



T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ VE NÖTROFİL / LENFOSİT
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.DEVRAN DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2014



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ VE NÖTROFİL / LENFOSİT
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.DEVRAN DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr.Aydın ECE

DİYARBAKIR-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen başta tez yürütücüsü değerli hocam Prof. Dr. Aydın ECE'ye olmak üzere; Yrd.Doç.Dr. Yılmaz PALANCI ve Doç.Dr. Zeynep Baysal YILDIRIM'a içtenlikle bir kez daha teşekkür ederim.

Asistanlık süresince beraber çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca servis hemşireleri ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve asistanlık sürem boyunca karşılıksız maddi, manevi destek ve fedakarlıkları ile hep yanımda olan sevgili babama, anneme, kardeşlerime ve tez çalışmalarım esnasında zamanını çaldığım biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr.Devran Demir

ÖZET

Nefrotik sendrom’lu çocuklarda, ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesi.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2014

Nefrotik sendrom; son yıllarda sıklığı artan ve özellikle çocuklarda erişkinlere göre çok daha sık görülen bir hastalık olup proteinüri, ödem ve hipotalbüminemi ile karakterizedir. Son yıllarda birçok kronik hastalıkta trombositler ve nötrofil/lenfosit oranı ile ilgili değişikliklerin önemi üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalar ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada nefrotik sendrom’lu çocukların aktif ve remisyon dönemlerinde ki ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranındaki değişikliklerin incelenmesi; steroid kullanan ve steroidi kesilmiş hastalarda ortalama trombosit hacmi’ nin ve nötrofil/lenfosit oranının prognozla ilgili klinik öneminin araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya nefrotik sendrom tanısı almış 44 hasta (13 kız, 31 erkek) ve kontrol grubu olarak 44 sağlıklı çocuk dahil edildi (22 kız, 22 erkek). Hastaların demografik özellikleri, nefrotik sendrom tipi, tam kan sayımı parametreleri, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve proteinüri miktarı retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri aktif hastalık ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı kaydedildi.

Nefrotik sendrom’ lu hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 7.15 ± 3.51 yıl kontrol grubunun ortalaması 8.54 ± 3.50 yıl olarak bulundu. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranları hasta ve kontrol grupları kıyaslandığında anlamlı bir farklılık göstermedi. Ortalama trombosit sayısı hasta grubunda ($400,80\pm 114,298$), kontrol grubuna ($338,82\pm 86,342$) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,005$). Hastaların beyaz küre sayıları, nötrofil/lenfosit oranları, ortalama trombosit hacmi’ nin, trombosit, hemoglobin, hematokrit değerleri açısından remisyon dönemi ve aktif hastalık dönemi kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların remisyon dönemlerinde steroid kullanıyorken ve remisyon dönemindeki steroid kesilmişken ki ortalama trombosit hacmi, beyaz

küre, nötrofil, lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı steroid alan ve kesilmiş hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak nefrotik sendrom' lu çocuklarda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranının; hastalık aktiviteleri ve prognoz yönünden anlamlı bir belirteç olarak bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Nefrotik Sendrom, trombosit, ortalama trombosit hacmi, Nötrofil/lenfosit, oran

ABSTRACT

Evaluation of children with nephrotic syndrome regarding mean trombosit volume and neutrophil/lymphocyte ratio

Dicle University, Faculty of Medicine, Pediatrics Expertise Thesis, Diyarbakir, 2014.

Nephrotic syndrome is an illness which has an increasing frequency in recent years and more common in children compared to adults characterized by proteinuria, edema and hypoalbuminemia. In recently, in many chronic diseases the changes in platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio gained importance. Studies revealed that, mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio may be a possible marker for some diseases. In this study, it was aimed to investigate the changes in the ratio of mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio in children with nephrotic syndrome in active and remission periods of the illness and to investigate the ratio of mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio in the children taking steroids due to prognostic clinical importance. In this study, 44 children with a diagnosis of nephrotic syndrome (13 girls, 31 boys) and 44 healthy children as a control group user included (22 girls, 22 boys). Demographic characteristics of patients, type of nephrotic syndrome, complete blood count, mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and the amount of proteinuria were evaluated retrospectively. The data of patients in active and remission periods of the disease were recorded separately.

Patients ages at diagnosis with nephrotic syndrome were found as 7.15 ± 3.51 years and control group had mean age of 8.54 ± 3.50 years. Between the two groups, no significant difference was found in age, gender and body weight ($p > 0.05$).

There was no significant differences in mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio when patient and control groups are compared. The number of platelets in the patient group ($400,80 \pm 114,298$), was significantly higher than in control group ($338,82 \pm 86,342$) ($p = 0,005$). Comparison of patients' white blood cell count and neutrophil/lymphocyte ratio in remission and active period showed no difference. Comparison of the patients' mean platelet volume, white blood cell, count neutrophil/lymphocyte ratio in the remission period while

using the steroids and without steroids and neutrophil/lymphocyte ratio with and without steroid use gave no significant difference.

In conclusion, the mean platelet volume and the ratio of neutrophil/lymphocyte showed no difference in children with relapse nephrotic syndrome and during remission and between children with NS and control subject.

