85'ini MLH, %10'unu FSGS, %5'ini mezangial proliferasyon oluşturur (19). Mebranoproliferatif glomerülonefrit, membranöz glomerülonefrit ve diğer kronik nefritler ise çocukluk dönemi NS nedenleri içinde %10'luk bir grubu oluşturur. MLH'lı çocukların %60'nın 2-6 yaş arasında olduğu gösterilmiştir. FSGS ve MLH 'nın en sık görüldüğü yaş grubu okul öncesi dönemdir.

**Tablo 2.1.Nefrotik sendromun sınıflandırılması**

---

**I.Primer Nefrotik Sendrom (16)**

1.İdiyopatik nefrotik sendrom

a.Minimal Lezyonlu Nefrotik sendrom (MLNS)

b.Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

c.Diffuz Mezangial Proliferasyon(IgM depolanan tipi)

2.Membranoproliferatif glomerülonefrit

3.IgA nefropatisi(Berger Hastalığı)

4.Membranöz glomerülonefrit

5.Konjenital nefrotik sendrom(Fin tipi nefropati)

**II.Sekonder Nefrotik Sendrom**

1.Henoch-Schönlein nefriti

2.Sistemik lupus eritematous nefriti

3.Alport sendromu

4.Amiloidoz (FMF, JRA ...vb)

5.Sistemik enfeksiyonlar

a.Hepatit B

b.Sifiliz

c.Subakut bakteriyel endokardit

d.Ventrikülo-atrial şant enfeksiyonları

e.AIDS

f.Malarya

g.Su çiçeği

6.Orak hücreli anemi

7.Good-pasture sendromu

8.Poliarteritis nodosa

9.Renal ven trombozu

10.Diabetes mellitüs

11.Malign hastalıklar (Lösemi, Hodgkin hastalığı, diğer lenfomalar), Nefrotoksik maddeler (penisillamin, ağır metaller, altın tuzları, arı sokması, v.s.)

---

**Tablo 2.2.Çocuklarda primer ns'un histopatolojik sınıflandırılması (16)**

---

1.Minimal lezyon Hastalığı (MLH)

2.Fokal Glomerüloskleroz

a.Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)

b.Fokal global glomerüloskleroz (FGGS)

3.Diffuz mezangial proliferasyon (DMP)

a.Saf diffuz mezengial proliferasyon

b.Sklerozan glomerülonefrit

4.Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)

a.TipI MPGN:Subendotelyal depolanma

b.TipII MPGN:intramembranöz yoğun depolanma

c.TipIII MPGN:transmembranöz depolanma

5.Membranöz glomerülonefrit

---

MLH için ortalama görülme yaşı 2.5 yaş, FSGS için ise 6 yaş olarak bildirilmektedir (13,15,18). Tüm INS hastalarının ilk başvuru yaşı %80 olguda 6 yaş altındadır ve çocuk yaş grubu NS' larında erkek/kız oranları: 3/2, 2/1 olarak verilmektedir (15,18). Yaş ilerledikçe cinsiyetler arası fark ortadan kalkmaktadır. Hastalık bir yaş altında nadiren görülür, 10 yaşın üstünde ise görülme sıklığı azalmakla beraber devam eder. Çocukluk döneminde görülen NS'ların %80'i MLH iken erişkinlerde bu oran ancak %20'dir (16).



INS nedeni olan üç farklı histolojik değişikliğin (MLH, FSGS ve DMP) birbirine dönüşebilme özelliği nedeniyle INS değişik histolojik özellikleri olan tek bir hastalık olarak ele alınabilirse de, steroid tedavisine yanıt ve klinik seyirlerindeki farklılıklarından dolayı ayrı birer hastalık gibi kabul edilmesi daha yaygın bir görüştür. Ancak yinede bu konuda henüz kesin bir görüş birliğı yoktur (17,18,19). FSGS sıklıkla steroid tedavisine direnç gösterir, uzun süreli izlemde böbrek yetmezliğine ilerleme oranı yüksektir ve transplatasyon sonrası rekürrens riski taşır. Buna karşın MLH'lu hastaların çoğı steroide yanıtlı olduğı gibi uzun süreli prognozları bazen sık replaslarla karşılaşılsa bile çok iyidir (15,18). Tüm farklılıklara karşın histolojik olarak erken evrelerde MLH ve FSGS'un birbirinden ayrılması zordur.

FSGS hastalarının küçük bir kısmında steroide yanıt görülebilir. Bazı steroid tedavisine dirençli olgularda ise yeterli biopsi materyali elde edilmesine rağmen sklerotik değişiklik gösterilmez. Bu nedenle MLH ve FSGS farklı histolojik yapı ve prognoza sahip olmalarına karşın ayrı birer hastalık olarak düşünölmeyebilir ancak bu konuda görüş birliğinin sağlanması ilerideki deneyimler ile söz konusu olacaktır (18).

Genel olarak MLH 'steroid duyarlı nefrotik sendrom' kavramı ile, her hastaya biyopsi yapılmamasına rağmen, eş anlamlı kullanılmaktadır. Birçok merkezde 1-6 yaş arasındaki hastalardan yalnızca steroid tedavisine dirençli olanlara biyopsi yapılması nedeniyle, böbrek biyopsi sonuçlarına göre yapılan histopatolojik sınıflandırmalar ve verilen oranlar doğru olmayabilir, bundan dolayı hastaları 'steroid duyarlı' veya 'steroid dirençli' NS olarak sınıflandırmak daha doğru görünmektedir. Çünkü gerçekte steroid duyarlı nefrotik sendrom hastalarının tümünün histopatolojisinin MLH olması mümkün olmadığı gibi steroid dirençli NS hastalarının tümü de FSGS değildir. Fakat steroid tedavisine direnç gösteren olguların tümüne böbrek biyopsisi yapıldığı için bu hastalarının histopatolojilerini tam olarak bilmek mümkün olabilmektedir.

### 2.1.2. Klinik ve laboratuvar özellikleri

Hastaların %30'unda geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Genel olarak ilk dikkat çekici bulgu ödemdir. Sıklıkla göz kapaklarında, sabahları ortaya çıkar, aynı şekilde kalabilir ya da hızla ilerleyip asit, plevral effüzyon ve şiddetli ödem ile karakterize, anazarka tarzı ödem gelişebilir. Hastalarda ödemin ortaya çıkışı ile birlikte idrar miktarında azalma, renginde koyulaşma ve kilo artışı olur. Ödemin ortaya çıkışı INS'da, özellikle MLH'da oldukça hızlıdır. Ödem hastanın pozisyonuna göre yer değiştirebilir. Sabahları yüz ve göz kapaklarında, gündüz ise bacaklarda belirgindir. Yaygın olarak görülen iştahsızlık, ödemin şiddeti ve mevcut bir enfeksiyonun varlığı ile yakından ilişkilidir. Anoreksi ve masif proteinüri nedeni ile tedaviye dirençli olgularda malnütrisyon gelişebilir (15,20). Abdominal distansiyon ve plevral efüzyon nedeni ile solunum sıkıntısı olabilir.

NS'lu çocuklarda gastrointestinal sistem bozukluklarına sıklıkla rastlanır. İshal özellikle masif ödem evresinde görülür ve intestinal mukozadaki ödem ile açıklanır. Albumin sentezindeki artış ve ödeme bağlı olarak hepatomegali görülebilir. Bazı çocuklarda karın ağrısı özellikle relapslar sırasında sıktır. Primer peritonit ve akut batın sendromu mutlaka araştırılmalıdır.

Nefrotik sendrom seyri sırasında hipertansiyon görülebilir, MLH'da nadir olmasına karşın, çalışmalarda % 10-20 oranında geçici hipertansiyon bildirilmektedir. FSGS hastalarının % 40-50'sinde ise hipertansiyon görülür (17). Makroskopik hematüri, minimal lezyon hastalarında yoktur, fakat FSGS ve DMP olgularında sıklıkla görülebilir. Geçici mikroskopik hematüri MLH olgularının %15'inde, FSGS'de ise hastaların büyük bir kısmında görülür(15).

Masif proteinüri idrarla protein atılımının 40 mg/m<sup>2</sup>/saat' ten fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır ve nefrotik sendromun değişmez bulgusudur. Masif proteinüriye sıklıkla eşlik eden hipoalbuminemi, serum albumin değerinin <2,5 g/L olmasıdır. NS hastalarının çoğunda serum albumin değeri 1-2 g/L arasındadır. Serum total kalsiyum düzeyi de düşüktür. Serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksektir. INS'da kompleman düzeyleri normaldir.

Böbrek fonksiyon testleri başlangıçta normaldir. Kreatinin klirensinin düşük olması daha çok hipovolemi ve böbrek perfüzyonunun azalması ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonlarında ani bozulma akut tubuler nekroz ve renal ven trombozunu akla getirmelidir (17,18).

### **2.1.3.Patofizyoloji**

#### **2.1.3.a.Proteinüri**

Sağlıklı çocuklarda 24 saatte idrarla protein atılımı 100 mg/gün'ü geçmez. Glomerüler kapiller lümeninden plazma proteinlerinin geçişi, glomerüler filtrasyon bariyerinin anatomik ve elektrostatik mekanizmaları ile önlenir. Glomerüler filtrasyon bariyerindeki geçirgenliğin bir şekilde artması sonucu proteinüri görülür ve NS'un primer bozukluğu olarak kabul edilir.

Glomerüler filtrasyon bariyeri; endotel hücresi, glomerül bazal membran ve epitelyum hücresinden oluşur. Çapı 20 Å'den küçük olan moleküller bu bariyerlerdeki fonksiyonel porlardan serbestçe geçerken, 20-40 Å arası moleküller için kısıtlı bir geçiş söz konusudur.

Çapı 42 Å'den büyük moleküller ise glomerül bazal membran bariyerini geçemezler (15).