Key words: Nephrotic syndrome, thrombocytes, mean thrombocyte volume, neutrophil / lymphocyte, ratio

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	HATA!
YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.	
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL	
BİLGİLER.....	3HATA!
YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.	
2.1.Nefrotik Sendrom.....	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	5
2.1.2.Fizyopatogenez.....	5
2.1.3.Klinik ve labaratuvar özellikler.....	9
2.1.4.Nefrotik sendrom tedavisi.....	12
2.1.5. Nefrotik sendrom komplikasyonları.....	18
2.2.Trombositler ve Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	19
2.2.1.Trombositler.....	19
2.2.2.Nötrofiller ve Lenfositler	29
3.HASTALAR VE METOD.....	35
3.1.İstatistiksel İncelemeler.....	37
4.BULGULAR.....	38
4.1.Demografik Bulgular ve Klinik Özellikleri.....	38
4.2.LaboratuvarParametreleri.....	40
5.TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇLAR.....	52
7.KAYNAKLAR.....	53

Tablolar Dizini

Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol grupları demografik özellikleri.....	38
Tablo 4.2: Olguların başvuru semptomları.....	39
Tablo 4.3: Nefrotik Sendromlu hastalar ve relaps sayıları.....	39
Tablo 4.4: Oral steroide ilave ilaç kullanımı.....	40
Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Parametlerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.6: Nefrotik Sendrom'lu Hastaların Remisyon Dönemleri ve Aktif Dönemdeki Hematolojik Parametreleri.....	45
Tablo 4.7: Steroid Alan ve Steroidi Kesilmiş Hastaların Karşılaştırılması.....	47

Şekiller dizini

Şekil 4.1: Hasta ve Kontrol grupları ortalama trombosit hacmi değerleri.....	41
Şekil 4.2: Hasta ve Kontrol Grubu Trombosit Değerleri.....	42
Şekil 4.3: Hasta ve Kontrol Grubu Hemoglobin Değerleri.....	42
Şekil 4.4: Hasta ve Kontrol Grubu Hematokrit Değerleri.....	43
Şekil 4.5: Hasta ve Kontrol Grubu Ortalama Eritrosit hacimleri.....	43
Şekil 4.6: Hasta ve Kontrol Grubu Beyaz Küre Sayıları.....	44
Şekil 4.7: Hasta ve Kontrol Grubu Nötrofil/lenfosit oranı	44

KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim

ADP : Adenozin difosfat

APACHE 2 : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

BUN : Kan üre azotu

Ca : Kalsiyum

CRP : C-reaktif protein

DIC : Yaygın damar içi pıhtılaşma

DM : Diyabetes Melitus

DMP : Diffuz mezengial proliferasyon

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı

FL : Femtolitre

FSGS : Fokal segmental glomeruloskleroz

FMF : Ailesel Akdeniz Ateşi

GEH : Glomerüler endotelyal hücreler

GÖRH : Gastroözefagial reflü hastalığı

GP : Glikoproteinler

Hb : Hemoglobin

HBV : Hepatit B virüsü

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HTC : Ortalama hemoglobin konsantrasyonları

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

ITP : İdiopatik trombositopenik purpura

K : Potasyum

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

OEH : Ortalama eritrosit hacmi

MDNS : Minimal Değişim NS

MMF : Mikofenolat mofetil
MPGN : Membranoproliferatif glomerulonefrit
OTH : Ortalama trombosit hacmi
Na : Sodyum
NLO: Nötrofil/lenfosit oranı
NS : Nefrotik Sendrom
OHA : Orak Hücreli Anemi
P : Fosfor
PAH : Pulmoner Arteriel Hipertansiyon
PDGF : Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDW : Trombosit dağılım genişliği
PFA : trombosit aktive edici faktör
PGI2: Prostoglandin I2
Plt : Trombosit
PPD : Purified protein derivative of tuberculin
RDS : Respiratuvar distres sendromunun
SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği
SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment
SYNS : Steroide yanıtı NS
SDNS : Steroide dirençli NS
SLE : Sistemik lupus eritamatozus
VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein
TXA2 : Thromboksane A2
BKS : Beyaz küre sayısı

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS); masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalıktır. Etyolojik olarak; primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer nefrotik sendrom sebepleri arasında başlıca; Minimal değişim nefrotik sendrom (MDNS), Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ve Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN) yer alırken; sekonder sebepler arasında başlıca; Henoch-Schönlein Purpurası, Sistemik lupus eritematozus ve amiloidozis yer alır. Bu sebepler içinde en sık minimal değişim nefrotik sendrom (MDNS) % 85-90 sıklıkla yer alarak, çocukluk çağının en sık NS sebebidir. MDNS'un en önemli özelliği steroid yanıtının çok iyi oluşudur. Bu nedenle de hastalığa aynı zamanda steroide yanıtı nefrotik sendrom (SYNS) denilmiştir. Steroide cevap vermeyen gruba ise steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS) denilmiştir (1-5).

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval ve/veya yuvarlak, diskoid şekilli, 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde trombositler; hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin ploidiler şeklinde bölünmeleri sonucunda yapılırlar. Trombositler; hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli görevleri vardır. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (6). Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır (7). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (Tromboksan A2, ADP, serotonin, kalsiyum ve trombosit aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (8,9). Ortalama trombosit hacmi (OTH); tam kan sayım cihazlarınca ekstra maliyet oluşturmadan otomatik olarak ölçülen ve dolaşımdaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösteren bir parametredir. Trombosit hacmi; trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir (10). OTH yıkım fazlalığı, yapım azlığı/hipersplenizm ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayırımı sağlar (11,12).

Hereditör trombositopenilerden Wiskott-Aldrich sendromu'nda OTH azalırken, Bernard-Soulier sendromu'nda artmış bulunur. Kazanılmış trombositopenilerin ayırıcı tanısında OTH kullanılabilir. Örnek verecek olursak; immün trombositopenik purpura ve dissemine intravasküler koagülasyonda periferde trombosit yıkımı artmıştır. Megakaryosit fonksiyonları normaldir ve kemik iliğinde trombopoietin stümlasyonu ile trombosit yapımı artmıştır. Bu hastalıklarda ve May-Hegglin anomalisi, preeklampsi gibi hastalıklarda OTH'de artmış bulunur (13-15).