Glomerul filtrasyon yüzeyindeki anyonik yükler, plazma proteinleri ve diğer makromoleküllerin kapiller lümeninden kaçışını önleyen önemli bir faktördür. Sialoglikoprotein ve proteoglikanlar bazal membrana negatif yük kazandırmakta, büyük bir olasılıkla albumin gibi negatif yüklü moleküllerin geçişini engellemektedir. Heparan sülfat proteoglikanların ortadan kaldırılmasıyla albuminüri ortaya çıkabilir (16). Ayrıca ayaksı çıkıntılardaki viseral epitelyal hücrelerin organizasyonunda rolü olan glomeruler sialoprotein de bu bölgenin negatif yükünden sorumlu tutlmaktadır (15,18). Podokaliksin adı verilen protein bu bölge sialik asidinin çoğunu içermektedir.

Nefrotik sendrom'da glomeruler geçirgenliğe bağlı proteinürinin oluşmasındaki primer faktörün, glomerüler filtrasyon bariyerindeki anyonik yükün azalmasına mı, glomerüler kapiller por çapındaki artışa mı, yoksa her ikisine mi bağlı olduğu konusunda kesin bir görüş

birliği yoktur (15). MLH'da glomeruler kapiller bariyerinde por çapında değişiklik olmadan proteinürünün tümüyle yüzey anyonik yükün kaybına bağlı olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (18). Diğer yandan özellikle kronik glomerulonefritlerdeki proteinürünün, her iki mekanizmasının etkisi ile olma olasılığı yüksektir (15).

### **2.1.3.b.Hipoalbuminemi**

Nefrotik sendromda hipoalbumineminin primer nedeni idrarla aşırı protein kaybıdır. Nefrotik sendromlu hastalarda hepatik albumin sentezi azalmamış hatta artmıştır. Fakat fraksiyonel albumin katabolizmasında artış vardır. Artan albumin katabolizması, filtre olan büyük miktardaki albuminin tubuler reabsorpsiyonu ve aminoasitlere katabolize olmasından kaynaklanmaktadır. Nefrotik sendromda hipoalbumineminin şiddeti hastadan hastaya değişmektedir. Serum albumin düzeyi 0.5-2.5 g/dl arasında değişir. Plazmada diğer protein içeriklerinde de çeşitli düzeylerde değişiklikler olur. Alfa 1-globulin normal veya azalmış, alfa2-globulin ve fibrinojen artmıştır (15,20).

### **2.1.3.c.Ödem**

Nefrotik sendromda ödem, hipoalbuminemi sonucu damar içi onkotik basıncın azalması, kapiller damarlardaki su ve solütlerin deri altı doku içine geçmesiyle gelişir. Ayrıca intravasküler volüm azalması, renin-angiotensin aldosteron sistemini aktive ederek su ve tuz tutulumuna katkıda bulunur (15,18).

### **2.1.3.d.Hiperlipidemi, Hiperlipoproteinemi**

Nefrotik sendromda görülen lipid ve lipoprotein değişiklikleri, temel olarak karaciğerdeki artmış sentezden ve azalmış lipid katabolizmasından kaynaklanmaktadır. Serum albumin ile serum kolesterol düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır (15). Hipoalbuminemi sonucu azalan onkotik basınç, karaciğerde lipid ve lipoprotein sentezi için tetik eker. Remisyonadaki hastalarda lipid profili genellikle düzelir. Nefrotik sendrom relapslarında genellikle serum

yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri normal ve ya azalmış fakat düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) yüksek olarak ölçülür (15,16).

#### **2.1.4.İlerleyici nefropatilerde fizyopatoloji**

Proteinüri ile seyreden böbrek hastalıklarında ilk zararlı etki, glomeruler filtrasyonda azalma ile başlar (21). Bu etki nefron kaybının yol açtığı bir takım hemodinamik değişikliklerle ilgilidir. Böbrek kitlesi azaldığı zaman, kalan nefronlarda hipertrofi olur. Arteriolar direnç düşürülerek böbrek plazma akımı artırılmaya çalışılır. Aferent arteriolar tonus efferent arteriyolar tonustan daha çok azalır, böylece glomerüler kapillerde hidrostatik basınç yükselir ve her bir nefron başına düşen glomeruler filtrat miktarı arttırılır (Hiperfiltrasyon). Bu değişiklikler ile geriye kalan nefron, kaybın fonksiyonel sonuçlarını karşılamaya ve gidermeye çalışır.

Ancak bu mekanizmalar bir noktadan sonra zararlı hale gelir ve bu yeni duruma uyum sağlamak amacıyla oluşan değişiklikleri önleyen, azaltan tedaviler glomeruler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmayı sınırlar ve parankimal hasarı azaltır (22,23).

Tubuler epitelyal hücreler, süzülen proteinleri endositoz yoluyla tutar, bu durum da nefrotoksik etki oluşturan karmaşık bir sürecin başlamasına yol açar. Sonuç olarak nefron kaybına bağlı ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler önce proteinüriye, proteinüri de daha fazla nefron kaybına yol açar ve kısır döngü oluşur.

Glomerulopatilerde artmış protein atılımı, monosit ve lenfositlerin intertisyel infiltrasyonuna neden olmaktadır. Glomeruller tarafından filtre edilen proteinler, belli bir süreç sonunda tubulointertisyumda hasara yol açarak renal skar oluşumuna yol açmaktadır.

Masif proteinüri ile seyreden ve tedaviye yanıt vermeyen FSGS'li hastalarda prognozun kötü olmasının nedeni proteinürinin yol açtığı ilerleyici hasar olabilir. Nondiabetik proteinürili

böbrek hastaları arasında, protein atılımının en fazla olduğu olgularda, primer hastalıktan bağımsız olarak böbrek hastalığının en hızla ilerlediği gösterilmiştir (58).

MLH olgularında proteinürinin steroid tedavisi ile hızla düzeltilmesi intertisyel inflamasyonu ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı önler. Yine bu hastalar az relaps oldukları için ilerleyici böbrek harabiyetinden korunurlar. Oysa FSGS hastaları steroide ve sitotoksik ilaçlara yeterince yanıt vermeyerek ve sık relaps göstererek ilerleyici böbrek hasarı geliştirmesi açısından yüksek risk taşırlar. Benzer şekilde proteinürinin devam ettiği ve tedaviye dirençli MLH hastalarında da belirli bir süre sonra böbrekte hasar gelişmesi ve böbrek fonksiyonlarında azalma olması kaçınılmazdır. Bazı hastalarda zaman içinde glomeruloskleroz, intertisyel enflamasyon ve fibrozisin geliştiği, arttığı görülebilmektedir. MLH olguları; ‘‘proteinürinin kaybolması ile böbrek hasarından korunma’’ ve ‘‘devam eden proteinüri ile böbrek hasarı oluşma’’ arası ilişki için iyi bir örnektir.

### **2.1.5.Nefrotik sendromun tedavisi**

Nefrotik sendromda destek tedavisi ve spesifik tedavi olmak üzere iki tedavi yaklaşımı uygulanır (25).

#### **2.1.5.1.Destek Tedavisi**

Nefrotik sendromlu çocukların destek tedavisinde önemli olan faktörler diyet, aktivite ve diüretik tedavisidir (25,26,27,28,29,30).

**2.1.5.1.a.Diyet:** Tuz kısıtlaması, ödemin önlenmesi ve tedavisinde gereklidir. Bu kısıtlama hastanın istahını kaçırarak düzeyde olmamalıdır. Sıvı alımı hastanın isteğine bırakılmalıdır. Sıvı kısıtlaması orta-ağır hiponatremide (serum sodyum değeri 125 mEq/L'nin altında ise) önerilmektedir. Protein alımında artış ya da kısıtlamaya gerek yoktur (28).

**2.1.5.1.b.Diüretik Tedavisi:** Diüretikler sadece ağır ödem tablosunda, hipovolemi düzeltildikten sonra kullanılmaktadır. Anazarka tarzında ödemi olan hastalara furosemid ( 1-2 mg/kg ) ve eğer gerekiyorsa albumin ( 1 g/kg ) infüzyonu önerilmektedir. Bu tedavi hızla

etkili olsada, etkisi kısa sürelidir. Diüretikler, intravasküler volumü azaltarak tromboemboli riskini arttırdıklarından dikkatli kullanılmalıdır (25,30).

### **2.1.5.2.Spesifik Tedavi**

Kortikosteroid tedavisi NS'lu çocuklarda remisyon sağlamak için ilk kullanılacak ilaçtır. Sitotoksik ilaçlar steroide yanıt vermeyen vakalarda kullanılmaktadır. Son 40 yılda bu iki grup ilacın kullanıma girmesiyle NS'lu çocukların klinik seyrinde büyük iyileşme sağlanmıştır (26,27,28,29,32).

**2.1.5.2.a.Kortikosteroidler:** Günümüzde NS tedavisinde steroidlerin değişmez yeri olmasına rağmen kesinleşmiş tedavi rejimi bulunmamaktadır.

#### **İLK ATAK (BAŞLANGIÇ) TEDAVİSİ**

##### **I. ŞEMA**

- 4 hafta 2mg / kg/ gün prednisolon (1 veya 2 dozda) (60 mg/ m<sup>2</sup> /gün) (Maksimum 60 mg /g)
- 4 hafta 2mg / kg/ gūnaşırı prednisolon tek dozda (Maksimum 60 mg)(60 mg/ m<sup>2</sup> /gün)
- 2 hafta 1,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda (40 mg / m<sup>2</sup> / gün)
- 2 hafta 1.0 mg/kg/gūnaşırı /tek dozda
- 2 hafta 0.5 mg/kg gūnaşırı /tek dozda
- 2 hafta 0.25 mg/kg/ gūnaşırı /tek dozda

##### **II-ŞEMA**

- 4 hafta 2mg / kg/ gün prednisolon (2 veya 3 dozda) (Maksimum 60 mg)(60 mg/ m<sup>2</sup> /gün)
- 4 hafta 1,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda (40 mg / m<sup>2</sup> / gün)
- 4 hafta 1 mg / kg /gūnaşırı tek dozda
- 4 hafta 0,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda
- 8 hafta 0,25 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

## **RELAPS TEDAVİSİ**

(enfeksiyon var ise kontrol altına alınana kadar beklenir, sonra steroid başlanır)

### **I.ŞEMA**

2 hafta 2 mg / kg /gün prednisolon (2 veya 3 dozda). (60 mg / M<sup>2</sup> /gün) (İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, Proteinüri negatifse gūnaşırı tedaviye geçilir)

Gūnaşırı tedavide:

2 hafta 1 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

2 hafta 0,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

2 hafta 0,25 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

### **II.ŞEMA**

2 hafta 2 mg / kg /gün prednisolon (1 veya 2 dozda). (60 mg / M<sup>2</sup> /gün)

İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, Proteinüri negatif olunca :

2 hafta 2 mg / kg / gūnaşırı

2 hafta 1 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

2 hafta 0,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

2 hafta 0,25 mg / kg / gūnaşırı tek dozda

Steroidlerin etkileri monosit ve lenfosit sayısında azalma. immunoglobūlinlerin ve kompleman komponentlerinin konsantrasyonlarında azalma, hasarlanma bölgesinde lökosit toplanmasında azalma ve membran stabilizasyonudur (35). Ancak NS'da steroidlerin hangi mekanizma üzerinden etki gösterdikleri bilinmemektedir. Steroid tedavisine cevap altta yatan glomerūler patolojiye baēlıdır. Altı haftalık tedaviden sonra MLH'larının %95'i remisyona girmektedir. İlk 1–2 haftada ise steroide cevap %75 oranında gerçekleşmektedir (26,27,31,34,35,36).



**2.1.5.2.b.Pulse Metilprednizolon:** Steroide cevapsız bazı vakalarda (örneğin FSGS gibi) yararlı olduğu gösterilmiştir. Doz IV 20-30mg/kg olup, bu doz 3-6 kez yada bazı protokollerde daha uzun süreli önerilmektedir (26,27,35).

**2.1.5.3.Sitotoksik Tedavi:** NS'da sitotoksik ilaç kullanım endikasyonları uzun süre steroid kullanımına bağlı yan etkilerin fazla olması, sık relaps olanlarda uzun vadeli remisyonun sağlanması ve steroide cevap vermeyen vakalarda remisyonun sağlanmasıdır (37).

**2.1.5.3.a.Siklofosfamid:** Alkilleyici bir ajan olup, hem immunosupresif hem de sitotoksik etkilerini DNA üzerinden hücrenin mitotik aktivitesini engelleyerek göstermektedir. Hem hücrel hem de humoral immunitiyi etkilemekle birlikte daha çok B hücreleri üzerine etkilidir. Böbrek yetmezliği durumlarında ilacın atılımı gecikir ve toksik etkileri artar (35).

2–2.5 mg/kg/gün dozuyla başlanıp 8–12 hafta süre ile toplam doz 168 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Remisyon süresi tedavinin süre ve dozuna bağlıdır. 12 haftalık tedavinin 8 haftalık tedaviden daha üstün olduğu bilinmektedir (52). Son yıllarda özellikle yan etkilerinin daha az görülmesi ve oral tedavi ile aynı derecede etkinliğe sahip olması nedeni ile ayda bir 500 mg/m<sup>2</sup>/doz I.V. pulse tedavisi oral tedavinin yerini almaya başlamıştır. İlk altı ayda cevap yoksa tedavinin kesilmesi, cevap varsa 2 ayda veya 3 ayda bir aynı doz ile 12–24 ay kadar tedavinin devam ettirilmesi önerilmektedir (38,39). Siklofosfamid'in gonadal toksisitesi son derece önemlidir. Hemorajik sistit siklofosfamid kullanımında daha sık görülen bir komplikasyondur.

**2.1.5.3.b.Klorambusil:** Alkilleyici bir ajan olup etkisi siklofosfamide benzer. Sıklıkla geçici lökopeniye neden olurlar. Bulantı, kusma, alopesi diğer yan etkilerindendir.

**2.1.5.3.c.Azatiopirin:** Dokularda 6-merkaptopürine transforme olur. IV ve oral kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi kemik iliği supresyonu sonucu gelişen lökopenidir. Makrositoz, hepatit ve enfeksiyona duyarlılık diğer yan etkilerdir (35).

**2.1.5.3.d.Levamizol:** T-hücre stimülasyon özelliğine sahip antihelmintik bir ilaçtır. Bazı steroide duyarlı ve bağımlı vakalarda remisyona sağladığı bilinmektedir (35).

**2.1.5.3.e.Siklosporin A:** T-hücrelerini baskılama özelliğine sahip bir immunsupresif ilaçtır. Nefrotoksisite, hepatotoksisite, gingival hiperplazi, tremor ve nadiren konvulsiyon gibi nörolojik bulgular, infeksiyon insidansında artış, hiperürisemi ve gut yan etkilerindedir (40).

**2.1.5.3.f.Takrolimus:** CD4 helper hücreleri üzerinde nispeten seçici inhibitör etkiye sahip, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Siklosporinden farkı sitokinler üzerinde daha fazla baskılayıcı etkiye sahip olmasıdır. Diğer tedavilere cevapsız nefrotik sendromlarda alternatif tedavi olarak kullanılmıştır (41).

**2.1.5.3.g.Mikofenolat Mofetil:** MMF özellikle organ naklinde kullanılan etkin bir immunsupresif ilaçtır. Günümüzde özellikle lupus nefritinin tedavisinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak çoklu ilaç direnci olan nefrotik sendromların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (42).

#### **2.1.5.4.Vasküler Dinamizmi Değiştiren ve Antikoagülan İlaçlar**

##### **2.1.5.4.a.Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACE)**

Antihipertansif etkiye sahip ACE inhibitörlerinin kullanılmasıyla hayvan modellerinde proteinürinin azaldığı gösterilmiştir. Proteinüriyi azaltma etkisi yavaş ancak süreklilikle yakından ilişkilidir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte hemodinamik değişiklikler üzerinden etkili olduğu sanılmaktadır (43,44).

##### **2.1.5.4.b.Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar**

Bu grup ilaçların proteinüriyi azalttığı ilk defa 1955 yılında gözlenmiştir. Özellikle indometazinin proteinüriyi azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak sonuçlar pek ümit verici değildir (35).

#### **2.1.5.4.c. Antikoagülan ve Antitrombotik İlaçlar**

Son 20 yıldır glomerüler hastalıkların ilerlemesinde koagülasyon sisteminin ya da trombositlerin etkilerinin olup olmadığı tartışma konusudur. Ancak hayvan ve insan modellerinde antikoagülan tedavinin yeri halen açıklanamamıştır. Donadio ve arkadaşları aspirin ve dipiridamolle MPGN’de iyi sonuçlar bildirirken, Kincaid-Smith siklofosamid, kumadin ve dipiridamol ile MPGN’de böbrek sağ kalımında belirgin düzelme göstermişlerdir (35).

#### **2.1.6. Nefrotik sendromun komplikasyonları**

##### **2.1.6.a. Enfeksiyöz komplikasyonlar**

Kompleman komponentlerinden faktör B ve I’nın idrarla kaybına bağlı olarak komplemana bağımlı opsonizasyonun bozulması kapsüllü mikroorganizmalarla, özellikle Streptococcus pneumoniae ile enfeksiyonlara yatkınlık sağlar. Spontan peritonit riski % 2-6 kadardır. Öte yandan Gram (-) organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar daha sık görülür. Enfeksiyona yatkınlık sağlayan diğer nedenler arasında IgG ve subgruplarının konsantrasyonlarında değişiklikler, asit ve ödem gibi mekanik faktörler ve immunsupressif ilaç kullanımı bulunmaktadır. Bu hastaların remisyonda iken pnömokok ve varisella aşısı yaptırmaları önerilmektedir. Varisella aşısı için birden fazla doz gerekebilir. Öte yandan aşısız ve suçüçegi geçirmemiş hastalara immunsupressif tedavi sırasında varisella zoster immunglobulini veya asiklovir ile profilaktik tedavi önerilmektedir (38,45,46).

##### **2.1.6.b. Tromboembolik komplikasyonlar**

Nefrotik sendromda tromboz riski %1.8-5.0 oranında bildirilmektedir. Artmış tromboz riskinin nedenleri arasında pıhtılaşma faktörlerinin (2,5,7-10,13) düzeyinde artış, antikoagülanların ( antitrombin 3) idrarla kaybı, trombositoz ve trombosit agregasyonunda artış, hiperviskozite ve hiperlipidemi bulunmaktadır. Diğer faktörler arasında da immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, diüretik uygulanması ve vasküler kateter

bulunması sayılabilir. Normal koşullarda profilaktik tedavi önerilmemektedir. Ancak bir trombotik olay gelişti ise 6 ay süre ile warfarin önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin de kullanılabilir (45).

### **2.1.6.c.Kardiyovasküler hastalıklar**

Uzun süreli nefrotik hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Bunun nedenleri arasında hiperlipidemi, steroid tedavisi, oksidan stres, hipertansiyon, hiperkoagülabilitate ve anemi bulunmaktadır. Erişkinlerde HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmakla birlikte, çocuklarda tedavinin gerekliliği tartışmalıdır (47).

### **2.1.6.d.Diğer tıbbi komplikasyonlar**

İlaçlara bağlı toksisite, hipotiroidizm, akut böbrek yetmezliği, diüretik ve albumin tedavilerine bağlı hipervolemi veya hipovolemi medikal komplikasyonlar arasında yer alır. Kemik dansitesinde azalma riski söz konusu olup, steroid kullanımı yanı sıra vitamin D bağlayan proteinin idrarla kaybı da vitamin D eksikliğine neden olabilir (48).

## **2.2.TROMBOSİTLER**

### **2.2.1.Trombosit Aktivasyonu**

Kan hücrelerinin en küçüğü olan trombositlerin ömrü 4-7 gündür. Kemik iliğinde, büyük, çekirdekli hücreler olan megakaryositlerden köken alan trombositlerin çekirdeği yoktur. Trombositler koagülasyon sisteminin önemli elemanları olup, hücre membranlarında adhezyonu sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri, plazmalarında yoğun granüller ile alfa granülleri bulunmaktadır. Endotel hasarı sonucu kanın subendoteldeki kollajenle karşılaşmasıyla trombositler von willebrand faktörü (vWF) aracılığı ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive olan trombositler şekil değiştirir ve hacmi artar. Ekzositoz yoluyla granüler içeriklerini salgırlar (53,54). 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 yardımıyla yüzey glikoproteinlerinin birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (Agregasyon = Kümelenme). VWF ve fibronektin adezyonu, Adenozin difosfat (ADP) agregasyonu artırır. Trombosit aktivasyonunun son basamağı, trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur (55). Aynı zamanda koagülasyon sisteminin devreye girmesiyle oluşan trombin, trombositler için güçlü bir aktivatördür (56).