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılır (16).

Vücudumuzun sahip olduğu en kuvvetli koruyucu mekanizma inflamasyondur. İnflamasyon, immün sistemimizin hızlı bir şekilde tehlikeleri tanıyarak; hasar bölgelerine hücre toplamasına, yabancı maddeleri yok etmesine ve yaraları iyileştirmesine aracılık eden kalıtsal bir yanıttır. Vücutta sistemik inflamasyonun indikatörleri; toplam beyaz küre sayısı (BKS), nötrofiller ile onların alt tipleri ve nötrofil ve lenfosit oranları (NLO) arasındaki denge tarafından sağlanır. Nötrofiller kısa yaşayan (yaşam süreleri saatlerle ifade edilir) hücrelerdir. Antijenle karşılaşmaları ile ilgili hafıza oluşturmazlar ve özellikleri tüm bireylerde benzer olmak üzere özellikleri ve fonksiyonları kalıtsal olarak aktarılır. Lenfositler ise dekatlar boyunca yaşayabilen hücrelerdir. Lenfositler immün yanıtındaki repertuarı nötrofillerin aksine kişiye özgü olarak oluşmuştur. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılır. Günümüzde birçok hastalığın ayırıcı tanısında ve prognozunu belirlemede nötrofil/lenfosit oranı kullanılmakla birlikte, henüz çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (16,17).

Biz bu çalışmada NS'lu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde ki OTH değerlerindeki ve Nötrofil/lenfosit oranı ndaki değişiklikleri araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom; glomeruler bazal membran kapiller ağındaki geçirgenliğin bozulması ile ortaya çıkan, masif proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalıktır (18). NS sistemik bir hastalıkla birlikte değilse primer (idiyopatik) NS, sistemik bir hastalıkla birlikte ise sekonder NS denir. Primer NS'un çocukluk çağında en sık görülen tipi olan (Minimal değişim Nefrotik sendrom MDNS) olup; ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterizedir (19). Primer NS, histolojik olarak Minimal Değişimli Nefrotik Sendrom (MDNS), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) veya diffüz mezengeal proliferasyon (DMP) başlıkları altında toplanırken, histolojik özelliklerinden bağımsız olarak primer NS'lu hastalar steroid tedavisine yanıtlarına göre de sınıflandırılmıştır. Bunlar steroid tedavisi ile proteinürinin kaybolduğu steroide yanıtı hastalar (SYNS), steroid tedavisi ile yanıt alınamayan hastalar, steroide dirençli hastaları (SDNS) ve steroid tedavisi kesilince tekrarlayan steroide bağımlı hastaları kapsar. Çocukluk çağı primer NS'larının büyük çoğunluğu steroide duyarlıdır ve bu vakaların %90'nına yakını minimal değişim histolojisi göstermektedir. Steroide dirençli hastalar primer NS'ların yaklaşık %10'ununa yakın kısmını oluşturur (20).

NS'un primer nedenlerinden olan Minimal Değişim Nefrotik Sendrom (MDNS), histopatolojik olarak yapılan bir isimlendirme olup; Hastalığa lipoid nefroz, Nil hastalığı, Minimal Lezyon Hastalığı, "çocukluk çağının idiyopatik tekrarlayan nefrotik sendrom'u" şeklinde de adlandırılmaktadır (20).

NS etyolojik olarak primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır.

PRİMER

- 1-Minimal Değişim Nefrotik Sendrom (MDNS)
- 2-Fokal Segmental Glomerulosklerozis (FSGS)
- 3-Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN)

4-Mezengiopriliferatif Glomerulonefrit

5- Fin tipi Konjenital Nefroz

SEKONDER

1-Herediter (Alport sendromu)

2-Amiloidozis'e sekonder (Juvenil Romatoid Artrit, Ailevi Akdeniz Ateşi)

3-Henoch-Schönlein Nefriti

4-Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Nefriti

5-Sistemik enfeksiyonlara sekonder nefrotik sendrom

-Grup A Beta Hemolitik Streptokok

-Tüberküloz

-HIV

-Hepatit B

-Enfeksiyöz Mononükleoz

-Varicella Zoster

-Sıtma

-Subakut Bakteriel Endokardit

-Maligniteler (Lösemi –Lenfoma v.b)

-İlaçlar (Probenesid, Lityum, altın, civa v.b)

-Nefrotoksik zehirler (arı-yılan v.b)

-Eroin

-Diyabetes Mellitus (DM)

-Orak Hücreli Anemi (OHA) (19,21,22).

NS hastalarının steroid tedavisine yanıtına göre International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) tanımlamış olup, bu tanımlama histolojik tanı ile de uyumludur (23).

- Steroide yanıtlı NS (SYNS)
- Steroide dirençli NS (SDNS)
- Steroide bağımlı NS (sık tekrarlayan NS)

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) sıklıkla steroid tedavisine dirençlidir. FSGS'de uzun yıllar yapılan klinik takiplerde böbrek yetmezliğine ilerleme olasılığı yüksektir ve transplantasyon sonrası tekrarlama riski taşımaktadır. MDNS hastaların çoğu steroid tedavisine yanıtı olduğu gibi uzun süreli prognozları çok iyidir (19,24).

2.1.1. Epidemiyoloji

NS her yaşta gözlenebilen bir hastalık olmasının yanında en sık okul öncesi çocuklarda görülmekte ve tanı konulduğundaki ortalama yaş MDNS için 30 ay olarak bildirilmektedir. Ortalama yaşın FSGS için 6'lı yaşlar olduğu bildirilmiştir. Çocukluğun erken dönemlerinde kız erkek oranı 2/3 iken ergenlik çağına yaklaştıkça kız erkek oranı eşitlenmektedir (19,24,25).