### **2.2.2.Ortalama Trombosit Hacmi**

Fizyolojik koşullar altında dolaşımında, trombosit sayısı ve MPV'den oluşan sabit bir "trombosit kitlesi" sağlanabilmesi için trombosit üretiminin düzenlenmesi gerekir. Trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde en kritik rol oynayan sitokin trombopoetindir (56). Sağlıklı populasyonda MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki bulunmaktadır (57,58). Bu dengedeki bazı sapmalar trombosit hemostatik fonksiyonlarında değişiklikler ile sonuçlanabilir (59).

Kronik hastalıkların kemik iliğinin değişik serileri üzerine etkileri bulunmaktadır. Beyaz küre sayısı ile birlikte trombosit sayıları da düşebilir veya artabilir (60). 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 kan sayımı profilinde hesaplanmasına rağmen, klinikte yalnızca trombosit sayısının önemi üzerinde durulmaktadır (61,62). Trombosit hacim değişkenleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve fazladan maliyet oluşturmadan otomatik kan sayımı sırasında bakılabilmektedir (61). Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (63,64). Son yıllarda MPV ve PDW'nın değişik yaş gruplarındaki normal değerleri belirlenmiştir (65). Normal değeri 4,5-8,5 fL (fentolitre)'dir (ortalama 6,5 fL) (61). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir

(66). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstrüel siklustan etkilenmez (57,61,66,67,68).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar açısından farklılıklar gösteren küçük ‘‘diskoid’’ hücrelerdir (69,70). Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından ziyade kemik iliğindeki üretim etmenlerine bağlı olarak megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir (61,67). Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilir ve artmış MPV, trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış hacimli trombositleri üretmesi ile ilişkilidir (69). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumda azalır (61,70). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makro trombositozla birlikte (57,71). Genç trombositler büyük, sitoplazması yoğun ve daha aktiftirler (70). Dolayısıyla yüksek MPV olan grupta trombosit işlevlerinde artış izlenir (61,67). Tüm bu değişikliklerin yanı sıra çeşitli hastalıkların trombosit hacimleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır.

### **2.2.2.a.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 (57,72). Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile toplanan kanda trombositler ‘‘izovolumetrik 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 4.5-8.5 fl iken, EDTA kullanıldığında bu değer 7-13 fl’ye çıkmaktadır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat (4/1 kan/sitrat) ile zamanla MPV’de değişiklik olmamaktadır (73,74). MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir, impedans metoduna göre MPV: 8.0-13.0 fl, optik sisteme göre MPV:7.4-11.2 fl olarak belirlenmiştir (61). İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığından,

MPV ilk iki saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (72,75). Optik sistem ile EDTA kullanıldığında MPV ilk iki saat içinde %10 azalır (57,61,76,77). 37 °C sıcaklıkta 3 saatte MPV %3 oranında değişirken oda ısısında %20 oranında artış göstermektedir (57). Tomson ve ark. (78) MPV ölçümü üzerinde antikoagülanların etkisini incelemişler ve EDTA'nın MPV üzerinde önemli değişikliklere yol açtığını fark etmişlerdir. Threatte ve ark. (79) Antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında MPV'nin %30 arttığını göstermişler ve 37 °C'de sitratlı kan örneği kullanılmasını önermişlerdir. 1993'te Bath tam kanda MPV ölçümü için en iyi antikoagülanın 0.2 mol/L konsantrasyonda (4/1) kan/sitrat olduğunu, fakat daha düşük konsantrasyonda (9/1) kan/sitrat oranında EDTA'ya göre MPV'yi daha az yükselteceğinden kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (74).

### **2.2.2.b.Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi**

Çeşitli trombosit hastalıklarının ayırımında trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi faydalıdır (60,61). 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, yıkım azlığı/hipersplenizm ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayırımı sağlar (80,81). Artmış MPV makrotrombositler ile karakterize olup, idiyomatik 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 hastalıklarda ya da hiposellüler kemik iliğinde MPV normaldir. MPV'nin azalması Wiskott-Aldrich sendromu, TAR (trombocytopenia absent radius) sendromu, hipersplenizm ve demir eksikliği anemisi gibi durumlarda gözlenir. Demir eksikliği anemisinde MPV'nin artmış olarak saptandığı çalışmalar da mevcuttur (67). Kronik

myeloid lösemi ve heterozigot talasemide trombositopeni olmaksızın MPV'de artma görülür. Kronik lenfoid lösemide MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve heterojenite mevcuttur (61).

Artmış trombosit aktivitesi artmış trombosit hacmiyle ilişkilidir (82). Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar (70,83,84). Protrombotik ürünleri, TXA<sub>2</sub>, serotonin, beta tromboglobulin, P-selektin ve glikoprotein IIb/IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinlerini daha fazla üretirler (85,86). Artmış MPV, prostasiklinin (PGI<sub>2</sub>) trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonlarındaki inhibitör etkisini azaltmaktadır. Dolayısıyla trombosit hacim belirteçlerindeki değişiklikler, trombotik ve protrombotik olaylarda proflaktik ve tanısal önem arz edebilir (86).

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendrom, diabetes mellitus, serebrovasküler olaylar, preeklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve sepsiste MPV'de artış olduğu gösterilmiştir (76,87,88). Hipertiroidide de arttığı, hipotiroidide ise azaldığı, beraberinde de PDW'nin arttığı saptanmıştır (89). MPV'deki azalmanın ülseratif kolit ve Crohn hastalığında, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90,91).

### **2.2.2.c.Nefrotik Sendrom ve Ortalama Trombosit Hacmi**

Nefrotik sendromlu çocuklarda en ciddi komplikasyonlar tromboembolik olaylardır ve patogenezi oldukça karmaşıktır. Ağır proteinüri, hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemili hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin (2,5,7-10,13) düzeyinde artış, antikoagülanların ( antitrombin 3) idrarla kaybı, trombositoz ve trombosit agregasyonunda artış, hiperviskozite ve hiperlipidemi bulunmaktadır. 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 ark. nefrotik sendromlu çocuklarda artmış trombosit sayısına karşın, azalmış MPV ve yüksek PDGF düzeyleri gözlemlemişler ve bunun hiperkoagülabilité ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (92).

#### **2.2.2.d.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 (93).

#### **2.2.2.e.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 intrinsek 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 diyatezine katkıda bulunmaktadır (59).

Hemodiyaliz tedavisi altında kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı olarak gelişen kronik trombosit aktivasyonu nedeniyle trombosit yıkım ve yapımı artmıştır. Dolayısıyla dolaşımda genç trombositler ve artmış MPV izlenir (94,95,96). 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 (59,97). 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 (97).

### **2.2.2.f.Obezite ve Ortalama Trombosit Hacmi**

MPV trombosit aktivasyonunun önemli bir belirteci olup, akut miyokardiyal enfarktüs, akut iskemik inme, preeklamsi ve renal arter stenozunda artmaktadır. Daha da önemlisi artmış MPV miyokardiyal enfarktüste kötü prognozu, koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişimini ve preeklamsi riskini göstermektedir (63,76).

Obezite kronik metabolik bir bozukluk olup, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve artmış morbitide ve mortalite ile ilişkilidir (98). Trombosit aktivasyon ve kümelenmesi kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde santral rolü oynamaktadır (99,100). MPV hiperkolestrolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi önemli vasküler risk durumlarında artmaktadır (76,101,102). Çoban ve ark. Vücut kitle indeksi  $>30 \text{ kg/m}^2$  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 (103).

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 (104).

### **2.2.2.g.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 olduğu öne sürülmüştür (105). Genel populasyonda bozulmuş glukoz kullanımı 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 saptamışlar. Dahası MPV ve trombosit kitlesinin diabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda, glukoz kullanımı ve glikolize hemoglobin(HbA1c) ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (106).

### **2.2.2.h.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 (107).

### **2.2.2.i.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 hiperreaktivitesi ve lokal trombosit

aktivasyonunun nedensel rol oynadığı savunulmaktadır (108). Akut koroner sendromlu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak trombosit sayısında ve MPV değerlerinde artış gözlenmektedir (70). 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 (109,86). Koroner arter hastalığı olan vakalarda Endler ve arkd. (82) MPV'nin >11,6 olmasının, Khandekar ve arkad. (109) ise 9,6 fl'nin üzerinde olmasının miyokard enfarktüsü açısından risk göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Anstabil anjinada ise trombosit sayısı azalmışken MPV'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu göstergesidir. Bu durum trombüs oluşumu sırasında büyük trombositlerin tüketimi ve koroner arter tıkanmasıyla ilişkilidir (110). Smyth ve arkad. ise yüksek MPV değerlerinin başarılı koroner anjioplasti girişimlerinden sonra restenoz gelişimi için risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (111).

### **2.2.2.j.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 (112). Nadar ve arkadaşları hipertansif hastaların, normotansif 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 (102). Çoban ve arkadaşları ise esansiyel hipertansiyona sahip olan vakalarda normotansif 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 (113).

### **2.2.2.k.Serebrovasküler Olaylar ve Ortalama Trombosit Hacmi**

Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar daha sıklıkla yaşlılıkla 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 (114). İskemik inme patafizyolojisinde, büyük trombositlerin bilinen daha yoğun aktivitesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer yandan Nadar ve arkadaşları komplikasyonsuz hipertansif vakalarla karşılaştırıldığında, akut inme ile gelen hastalarda daha düşük trombosit kitlesi ve MPV'nin izlendiğini belirtmişlerdir. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ile artmış MPV'nin 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 bildirmişlerdir (76,114,115).

### **2.2.2.l.Gebelik ve Ortalama Trombosit Hacmi**

Yapılan çalışmalarda normal gebelik sırasında MPV'nin sabit olduğu, buna karşın MPV'deki artışın gebeliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklemsi riskini saptamada kullanılabileceği tespit edilmiştir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fl'den büyük olması preeklemsi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (57,116,61).

### **2.2.2.m.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 trombosit hacmini izlendiği ve bunun hastalığın tanısı ve seyri açısından diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte kullanılabilecek önemli bir parametre olabileceği belirtilmektedir (117,118).

Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında septik şoklu vakalarda MPV'de artış tespit edilmiştir (119). Giles'in çalışmasında enfeksiyonlu vakaların %3-6'sında MPV'de artış olduğu bildirilmiş ancak bu vakalarda lokalize enfeksiyon/septisemi ayrımı dikkate alınmamıştır (116). 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 habercisi olabileceğini savunmuşlardır (120).

Bazı araştırmacılar, büyük trombositlerin kemik iliğinden yakın zamanda dolaşıma salınan genç trombositler olduğunu ve bunların yaşlanmayla küçüldüklerini savunurken, bazı araştırmacılarda trombositlerin büyüklüğünün yaşlanmayla ilişkili olmadığını, bunun trombositleri oluşturan megakaryositlerin bölünme aşamaları ile bağlantılı olabileceğini savunmaktadırlar (71,121). Kazanılmış trombositopoezli 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 trombositolik evreyi yansıttığı söylenebilir. Dolayısıyla sepsisin başlangıç evresinde saptanan MPV değerindeki artış yalnızca büyük trombositlerin artması değildir. Aynı zamanda trombositler üzerinde etkili olan diğer faktörlerle de ilişkili olabilir (120). Akut bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda trombositlerin in vivo aktivasyon ve salınımının bir göstergesi olarak artmış b-tromboglobulin düzeyleri saptanmıştır (122). İn vitro olarak pnömokok ve endotoksin ile inkübe edilen trombositlerden serotonin salınımı gösterilmiştir. Kompleman aktivasyonu ve trombin de trombosit salınım reaksiyonlarına yol açabilirler.

### **2.2.2.n.İnflamatuvar Hastalıklarda Ortalama Trombosit Hacmi**

Özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit ile MPV ilişkisi bakılmış, İnflamatuvar hastalıkların hematopoesis üzerine olan etkisi anemi ve trombositozdur. Aktif ülseratif kolitli hastalarda MPV remisyonadaki hastalara ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuş. Romatoid artritli hastalarda da aktivasyonda trombositoz ve MPV'nin küçük bulunduğu ve hastalığın baskılanması ile MPV'nin arttığı gösterilmiştir.

### **2.2.2.o.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 propranol'ün MPV'yi arttırdığı bildirilmiş, ACE inhibitörlerinin (perindopril, quinapril, lisinopril, enalapril) MPV üzerine etkileri gösterilememiştir (123). Diğer çalışmalarda ise ACE inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokerlerinin doza bağlı olarak, trombosit aktivasyonunu ve endotel hasarını, dolayısıyla MPV'yi azalttıkları bildirilmektedir (74,123,124). Ailevi hiperkolesterolemide LDL aferezi MPV'yi azaltmaktadır. Ayrıca düşük tuz alımı MPV'yi 7 günde düşürmektedir. Akut miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olayların tekrarını önleyen, trombosit kümelenmesini azaltan balık yağının MPV üzerine etkisi olmadığı bildirilmektedir (76,86).

### 3.HASTALAR VE METOD

Başkent Üniversitesi Ankara ve Adana Araştırma ve Uygulama Hastanelerinde 2000-2007 yılları arasında nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen ve tromboz öyküsü olmayan 67 çocuk hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan 67 hastanın 39'ü kız, 28'i erkek olup, yaşları 1-16 yıl arasında değişmekteydi. Hastalar steroide duyarlı NS, FSGS ve MPGN olmak üzere 3 gruba ayrıldı. SSNS grubunda 39 hasta, FSGS grubunda 16 hasta, MPGN grubunda ise 12 hasta mevcuttu.

Kontrol grubu olarak 18'i kız, 11'i erkek olmak üzere 29 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlıkları), nefrotik sendroma neden olan primer hastalıkları, aldıkları tedaviler ve dozları kaydedildi. Laboratuvar parametreleri olarak hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama trombosit hacimleri (MPV), total protein, albumin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, serum elektrolitleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-Reaktif protein (CRP) düzeyleri, proteinüri miktarları değerlendirildi. Hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde yapılmış olan tetkikleri ayrı ayrı kaydedildi.

Hastalarda yoğun proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi bulgularının mevcut olması ile nefrotik sendrom tanısı konuldu.

Tüm hastalardan toplanmış olan 24 saatlik idrar örnekleri değerlendirildi, protein atılımları kaydedildi, 24 saatlik idrar örneğinde 4mg/m<sup>2</sup>/saat'in altındaki değerler normal, 4-40mg/m<sup>2</sup>/saat arası orta düzeyde proteinüri, 40mg/m<sup>2</sup>/saat üzeri nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. Hastaların 4 mg/m<sup>2</sup>/saat altında protein atılımı olması, serum albumin düzeylerinin normal sınırlarda olması remisyon olarak kabul edildi. Proteinürininin %50'den daha fazla azalması ise kısmi remisyon olarak kabul edildi.



Hastalar 6-8 haftalık steroid tedavisine cevap vermedi ise steroid dirençli nefrotik sendrom olarak kabul edildi.

FSGS ve MPGN tanıları tüm hastalarda biopsi ile histopatolojik değerlendirme yapılarak konuldu. Biopsi örneklerinin değerlendirilmesinde ışık mikroskopisi, immunfloresan ve elektron mikroskopik inceleme yapıldı.

Tam kan sayımları, K<sub>3</sub>EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, günlük kalibre edilmiş hemositometrede (Abbott Cell-Dyn 3700 sistemi Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ile çalışıldı. Tam kan sayımındaki tüm parametreler ve özellikle MPV değerleri kaydedildi. Albumin, total protein, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL değerleri Abbott Arcitec C-8000 cihazı ile spektrototometrik yöntemle ölçüldü.

### **3.1. İstatistik İncelemeler**

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows 14 sürümü kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında student T-Testi kullanıldı. Hastaların aktif ve remisyon dönemleri Paired-t Testi ile değerlendirildi. Nefrotik sendrom alt gruplarının karşılaştırılmasında ise one-way ANOVA testi kullanıldı. Çoklu parametrelerin değerlendirilmesinde posthoc test olarak Tukey analizi kullanıldı. 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 39'ü kız (%58,2), 28'ü erkek (%41,8) toplam 67 nefrotik sendromlu hasta ve 18'i kız (%62,1), 11'i erkek(%37,9) toplam 29 sağlıklı çocuk dahil edildi. Nefrotik sendromlu hastaların ortalama yaşı  $7.37\pm 4.35$  (1-16 yaş), kontrol grubunun ortalama yaşı  $8.52\pm 4.92$  (1-17 yaş) olarak bulundu. İki grup arasında yaş ve cins açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol grupları vücut ağırlığı ve kan basıncı değerleri yönünden birbirine benzer özelliklere sahipti ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri**

	Hasta	Kontrol	P
Cins (E/K)	28/39	11/18	0,293
Yaş (yıl)	$7,37\pm 4,35$	$8,52\pm 4,97$	0,258
Vücut Ağırlığı (kg)	$27,81\pm 15,16$	$31,21\pm 17,14$	0,348
Kan Basıncı (sistolik) (mmHg)	$113,10\pm 17,92$	$110,00\pm 11,42$	0,486
Kan basıncı(diyastolik) (mmHg)	$70,50\pm 14,75$	$67,37\pm 10,45$	0,400

Hasta grubunda SSNS'lu 39 çocuğun 20'si erkek (%51.3), 19'u kız (%48.7), FSGS'li gruptaki 16 çocuğun 5'i erkek (%31.3), 11'i kız (%68.7), MPGN'li hastaların ise 9'u kız (%75), 3'ü erkek (%25) idi. Ortalama yaş SSNS grubunda  $6.6\pm 3.89$ , FSGS grubunda  $9.31\pm 4.46$ , MPGN grubunda  $7.25\pm 6.17$  yaş olarak saptandı. Grupların ortalama yaşları karşılaştırıldığında SSNS'lu hastaların yaşı daha küçük olmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.Nefrotik sendromlu hastaların demografik özellikleri**

	SSNS	FSGS	MPGN	P
Yaş (yıl)	6,60±3,89	9,31±4,46	7,25±5,17	0,150
Cinsiyet (kız/erkek)	19/20	11/5	9/3	0,085
Vücut Ağırlığı (Kg)	22,76±12,15*	37,95±19,41*	27,9±14,4	0,018
Boy (cm)	108,5±20,21	120,57±24,78	128,89±29,30	0,054
Kan Basıncı Sistolik (mmHg)	107,5±15,54*	127,5±20,5*	116,67±20	0,019
Kan Basıncı Diyastolik (mmHg)	66,43±10,87*	81,25±19,59*	74,44±17,40	0,029

(\* p<0,05)

FSGS'li hastaların vücut ağırlığı SSNS'lu hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu. FSGS'li hastaların kan basıncı düzeyleri SSNS'lu hastaların kan basıncından anlamlı şekilde yüksek idi (p<0,05). MPGN'li hastaların ortalama kan basıncı değerleri SSNS'li hastalardan daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı bulunmadı. FSGS'li hastalar ile MPGN'li hastaların kan basınçları benzerdi (p>0,05) (Tablo 4.2).