Görülme sıklığı, klinik ve patolojik özellikleri yaş gruplarına, coğrafik bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre farklılık göstermektedir. NS ile ilgili yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde NS'un çocuklarda görülme sıklığının 2/100.000 olduğu NS'un Asya kökenlilerde Avrupalı çocuklara göre 6 kez daha fazla olduğu; Hindistan, Japonya, Güneybatı Asya ve Macaristan'da daha sık olduğu, Afrika'da daha nadir olduğu bildirilmiştir (26-28).

2.1.2.Fizyopatogenez

NS'da primer patolojinin, masif proteinuriye yol açan artmış glomeruler permeabilite olduğu gösterilmiş olup; glomeruler polianyonlar olarak adlandırılan; glomerul kapiller duvarına yerleşmiş olan negatif yüklü anyonlar ve glomerul filtrasyon bariyerinin elektriksel permselektivitesinin bozulması sonucunda proteinlere olan aşırı geçirgenlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir (29).

Glomeruler filtrasyon bariyeri 3 tabakadan oluşur:

1-Endotel Hücresi

2-Glomerul Bazal Membran

3-Epitelyum Hücresi

Filtrasyon bariyerinden geçebilme özellikleri:

Geçebilir : Çap $< 20 \text{ \AA}$

Sınırlı geçirgenlik: Çap $20-40 \text{ \AA}$ arası moleküller

Geçemeyenler : Çap 42 \AA 'den büyük moleküller (19).

2.1.2.a.Glomerüler Endotelyal Hücreler (GEH)

Glomerüler endotelyal hücreler (GEH); kapiller loop içinde yer alan ve glomerüler mezangiuma yapışık olan son derece önemli yapılardır. Glomeruler mikrosirkulasyonu biyokimyasal, hemodinamik ve uyarılarla birlikte düzenlerler. Glomerüler kapiller endotel gözenek (fenestra) olarak adlandırılan çok sayıda aralık içermektedir. Kapiller yüzeyin % 50 ye yakın kısmı çapları $70-100 \text{ nm}$ olan bu gözeneklerle kaplanmıştır (30).

Bu glomeruler endotel hücre gözenekleri podositler arasındaki filtrasyon slit diyaframlarının eşdeğeridir. İnsan daki bu glomeruler endotel; serbest yağ asitleri, glukoz, oksidatif stres gibi birçok önemli molekül ile etkileşmektedir (31). Vücudumuzda önemli işleve sahip olan angiotensin 2, nitrik oksit, prostoglandinler, gerek fizyolojik gerekse patolojik durumlarda (diyabet gibi), intrarenal mikrosirkulasyonu düzenlerler. Bu düzenin bozulması tüm endotelyal hücrelerde (özellikle glomerüler endotelde) mikrovasküler patolojiler olarak karşımıza çıkmaktadır (32).

2.1.2.b.Endotelyal hücre ve fenestra

Glomerüler endotele yerleşmiş olan bu gözenekler stoplazmayı boydan boya geçen delikler şeklinde olup; tüm glomerüler kapiller ağ boyunca gerçekleşen filtrasyon işinden sorumlu olan özel yapılardır. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı; endotele yerleşik olan gözeneklerin (fenestra), total endotel yüzey alanına oranla oluşturdukları fraksiyonel yüzey alanı ve onların glikokaliks miktarı ile ilişkilidir (33). Bu fenestral yapılardaki düzensizlikler diyabetik nefropati ve böbrek yetmezliğindeki proteinürinin mekanizmasını anlamamızda yardımcı olmaktadır (33-35). Bu gözenekler (fenestra) albümine oransal olarak daha büyük olduklarından bu hücrelerin filtrasyon bariyeri olarak değerlendirilme işi, bu hücrelerin yüzeyini

kaplayan “glikokaliks” tabakası tarafından yapılır ve diğer plazma proteinlerinin geçişine engeldir (37,38). Sonuçta glomeruler endotel hücre gözenekleri; glomerüler filtrasyon bariyerinin bir komponenti olarak hem fizyolojik ve hem de patolojik olaylarda anahtar role sahiptir.

2.1.2.c.Endotelyal hücre ve glikokaliks

Glikokaliks; glomerül endoteline ve fenestralara yerleşmiş olan ve glomerüler filtrasyon için kritik role sahip bir mukus tabakasıdır. Fenestraların sade boş bir delik olmamasının altındaki sebep bu glikokaliks yapısıdır. Glikokaliks, glomerüler kapillerlerin luminal yüzeyini kaplayan temelde negatif elektrik yüklü siyaloprotein ve proteoglikanların oluşturduğu bir glikoprotein tabakasıdır (39,40). Glikokaliks, glomerüler kapillerlerin luminal yüzeyini kaplayan siyaloprotein ve proteoglikanların oluşturduğu temelde negatif elektrik yüklü bir glikoprotein tabakasıdır. Hem fenestral ve hem de interfenestral yüzeyleri kaplayan glikokaliks tabakası 200–400 nm kalınlığındadır. Bu glikoprotein tabakası dinamik ve hidrate olup, plazma proteinlerini de emerek plazma proteinleri ile bir eşitlenme çabası içinde fonksiyon gösterir (40). Endotelyal hücre yüzeyinde heparan ve kondroidin sülfat moleküllerine yan zincirlerle bağlı olarak yer alan esas proteinler sindekan ve glipikandır. Bu arada eklenen plazma proteinleri ve hiyaluronanla birlikte 1 µm'nin üzerinde bir kalınlığa erişen endotelyal hücre yüzey protein tabakası (glikokaliks) şekillenerek, eritrositler ve bilinen diğer makromoleküller için bir sınır çizgisi oluşturur (41).

Glikokaliksi oluşturan proteoglikanlardan en iyi bilineni heparansülfat proteoglikandır. Yapısı heparine çok benzer ve heparin gibi disakkarid üniteleri ihtiva ederler. Heparan sülfattaki disakkarid ünitesi N–asetilglukozamin bağları ile birbirine bağlanmış glukuronik asit moleküllerinden oluşur. Heparan sülfatın 2 ya da 3 zinciri bir kompleks şeklinde proteoglikanları oluşturur. Heparan sülfat proteoglikan, glikokaliksin negatif elektriksel yük özelliğinin temelini oluşturur. İnsan heparanaz enzimi heparan sülfat glikozaminoglikanları parçalar ve proteinürik tablolarda bu enzimin miktarı da değişmektedir (37). Heparanaz enzim aktivitesinin artmış olduğu sıçanlarda yapılan çalışmalarda, erken dönemde proteinüri ve ardından böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (42,43).

2.1.2.d.Glikokaliks ve klinik önemi

Glikokaliks tabakasında ortaya çıkan bozukluklarda veya yokluğunda proteinlerin vasküler permeabilitesinde meydana gelen artış dikkati çekici bulunmuştur (44). Bu durum makromoleküllere karşı glikokaliks tabakasının önemli bir bariyer oluşturduğu anlamına gelir (45). Proteinüri ile giden bazı klinik durumlarda glikokaliks ve insan heparanaz enzim seviyelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (46,47). Diyabetik nefropati, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), reaktif oksijen ürünleri gibi patolojilerde; patogeneizde glikokaliksdeki bozulmanın ve heparanaz enzim aktivitesinde artışın rol oynadığına dair klinik veriler mevcuttur (48-51).

Sonuç; glomerüler endotel (fenestralarda dahil); glikokaliks ile kaplıdır ve bu tabaka dolaşımdaki glikoproteinler ile yakın ilişki içerisinde görev yapmaktadır. Fenestraların sıvılar için yüksek oranda geçirgenliğe sahip olduğunu unutmamak gerekir. Glomerüler kapiller duvarın sıvı iletkenliğinde taşıdığı bu görev fenestra kaybının sonucunda glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı da açıklayabilir.

2.1.2.e.Bazal membran

Bazal membran; endotel hücreleri ile mezengial ve epitel hücreleri arasında 3 tabakalı bir yapıya sahiptir. Bu tabakalar: 1) Merkezi elektron yoğun lamina densa. 2) Lamina densa ile endotel hücreleri arasında lamina rara interna. 3) Lamina densa ile endotel hücreleri arasında lamina rara eksternadır. Bazal membran yapısındaki diğer tabaka epitel hücreleridir. Bu visseral epitel hücreleri; filtrasyon yarıkları denen ve kapilleri örtmeleri sonucunda ortaya çıkan sitoplazmik ayaklı çıkıntıları (foot projesleri) oluştururlar. Glomerül kapillerinden geçen kanın plazması süzülerek ultrafiltratı oluşturur. İçerik olarak molekül ağırlığı 68000 daltonu aşan (albümin, globulin gibi proteinler dışında) hücre içermeyen ancak plazmadaki bütün bileşenleri içeren (üre, kreatinin elektrolitler, düşük molekül ağırlıklı proteinler (<68000 dalton, glukoz) bir yapıya sahiptir. Bu ultrafiltrat daha sonra tubuluslardan geçerek vücut ihtiyaçlarına göre şekillenir (2).

Normal sağlıklı çocuklarda da 24 saatlik idrarda bir miktar protein bulunabilir (maksimum 100 mg/gün). Bazı kaynaklarda bunun maksimum 150 mg/gün olduğu belirtilmiştir (2,19). Bu ortaya çıkan proteinin büyük kısmının plazma (%60 a yakın), % 40'a yakın kısmının ise doku kaynaklı ve glikoprotein yapıda olduğu görülmüştür.

Bu doku kaynaklı proteinlerin üriner sistem epiteli ve tubuluslardaki idrar ile karışması sonucu oluşturduğu mukoprotein yapıdaki özel proteine “Tomm Horsfall” proteini adı verilir. Total proteinin ise içerik olarak % 40 albümin, % 15 alfa 1 ve alfa 2 globulin içermektedir. Geriye kalan kısım ise hormon, enzim, immunoprotein ve peptidlerden oluşur (2). İlerleyici nefropatilere fizyopatolojik olarak bakmak gerekirse; böbrekler de proteinüri ilk önce, glomeruler filtrasyon hızında azalma ile kendini gösterir (52). Çünkü böbrekler meydana gelen nefron kaybını kompensatuar hipertrofi ile telafi etmeye çalışarak, meydana gelen hasara cevap verirler. Arteriolar direnç düşürülerek, böbreğin kanlanması arttırılmaya çalışılır. Afferent arteriolar tonus, efferente göre daha fazla düşer ve bunun sonucunda her bir nefron başına düşen filtrat miktarı artar. Ancak bu kompensatuar mekanizma ancak bir miktar koruyucu etkiye sahiptir (53,54).

Sonuç olarak nefron kaybı proteinüriye; proteinüri ise daha fazla nefron kaybına yol açarak bir kısır döngü oluşturur. Protein atılımının artması lenfomonositer hücrelerin interstisyel infiltrasyonuna yol açarak, renal skar oluşumu ve bu zeminde kronik böbrek yetmezliği gelişimini tetikleyebilir. Bu FSGS gibi tedaviye yanıtız hastaların kötü prognozlarını açıklayabilir. SDNS’da ise steroid tedavisi ile hızlı düzelme ve az relaps olması ilerleyici böbrek hasarına karşı koruyucu olabilmektedir (11).