#### **4.2.Laboratuvar Bulguları**

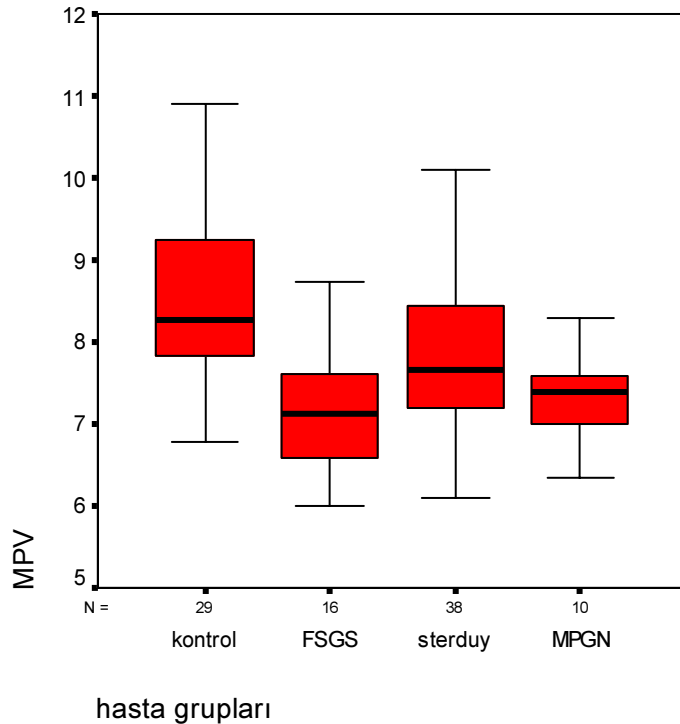
Nefrotik sendromlu hastaların aktif dönemdeki hematolojik parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama MPV değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (7.64±1.05, 8.58±1.05 sırasıyla, p=0.000). Trombosit sayıları ise nefrotik sendromlu hastalarda kontrole göre anlamlı yüksek bulundu (403112±185605, 326896±68765 sırasıyla, p=0.02). Hemogloblin değerleri iki grupta benzer düzeyde idi (p>0.05) (Tablo 4.4). Nefrotik sendromlu hastalar gruplara ayrıldığında FSGS' li hastaların ortalama MPV değerleri kontrol grubu ve SSNS' lu gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05), FSGS'li hastalar ile MPGN'li hastaların MPV'leri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4.3). SSNS'u olan hastaların ortalama MPV değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük ancak FSGS'li gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 4.3) (şekil 4.1)

**Tablo 4.3.Nefrotik sendromlu hastaların hematolojik bulguları**

	Kontrol	SSNS	FSGS	MPGN
Hemoglobin (ortalama±SD) (min-max)	12,85±1,41 (9,7-15,8)	13,1±1,66 (6,3-16,7)	12,09±2,58 (6,4-14,9)	12,67±1,89 (6,3-13,8)
Trombosit (ortalama±SD) (min-max)	326896±68765* (199000-482000)	368035±141629 <sup>¶</sup> (424000-684000)	508062±262665* <sup>¶</sup> (290000-1224000)	374818±144588 (253000-768000)
MPV (ortalama±SD) (min-max)	8,58±1,05* (6,79-10,9)	7,87±0,93* <sup>¶</sup> (6,1-10,1)	7,09±0,75* <sup>¶</sup> (6,0-8,73)	7,36±0,62* (6,35-8,30)

(\* kontrol grubu ile SSNS, FSGS, MPGN arasında p<0.05)

(<sup>¶</sup>FSGS ile SSNS arasında p<0,05)



Şekil 4.1.Hasta ve kontrol grupları MPV değerleri

Nefrotik sendromlu hastalar kendi aralarında laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırıldığında, BUN, kreatinin, total protein, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, sodyum (Na), kalsiyum (Ca), C-reaktif protein (CRP), ESH ve proteinüri değerleri birbirine benzer bulundu. FSGS'li hastaların trombosit sayısı hem SSNS'li gruptan hem de MPGN'li gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı. SSNS ve FSGS'li hasta grubunun albumin düzeyleri

MPGN'li hasta grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ). FSGS'li hastaların kolesterol düzeyleri, MPGN'li hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ), SSNS'lu hastalarla FSGS'li hastaların kolesterol düzeyleri benzerdi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.Nefrotik sendromlu hastaların biyokimyasal parametreleri**

	SSNS	FSGS	MPGN	P
BUN (mg/dl)	16,54±14,47	20,88±17,79	17,73±17,79	0,657
Crea (mg/dl)	0,60±1,00	1,14±1,41	0,67±0,52	0,241
T. Protein (g/dl)	4,54±1,03	4,37±1,13	5,31±0,85	0,181
Albumin (g/dl)	2,38±0,9*	2,32±0,91 <sup>¶</sup>	3,29±0,88 <sup>*¶</sup>	0,011
T. Kolesterol (mg/dl)	331±93	417±194*	271±75*	0,025
Trigliserid (mg/dl)	254±228	306±215	206±105	0,571
LDL (mg/dl)	232±105	312±115	96	0,168
HDL (mg/dl)	54,9±16,4	32,6±12	55	0,651
VLDL (mg/dl)	70,77±78,6	50,75±12,97	10,4±2,26	0,495
Na (mmol/L)	137,61±4,16	136,66±5,44	139,8±4,16	0,252
K (mmol/L)	4,66±0,68*	4,24±0,7	4,01±0,33*	0,012
Ca (mg/dl)	8,39±0,66	8,37±0,98	8,81±0,81	0,296
P (mg/dl)	5,28±0,84	5,82±1,03*	4,69±0,87*	0,027
CRP (mg/L)	9,69±22,5	17,9±42,4	5,42±2,69	0,583
ESR (mm/saat)	66,55±37,11	74,09±32,82	33,71±25,93	0,051
Proteinüri(mg/m2/st)	172,23±190,27	145,30±79,8	107,3±82,6	0,444

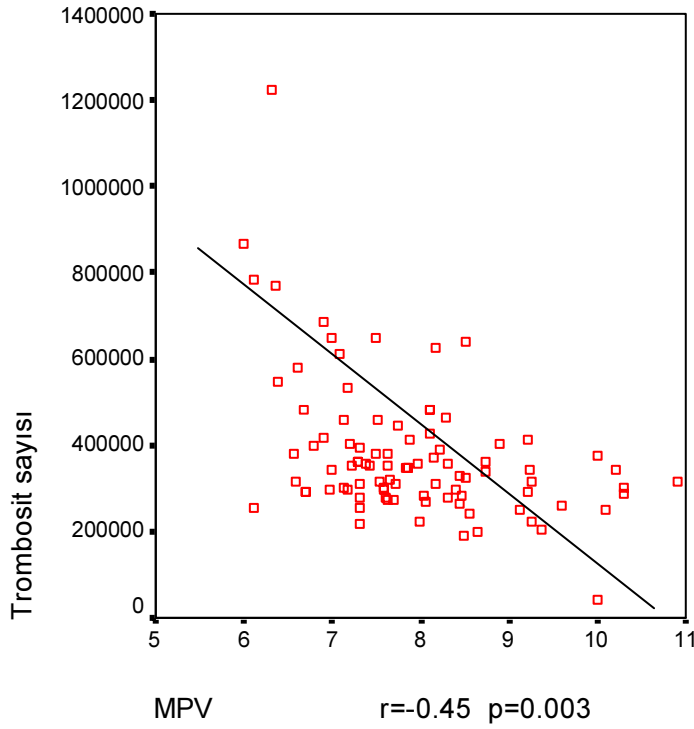
(\* MPGN ile FSGS, SSNS arasında  $p<0,05$ )

(<sup>¶</sup> FSGS ile MPGN arasında  $p<0,05$ )

Nefrotik sendromlu hastalar aktif ve remisyon döneminde MPV yönünden karşılaştırıldığında remisyonadaki ortalama MPV değerinin aktif döneme göre artmış olduğu görüldü ancak bu artış istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildi ( $7.61±1.05$ ,  $7.81±1.06$ ,  $p>0,05$ ). Remisyonunda yükselme eğilimi olmakla beraber hem hastalığın aktif dönemi hem de remisyonadaki MPV değerleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0,05$ ).

Korelasyon sonuçları incelendiğinde MPV ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ( $R=-0.455$ ,  $p=0.003$ ) (Şekil 4.2).

Nefrotik sendromlu hastalar gruplara ayrıldığında SSNS ve FSGS gruplarında MPV ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyonun devam ettiği görüldü ( $r=-0.38$ ,  $p=0.016$ ,  $r=-0.51$ ,  $p=0.042$  sırasıyla), MPGN'li hastalarda ise MPV ile trombosit sayısı arasında korelasyon gösterilemedi ( $p>0.05$ ). Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısı ile kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.269$ ,  $p=0.045$ ,  $r=0.314$ ,  $p=0.020$  sırasıyla). SSNS'lu hastaların MPV değerleri ile LDL düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.57$ ,  $p=0.039$ ). Bu ilişki diğer lipid parametrelerinde gösterilemedi.



Şekil 4.2 trombosit sayısı ile MPV arasındaki ilişki

## 5.TARTIŞMA

Nefrotik sendrom, çocukluk yaş grubunda erişkinlere oranla 15 kat daha sık görülür. Yoğun proteinüri , hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalıktır.

Nefrotik sendromlu hastalar, tromboembolik komplikasyonların gelişmesi bakımından risk altındadırlar. Tromboz yatkınlığını artıran risk faktörleri hiperkoagülabilitate, hipovolemi, immobilizasyon ve enfeksiyondur. Trombosit agregasyonunda artma, faktör 5,7,8,10,13 ve fibrinojen düzeylerinde yükselme, faktör 11,12, antitrombin III (AT III), protein C (PC), protein S (PS) düzeylerinde azalma, fibrinolitik sistem komponentlerinde artma (doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör-1) NS'li hastalarda tanımlanmış hemostatik bozukluklardır.

Bu faktörler arasında trombositlerin aktivasyonu hem tromboembolik komplikasyonlar hem de renal hastalığın progresyonu ve prognozu etkilemesi açısından önemli bir yere sahiptir. Trombositlerin aktivasyonu trombositlerde şekil, sayı, volüm değişikliklerine yol açmakta ve bir takım aktif maddelerin salınımına sebep olmaktadır. Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit hacmi ile ilişkilidir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha yüksek trombotik potansiyel taşımaktadır. Küçük trombositler ise daha az sayıda granüllere sahip olup, daha düşük enzimatik aktivite göstermektedir. MPV trombosit aktivasyonunun indirekt bir göstergesi olabilir.