2.1.3.Klinik ve labaratuvar özellikler

2.1.3.1.Protein metabolizması problemleri

İdrarda artan protein itrahi, NS’un temel bulgusudur ve hastaların izleminde çok önemlidir. Günlük protein atılımının 40 mg/m²/saat (24 saatlik idrarda) ya da 50 mg/kg’ın ya da küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamada güçlük nedeniyle, spot idrarda bakılan idrar proteininin, idrar kreatinine oranının 2 mg/mg üzerinde olması nefrotik proteinüri olarak tanımlanmıştır. MDNS ’da görülen proteinüri, selektif proteinüri olup büyük oranda albümin içerir. Selektif proteinüri, biyopsi diğer klinik göstergeçlerle birlikte vakanın MDNS olarak değerlendirilmesinin işaretlerinden biri olarak kabul edilmektedir (18,55).

Hipoalbüminemi, NS’un diğer bir majör bulgusudur. Kriter olarak 2,5 g/dl den düşük kan albümin düzeyi mevcuttur. Azalmış alfa-1 globülin, artmış alfa-2

globülin, β globülin ve fibrinojen seviyeleri saptanmaktadır. İdyopatik NS'da relaps sırasında serum IgG düzeyi düşük, IgA düzeyi düşük veya normal, IgM düzeyi ise yüksek veya normal bulunmuştur (56-58). MDNS'lu vakalarda serum kompleman düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte; relapslar esnasında C3-C4 düzeylerinin yükseldiğini ileri süren yayınlar mevcuttur (57).

Hipoalbümineminin primer nedeni idrarla aşırı protein kaybıdır. NS'lu hastalarda hepatik albümin sentezi azalmamış hatta artmıştır. Fakat fraksiyonel albümin katabolizmasında artış vardır. Artan albümin katabolizması, filtre olan büyük miktardaki albüminin tübüler reabsorbsiyonu ve aminoasitlere katabolize olmasından kaynaklanmaktadır. NS'lu hastalarda hipoalbümineminin şiddeti vakadan vakaya değişmekle beraber serum albümin düzeyi 0,5-2,5 g/dl arasında değişir (19,59,60).

2.1.3.2.Ödem

Vakaların büyük çoğunluğunun ilk bulgusu ödem olup özellikle klinik olarak asemptomatik olan NS'lu hastaların proteinüri döneminde ortaya çıkarlar. Özellikle geçirilen enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Ödem ilk olarak göz kapaklarından başlayarak aşağıya doğru yayılmaya başlar bacaklara kadar ilerler, pozisyonla değişir ve özellikle sırt üstü yatılan durumlarda artar. Mevcut ödem tablosu şiddetlenerek asit, plevral efüzyon ve daha da şiddetlenerek anazarka tarzında tüm vücut ödemine neden olabilir. NS'da ödemin masif proteinüri ve ona sekonder gelişen hipoalbüminemi sonucu onkotik basınçtaki düşmeye bağlı olduğu bilinmektedir (61).

NS'lu vakalarda hipovolemi mutlaka görülürken, yapılan bazı çalışmalarda bir kısım vakanın normovolemik ve bir kısım vakanınsa hipervolemik olduğu bulunmuştur. Bunun primer olarak sodyum retansiyonu ile ilgili patolojiden kaynaklandığı düşünülmüş ancak bu net olarak ortaya konamamıştır. Ödemle beraber idrar miktarı azalırken rengi koyulaşır. Mevcut ödem tablosu kliniğe kilo artışı olarak da yansıyabilir (62).

2.1.3.3.Hipertansiyon

Hipertansiyon; MDNS'lu olguların % 6-13'ünde saptanabilmektedir. Hipertansiyonun steroid tedavisine yanıtı engellememektedir. Diğer NS tiplerinde daha sık görülür ve persistan hipertansiyon MDNS'da görülmez ve varlığı MDNS'dan farklı histolojik tiplerin varlığını akla getirmekte ve ayrıca biyopsi endikasyonu olarak değerlendirilmektedir (61).

2.1.3.4.Lipid metabolizma problemleri

NS'lu hastalarda kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin düzeyi genellikle yüksek olmakla beraber serum kolesterol düzeyi her zaman yüksek seyrederken, serum trigliserid ve fosfolipid düzeyleri her vakada yüksek olmayabilmektedir. Lipoprotein metabolizmasında ise; HDL'nin normal veya düşük olmasına rağmen, LDL ve VLDL düzeyi yüksektir. Kolesterol, trigliserid, lipoproteinlerin hepatik sentezinde artma; lipoprotein lipaz aktivitesinde düşme sonucu lipoproteinlerin katabolizması azalırken, LDL reseptör aktivitesinde down regülasyon sonucunda hiperlipidemi ortaya çıkar. Lipoprotein ve kolesterol yapımındaki bu artışın hipoalbuminemiye sekonder olarak onkotik basınçtaki düşme sonucu aktive olduğu düşünülmektedir. Remisyondaki NS'lu hastalar da lipid profili genellikle düzelme eğilimindedir (63,64).

Trigliserid düzeyi yüksek olması nedeniyle, serum bulanıktır ve idrarda oval yağ cisimcikleri görülür. Serum kolesterol konsantrasyonu ve trigliserit düzeyleri ile serum albümin düzeyi arasında ters bir ilişki mevcuttur. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliserideminin ağırlığı hipoalbuminemi ve albüminürinin ciddiyeti ile ilişkilidir. NS'daki hiperlipidemiye etkileyen diğer faktörler; yaşı, diyet eşlik eden böbrek yetersizliği olup olmaması ve steroid kullanımınıdır (19).

Sonuç olarak nefrotik hiperlipideminin nedenleri hepatik lipoprotein sentezinde artışla birlikte lipoprotein katabolizmasında azalma olarak gösterilmektedir.