Levin ve arkadaşlarının 100 sağlıklı ve 147 trombositoz ve ya trombositopenisi olan hastada yaptığı bir çalışmada, hem sağlıklı grupta hem de hastalarda trombosit sayısı ile MPV arasında anlamlı bir negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (126). Benzer şekilde daha sonra yapılan çalışmalarda kronik ITP, sepsis, lösemi, KBY, demir eksikliği, talasemi gibi birçok hastalıkta trombosit sayısı ile MPV arasında negatif korelasyon vurgulanmıştır (126).

Son yıllarda özellikle inflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda trombositoz ve bununla ilişkili olarak düşük MPV düzeyi gösterilmiş

ve bu bulguların hastalığın aktif döneminde daha belirgin olduğu ve aktivite göstergesi olarak kullanabileceği belirtilmiştir (5,90,91).

Ancak literatürde diabetes mellitus, obezite, koroner arter hastalığı gibi tromboza ve ateroskleroza eğilimi olan hastalıklarda trombosit sayısı ile birlikte MPV'nin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (63,106,105). Burada özellikle ateroskleroza eğilim nedeniyle dolaşımdaki küçük trombositlerin aşırı harcanımının söz konusu olduğu ve buna bağlı olarak sürekli yeni trombosit üretiminin uyarıldığı ve bunların da çoğunlukla büyük ve genç trombositler olduğu ileri sürülmekte ve MPV artışı ile trombositoz arasındaki ilişki bu şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır (57,71). Nefrotik sendromlu hastalarda ise trombosit belirteçlerinin önemini araştıran çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Wasilewska ve arkadaşları (92) minimal lezyon nefrotik sendrom ve FSGS'den oluşan hasta gruplarında hastalığın aktif döneminde trombosit sayısında artış oranını %76 oranında saptamışlar ve kontrol grubundan belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da nefrotik sendromda trombosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu, ayrıca FSGS 'li hastaların trombosit sayısı diğer gruplardan daha yüksek idi.

Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısının artışı bilinen bir bulgu olmasına rağmen mekanizması tam açığa kavuşmamıştır. Trombosit sayısındaki artış genellikle hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup remisyonda düzelmektedir. Bu hastalarda hipoalbuminemi ve hiperkolesteroleminin trombosit sayısının artışında etkisi olduğu düşünülmektedir (92). Bazı çalışmalarda bu görüşü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bizim hastalarımızda ise trombosit sayısı ile hipoalbuminemi arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Ancak kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki tespit ettik. FSGS'li hastalarda trombosit sayısını daha yüksek bulmuş olmamız bu hastaların tedaviye dirençli olmaları ve hastalık aktivitesinin baskılanamaması ile ilişkili olabilir. Ayrıca trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV değerinin bu hastalarda anlamlı düzeyde düşüklüğü de bu görüşü destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir.



Trombositozun oluşumu ile ilişkili bir başka görüş ise bu konuda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin önemli olduğu şeklindedir. Literatürde nefrotik sendromlu hastalarda IL 6, IL 8, IL 7, IL 18 gibi bir çok sitokin ve TGF-Beta ve PDGF düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (128,129). Ayrıca esansiyel trombositoz tanısı ile izlenen 2 hastada yıllar sonra sekonder FSGS gelişmesi serumda ve biyopsi örneklerinde yapılan incelemede TGF-Beta, PDGF, fibroblast growth faktör gibi maddelerin artmış olarak gösterilmesi, trombositozun bu konudaki katkısını desteklemektedir (125).

Artmış trombosit sayısı ile birlikte trombosit aktivasyonunun artışı nefrotik sendromlu hastalarda daha önce yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak NS'lu çocuklarda MPV ile trombosit sayısı arasındaki ilişki çok fazla araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısı ile MPV arasında anlamlı negatif ilişki olduğunu gördük. Hastalarımızın trombosit sayısı artmışken MPV düzeylerinin düşük olduğunu tespit ettik.

Bu konu ile ilgili İngilizce literatürde bizim bulabildiğimiz tek çalışma 2005 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde MPV ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada Wasilewska ve arkadaşları tedavi öncesi aktif hatalık sırasında ve tedavi sonrasında trombosit belirteçlerini karşılaştırmışlar ve aktif dönemde MPV değerini, 2 haftalık tedavi sonrası değere göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPV değerinin remisyonda dahi normal düzeye ulaşmadığını göstermişlerdir (92). Bu sonuçlar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Biz ayrıca steroide dirençli ve duyarlı nefrotik sendromu olan vakaları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde MPV değerlerinin FSGS'li hastalarda en düşük düzeyde olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlara göre FSGS'li hastalarda daha sık görülen tromboz eğiliminde bu faktörün de bir katkısı olduğu söylenebilir. Ayrıca kronik glomeruler hastalıklarda tanımlanan nonimmünolojik trombosit hiperaktivasyonunun mezangiumda hücre proliferasyonu ve mezangial matriks artışına yol açtığı

bilinmektedir (130). Uzun dönemde glomeruloskleroz ve fibrozis gelişerek glomeruler fonksiyonun etkilenmesi kaçınılmazdır.

Proteinürinin eşlik ettiği glomerulopatilerde, glomeruler kapiller bariyer üzerinden gerçekleşmekte olan anormal protein atılımının intrinsik bir toksisiteye yol açtığı ve hastalığın ilerlemesine doğrudan katkısı olduğu kabul edilmektedir. Proteinürinin bu etkisi, esas olarak var olan inflamasyonu arttırmasından kaynaklanmaktadır. Atılan protein miktarının, tubulointertisyel infiltrattaki inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (131). Protein geri emilimi özellikle proksimal tübül hücrelerinde, gen transkripsiyonunu da etkilemektedir. Yapılan in-vitro çalışmalarda lipidden arındırılmış albumin, transferin ve immunglobulin-G'ye maruz bırakılan proksimal tübül hücrelerinin konsantrasyona bağımlı şekilde giderek artan miktarlarda endotelin-1 sentezledikleri gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde proteinürisi olan hayvanlarda diyetteki proteinin kısıtlanmasının glomerul içi basıncı ve glomeruler hipertrofiyi azaltarak glomeruloskleroza gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir (132,133). Protein kısıtlamasının hemodinamik yararlarının yanı sıra, TGF-B ve PDGF gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir.

PDGF ve TGF-Beta renal hasarlanma, glomeruler ve tubulointertisyel fibroziste rol oynayan en önemli büyüme faktörleridir. Wasilewska ve arkadaşları nefrotik sendromlu çocuklarda serum PDGF düzeylerini incelemişler ve aktif hastalık sırasında serum PDGF düzeylerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. PDGF AA ile serum albumin düzeyi arasında anlamlı negatif, kolesterol düzeyi ile güçlü pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Trombositlerden PDGF salınımının artışında hipoalbuminemi ve kolesterol yüksekliğinin stimulan görevi yapabileceğini belirtmişlerdir. PDGF özellikle trombositlerin alfa granüllerinden salgılanmakla birlikte kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, makrofaj ve bazı tümör hücreleri tarafından da üretilebilmektedir. PDGF AA'nın ana kaynağı trombositlerdir. PDGF inflamatuvar hastalıklar ve mesengioproliferatif glomerulonefritlerde

önemli role sahiptir (92). Mesengial hücrelerde proliferasyonu arttırır, skleroz ve fibrozis üzerine de etkilidir(127). Biz çalışmamızda PDGF düzeylerini inceleyemedik. Ancak trombosit sayısı ve MPV düzeylerinden yola çıkarak tedaviye dirençli FSGS'li hastalarda proteinürinin engellenememesi sonucu proteinüriye bağlı sitokin ve büyüme faktörlerinin muhtemel etkisi ile trombosit hiperaktivasyonunun baskılanamadığını düşündük. Bu uzun süreli trombosit aktivasyonunun renal yetmezliğe gidişte rolü olan komplike ve multifaktöryel patogeneizde etkili olabilecek önemli faktörlerden biri olduğu söylenebilir. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı tarafları, vaka sayısının az olması ve hastalarda kullanılan ilaç tedavilerinin etkilerinin değerlendirmeye katılmamış olmasıdır. Kullanılan ilaçların MPV üzerine etkilerinin incelenmesinin sonuçların güvenilirliğini daha çok arttıracığını düşünüyoruz.

Nefrotik sendromlu çocuklarda kolay, ucuz ve basit bir yöntem olan MPV ölçümünün steroid direnci ve prognoz yönünden yol gösterici olabileceğini ve trombositozun eşlik ettiği düşük MPV'li hastalarda özellikle FSGS yönünden dikkatli olunması ve daha yakın izlenmesi gerektiği sonucuna vardık. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların trombosit belirteçlerinin nefrotik sendromdaki klinik önemini daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünüyoruz.

## 6.SONUÇLAR

- 1- FSGS'li hastaların ortalama kan basıncı değerleri SSNS'lu hastalardan anlamlı yüksek bulundu.
- 2- Aynı zamanda nefrotik sendrom'lu hastaların ortalama trombosit sayıları kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Nefrotik sendromlu hastaların ortalama MPV değerleri kontrol hastalarına göre anlamlı düşük bulundu.
- 3- Trombosit sayısı ile MPV arasında anlamlı negatif ilişki gösterildi.
- 4- Trombosit sayısı ile kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
- 5- FSGS'li hastaların ortalama MPV değerleri hem kontrol hemde SSNS'dan anlamlı düşük bulundu.
- 6- Aktif ve remisyon dönemi MPV değerleri karşılaştırıldığında aktif dönemdeki MPV değerlerinin remisyonunda belirli düzeyde arttığı görüldü. Ancak bu artış anlamlı düzeyde değildi. Sağlıklı kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında MPV değerlerinin remisyonunda dahi normal dzeye ulaşmadığı görüldü.

## KAYNAKLAR

1. Borne VDM, Folman C, Linthorst GE, Porselij n Oudenrij n SVD, Schoot EVD: Trombopoetin 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.
2. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7: 104-113
3. 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
4. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. Tromb Haemost 1991;65: 11-14
5. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2008 Apr 8.
6. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. Clin Chem Lab Med. 2007;45(8):1009-13.
7. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. Am J Clin Pathol. 1990 Mar;93(3):391-4.
8. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicemia. J Clin Pathol. 1983 Jun;36(6):693-696.
9. 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 Sep;72(9):749-56.