2.1.3.5.Enfeksiyon

NS'lu çocuklar, ciddi bakteriyel sepsise eğilimli olup, infeksiyonlara karşı immün cevapları yetersizdir. IgG ve IgA seviyelerinde düşüklük sentez bozukluğu ve katabolizma artışının etken olabileceği düşünülmektedir. Hücrel immünite

bozukluğunun ise eser element eksikliği ve prostosiklin anormaliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (29).

En sık enfeksiyöz ajanlar pnömokoklar, hemofilus influenza ve gram negatif organizmalardır. Enfeksiyonun en sık meydana geldiği yerler periton, akciğerler ve ciltaltı dokulardır (61,65,66).

2.1.3.6.Tromboemboli ve pıhtılaşma problemleri

NS'un en tehlikeli komplikasyonu olup en sık renal ven trombozu olarak karşımıza çıkar. Sıklığının %2 ile %60 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde antitrombin III seviyesindeki düşüklük nedeniyle pıhtılaşmaya eğilimin arttığı düşünülmektedir. Koagülasyon faktörlerinden Faktör V,VII, VIII, IX, XIII artarken, Faktör X, XII azalır (29).

2.1.3.7.Kalsiyum ve D vitamini metabolizması

Yapılan çalışmalarda 25-OH kolekalsiferolün idrar ile kaybının D vitamini düzeylerinde azalmaya yol açtığını ve aynı zamanda albümin kaybı ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunda azalma, parathormon cevabının bozulması, osteomalazi ve/ veya hiperparatiroidiye bağlı olarak kalsiyum düzeylerinin düşmesinin hipokalsemiye yol açtığı gösterilmiştir (29,66).

2.1.3.8.Diğer klinik veriler

- İştahsızlık: Mevcut olan bir enfeksiyona sekonder veya ödeme bağlı olabilir. Buna bağlı olarakda, tabloya proteinürininde eşlik etmesi sonucunda malnütrisyon ortaya çıkabilir.
- Solunum Sıkıntısı: Ödem, plevral efüzyon ve asit ve enfeksiyonlar sonucu oluşabilir.
- İshal: Tabloya eşlik eden enfeksiyonlara veya barsak duvarındaki ödeme sekonder olarak oluşabilir.
- Hepatomegali: Albümin sentezindeki artışa bağlıdır.
- Karın ağrısı: Relaps dönemlerinde olabileceği gibi, asit sonucu peritonit ve akut karın gibi sebeplerlede ortaya çıkabilecek olup ayırıcı tanı yapmak gerekir.

2.1.4.Nefrotik Sendrom'un Tedavisi

2.1.4.1.Destek Tedavisi

Destek tedavisinde önemli olan faktörler diyet, aktivite, diüretikler, enfeksiyonlardan korunma ve aşılama tedavisidir (19,20,67-70).

Diyet tuz kısıtlaması amacıyla, ödemin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yer tutar. Ancak bu kısıtlama hastanın iştahını kaçırarak seviyede olmamalı ve sıvı alımı hastanın isteğine bırakılmalıdır. Sıvı kısıtlaması ise orta-ağır hiponatremide (serum sodyum değeri 125 mEq/L'nin altında ise) önerilir. Protein alımında ise değişikliğe gerek yoktur. Yaşına uygun miktarlarda protein ve enerji alması gerekir ve tuzsuz diyet önerilir (özellikle steroid aldığı dönemlerde). Mutlak yatak istirahati gereksizdir. Normal aktivitelerine devam etmeleri önerilir (69,71,72).

Diüretikler sadece ağır ödem durumunda ve hipovolemi düzeltildikten sonra kullanılır. Anazarka tarzında ödemi olan hastalara furosemid (1-2 mg/kg dozunda) ve eğer gerekiyorsa (özellikle ağır ödemi olan, skrotum ve ya labiaları ödemli, plevral effüzyon veya solunum sıkıntısı, hipovolemi, hipotansiyon, oligüri, böbrek yetmezliği durumlarında) albümin(1 g/kg) infüzyonu önerilir. Bu tedavi hızlı etkili ancak kısa etki sürelidir. Diüretikler kullanımı esnasında; intravasküler volüm azalarak tromboemboli riski artabileceğinden dikkatli kullanmak gerekir (20,70).

Hipertansiyon steroid yan etkisi olarak hipertansiyon gelişebilir. Farmakolojik tedavi gereken durumlarda Atenolol (0,5-1,0 mg/kg/tek dozda) ve/veya Nifedipin (0,25-2,0 mg/kg/iki dozda) tercih edilebilir (71-73).

Hiperlipideminin tedavisinde lipid düzeyini düşüren ilaçlar önerilmemekte olup, diyetle düzenleme yapılmaktadır (73).

2.1.4.2. Temel tedavi

Steroid tedavisi NS'lu çocuklarda remisyon sağlamak için kullanılan ilk seçenektir. Sitotoksik ilaçlar ise steroide yanıtız vakalarda kullanılmaktadır. Son yıllarda sitotoksik ilaçlar ve steroidlerin kullanıma girmesiyle NS'lu çocukların klinik seyirinde büyük oranda iyileşme sağlanmıştır (19,67-69,74).

Spesifik tedavi olarak kortikosteroidler günümüzde NS tedavisinde ilk seçenek olmasına rağmen yazarlar arasında kesinleşmiş ortak bir tedavi rejimi yoktur. Çocuk Nefroloji Derneğinin konsensus raporuna göre; steroid doz hesabı için önce hastanın boyunun 50. persentile denk gelen yaşı bulunur; sonra bu yaşa uyan 50. persentile rastlayan ağırlık esas alınır ve ödemli ağırlık baz alınmaz. Steroide başlamadan önce akut enfeksiyonu var ise tedavi etmek gerekir ve hastanın tüberküloz açısından değerlendirilerek, purified protein derivative of tuberculin (PPD) testi yapılması önerilir. Steroid tedavisinin, sabah saat 8.00'den önce verilince

daha etkili olduğu ve mide üzerine olan etkilerinden dolayı mide koruyucu ilaçlarla birlikte kullanılması önerilir (72).