10. Senaran H, Ileri M, Altınbaş A, Koşar A, Yetkin E, Oztürk M, Karaaslan Y, Kirazli S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001 May;24(5):405-8.
11. Bauvois B, Mothu N, Nguyen J, Nguyen-Khoa T, Noël LH, Jungers P. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9, TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22(4):1115-22. Epub 2007 Jan 5.
12. Niaudet P Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4 th edition, Baltimore, Lippincott Williams& Wilkins A Wolters Kluwer Company; 1999, p:749-760
13. Soubrier F. Blood pressure gene at the ACE Locus. *Circulation* 1998; 97:1763-5
14. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int* 1998; 54:1843-1849
15. Kher KK: Nephrotic syndrome. "Clinical Pediatric Nephrology. Ed: KK Kher, SP Makkes, McGraw-Hill, Inc. New York, 1992:137-174
16. Nash MA, Edelman CM, Bernstein J, Barnett HL: The nephrotic syndrome. *Pediatric Kidney Disease*. Ed: Edelman CM, Voi II, Boston, Little, Brown and Co., 1992, p:1247-90
17. Niaudet P Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4 th edition, Baltimore, Lippincott Williams& Wilkins A Wolters Kluwer Company; 1999, p:749-760
18. Clark AG, Barratt TM Steroid responsive nephrotic syndrome Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4 th edition, Baltimore, Lippincott Williams& Wilkins A Wolters Kluwer Company; 1999, p:731-745

19. Bergstein J: Glomerular Diseases. Nelson E, Behrman E, et al (eds). Textbook of Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders Comp.1996.p. 1500-2
20. Cameron JS, Glassock RJ. Natural history and outcome of the nephrotic syndrome. In: Cameron JS, Glassock RJ, eds. The nephrotic syndrome. New York: Marcel Dekker, 1988:999-1033
21. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. New Eng J 1998;339:1448-56
22. Braam B, Koomans H. Renal responses to antagonism of the renin angiotensin system. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5:89-96
23. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass J Clin Invest 1992;90:766-71
24. Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. Nephron 1987;46:213-8
25. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney Int, 1978; 13: 159-165.
26. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Glomerular disease. In: Pediatric Nephrology, Avner E, Eds. 5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 501-664.
27. Eddy AA, Symsons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet, 2003; 362:629-639.
28. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. In: pediatric Kidney Disease, Edelman CM Eds. 2 nd Edition, Boston: Little Brown and Company, 1992: 1274-1290.

29. Kher KK. Nephrotic syndrome. In: Clinical Pediatric Nephrology, Kher KK Eds. 1st Edition, New York: McGraw-Hill Inc, 1992: 137-174.
30. Flister D, Zurbruggen I, Mutschler E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1999; 55: 629-634.
31. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney*, 2004; 66: 1294-1302.
32. Schwarz A. New aspects of the treatments of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12:44-47.
33. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11(5):597-599.
34. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18(suppl 6): 75-78.
35. Kher KK. Nephrotic syndrome. In: Clinical Pediatric Nephrology, Kher KK Eds. 1st Edition, New York: McGraw-Hill Inc, 1992: 137-174.
36. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchinson FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*, 1987; 31: 1368-1376.
37. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, Norman AW, Massry SG. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 52: 116-121.
38. Clark AG, Barratt TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Lipincott Williams and Wilkins, Baltimore. *Pediatr Nephrol* 4th Ed, 1999; 731-748.



39. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, Goets S, Verhaart S. Pulse cyclophosphamide for steroidresistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 1999; 13(2): 113-116.
40. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol*, 1997; 10(1): 14-24.
41. Loeffler K, Gowrishankar M, Yui V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatmentresistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004; 19: 281-287.
42. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998; 31:213-217.
43. Cartwrig ME, Jaenke RS. Effects of dietary protein and captopril on glomerular permeselectivity in rats with unilateral nephrectomy. *Lab Invest*, 1988;59(4):492-499.
44. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1991; 39 (6): 1267-1273.
45. Niaudet P. Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Lipincott Williams and Wilkins, Baltimore. *Pediatr Nephrol* 4th Ed, 1999; 749-764.
46. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Robbins Pathologic Basis of Disease 5th Ed. Cotran RS, Kumar V, Robbins S, WB Saunders, Philadelphia, The Kidney, 1994; 927-989.
47. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood . *Lancet*, 2003; 362: 629-639

48. Vogt BA, Avner ED. Conditions particularly associated with proteinuria. Berhman RE, Kligeman RM, Jenson HB, Saunders. Philedelphia. Nelson Texbook of Pediatrics 17 th Ed. 2004; 1751-1757.
49. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome : a meta-analysis of randomised controlled trials. Arc DĪS Child, 2000; 83(1): 45-51.
50. Ehrich JC, Brodehl J. Long versus standart prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr, 1993; 152(4):357-361
51. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Acta Pediatr, 1995; 84(8): 889-893.
52. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Cyclophosamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week 12 cours. Arch Dis Child, 1987; 62(11): 1102-1106.
53. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF et al. Pathophysiology of Disease 3. Ed. 2000; 269-273.
54. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type Diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1476-1482.
55. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattoni G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent trombosit activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. Circulation 1997; 96: 69-75.

56. Borne VDM, Folman C, Linthorst GE, Porselijm Oudenrijn 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.
57. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993; 7: 104-113.
58. 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.
59. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Ciemiewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. Thromb Haemost 1991; 65: 11-14.
60. 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 Sauunders Company, 2003; 1599-1600
61. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. Aust J Med Sci 1994; 15: 12-15.
62. Rowan RM. Platelet size distribution analysis: principles techniques and potential clinical utility. Hematology Reviews 1986; 1: 109-144.
63. Park Y, Schoene N and Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. Platelets 2002; 13: 301-306.
64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. Graham S, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 365-369.
68. Bain JB. Platelet count and platelet size in males and females. *Scand J Haematol* 1985; 35: 77-79
69. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity *Blood* 1988; 72: 1-8
70. Senaran H, Ileri M, Altmbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazh S. Thrombopoetin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
71. Paulus JM. Platelet size in man *Blood* 1975; 46: 321-334.
72. 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.
73. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48: 31-37.
74. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993; 70: 687-690.
75. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J ClinPathol* 1986; 86: 126-127.

76. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
77. 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.
78. 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.
79. Threatte GA, Arados C, Ebbe S. Mean platelet volume: the need for reference method. *AM J Clin Pathol* 1984; 81: 769-772.
80. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-135
81. 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.
82. 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.
83. Kihch N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005; 11:387-392.
84. 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.
85. 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.
86. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411.
87. 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 Vase Biol* 1997; 17: 802-807.
88. 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.
89. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delaliunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988; 27: 190-193.
90. Douba T, Bures J, Rejchrt S, Kopacova M, Pecka M, Maly J. [mean platelet volume (mpv) in chronic disease patients]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-873.
91. 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.
92. 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.

93. 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.
94. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-589.
95. Kaw D, Mahotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19:317-322.
96. Tanaka H, Tatsuimi 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
97. Ozdemir O, Saymalp NM, Haznedaroglu I, Ank N, Ozcebe OI, Dundar S. Mean Platelet volume, platelet count and platelet dimensional width during hemodialysis. *Thrombosis Research* 1997; 86: 405-408.
98. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 448- 453.
99. 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.
100. 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.

101. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173-176.
102. 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.
103. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 981-982.
104. Coban E, Yilmaz A, San R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007; 18: 212-216.
105. 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.
106. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17: 67-69.
107. 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.
108. Trip MD, Cats VK, van Capelle FJL, Vreken J. Platelet hyperactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1990; 322: 1549-1554.
109. 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.



110. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Liideritz 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.
111. 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.
112. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1115-1119.
113. Coban E, Yazicioglu G, Avci AB, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension. *Platelets* 2005; 16: 435-438.
114. 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.
115. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997; 28: 1-15.
116. 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.
117. Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.
118. 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.

119. 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.
120. Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.
121. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. 1. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969; 48: 1073-1082.
122. Douglas JT, Lowe GDO, Forbes CD, Prentice CRM. p-thromboglobulin and platelet counts-Effects of malignancy, infection, age and obesity. *Thromb Res* 1982; 25: 495-464
123. 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.
124. Wojewodzka- Zeleznikowicz M, Chabielska E, Mogielnicki A, Kramkowski K, Karp A,
124. 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.
125. Saigusa T. et al. A case of essential thrombocytosis developing nephrotic syndrome and severe endothelial damage. *J Nephrol.* 2006 Sep-Oct;19(5):656-9.
126. Levin J, Bessman JD. The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *J Lab Clin Med.* 1983 Feb;101(2):295-307
127. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;19(1):12-23. Epub 2007 Dec 12.

128. Rizk MK, El-Nawawy A, Abdel-Kareem E, Amer ES, El-Gezairy D, El-Shafei AZ  
Serum interleukins and urinary microglobulin in children with idiopathic nephrotic  
syndrome. *East Mediterr Health J.* 2005 Sep-Nov;11(5-6):993-1002.
129. Kiliś-Pstrusińska K, Zwolińska D, Medyńska A, Wawro A, Kordecki H.  
[Interleukin-17 concentration in serum and urine of children with idiopathic  
nephrotic syndrome] *Przegl Lek.* 2006;63 Suppl 3:198-200.
130. Zdrojewski Z, Lizakowski S, Raszeja-Specht A, Skibowska A, Rutkowski B.  
Influence of spontaneous platelet aggregation on progression of glomerular disease.  
*Nephron.* 2002 Sep;92(1):36-42.
131. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular  
diseases: it's role in progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:124-  
32.
132. Fukui, M, Nakamura, T, Ebihara, I, et al. Low-protein diet attenuates increased gene  
expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-B in  
experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993; 121:224.
133. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, et al. Low protein diet blunts the rise in  
glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45:1593.