İLK ATAK (BAŞLANGIÇ) TEDAVİSİ

I. ŞEMA

- 4 hafta 2 mg / kg/ gün prednisolon (1 veya 2 dozda) (60 mg/ m²/gün) (Maksimum 60 mg /g)

-4 hafta 2 mg / kg/ gūnaşırı prednisolon tek dozda (Maksimum 60 mg)(60 mg/ m² /gün)

-2 hafta 1,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda (40 mg / m² / 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/ m² /gün)

4 hafta 1,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda (40 mg / m² / 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 / m² /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 / m² /gün)

İlk 2 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 (20,73,76).

Steroidlerin etkileri monosit ve lenfosit sayısında azalma, immünoglobulinlerin ve kompleman komponentlerinin konsantrasyonlarının azalması, hasarlanan bölgeye lökosit göçünde azalma ve membran stabilizasyonudur (19). Ancak NS'da steroidlerin hangi mekanizma üzerinden etki gösterdikleri net olarak bilinmemektedir. Steroid tedavisine cevabın alttaki glomeruler patolojiye bağılı olduğu düşünölmektedir. Altı haftalık tedavi sonrası MDNS'luların %95'i remisyona girmektedir ve ilk 1-2 haftada ise steroide cevap %75 oranındadır (19,67,68,77-79).

Proteinüri genellikle 14.günde negatifleşirken 4.haftanın sonunda henüz yanıt vermeyen hastalarda bazen tedavi 8.haftaya kadar uzatılabilir ve 8 haftanın sonuna kadar yanıt alınması beklenir. Eğer hala yanıt alınmamışsa uzun süre steroid tedavisine devam etmeye gerek yoktur. Steroide yanıtlı hastalarda, klinik ve biyokimyasal bulgular tamamen düzelir ve hastanın remisyona girdiğı kabul edilir. Steroide dirençli olgularda ise klinik olarak hiçbir düzelme saptanmaz. Bazı hastalarda ise proteinüri azalır ve biyokimyasal parametrelerde kısmi düzelme gözlenir. Gūnaşırı tek doz 4 hafta süren tedavinin amacı; steroidlerin etkisi devam ederken, steroidlerin yan etkilerini minimize etmektir. Daha sonra da steroid dozu yavaş yavaş azaltılıp, kesilir. MDNS'lu olguların %30'unda hastalık tekrarlamazken, geriye kalan grupta ise tekrarlamaya görölebilir (80,81).

MDNS'lu hastaların büyük kısmını sık tekrarlayan (en az 4 kez / yıl) hasta grupları oluşturur. İlk 3 yılda tekrarlamayan vakaların daha sonra tekrarlamaya ihtimalleri belirgin olarak azalmaktadır. Altı yaştan önce ilk atağını yapan ve hastalığın ilk 6 ayında 3 kez tekrarlayan vakaların sık tekrarlayan hastalar olarak seyretme ihtimalleri yüksektir (80-82).

Sık tekrarlayan ve steroide bağımlı olan olgularda, steroid ile remisyona sağlandıktan sonra alterne tedavi daha uzun süreli yapılmalı ve tedavi dozu remisyonda tutacak en düşük doz olmalıdır (73). Altı ay ile 2 yıl gibi süreler önerilmektedir. Bu hastalarda steroid yan etkileri fazla ise 8-12 hafta süre ile siklofosfamid (3-7mg/kg) veya klorambusil (0,1-0,4mg/kg) gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılabilir. Bu tedaviye ek olarak 15-20 mg prednizolon verilmesi, bu tedavi süresinin sonunda ise heriki ilacın kesilmesiyle hastalığın daha uzun süre bir remisyonda kalması sağlanabilir (76,83-85).

Steroid tedavisine yanıt

1-Remisyon: İdrar ile protein atılımının üç gün üst üste bakılan idrarda 4 mg/ m²/saat (24 saatlik idrarda) veya stik ile negatif / eser olması olarak tanımlanır.

2-Steroide yanıt: Standart doz steroid tedavisi ile remisyona sağlanmış olmasıdır.

3-Relaps: Daha önce remisyona girmiş olan hastanın idrarla protein atılımının en az üç gün üst üste 4mg/m²/saatin (24 saatlik idrarda) üzerinde olması veya stik ile (++) veya daha yüksek değer olmasıdır.

4-Steroide direnç: Dört hafta süreli 2 mg/kg/gün prednisolon tedavisine rağmen hastanın remisyona girmemesidir.

5-Steroide bağımlılık: Steroid tedavi alırken veya steroid tedavi bitikten sonraki iki hafta içinde ortaya çıkan iki relaps varlığı durumudur.

6-Sık relaps: Remisyonu takip eden 6 ay içerisinde 2 veya daha fazla; 12 aylık dönemde 4 veya daha fazla relaps görülmesidir.

Pulse metilprednizolon; steroide yanıt vermeyen bazı vakalarda (FSGS gibi) yararlı olduğu gösterilmiştir. Doz IV 20-30 mg/kg olup, bu doz 3-6 kez ya da bazı protokollerde daha uzun süreli verilmesi önerilmektedir (19,67,68).

Sitotoksik ilaç tedavisi NS'da uzun süreli steroid tedavilerine bağlı olarak yan etkilerin çokluğu, sık tekrarlayan vakalarda ve steroide cevapsız olan vakalarda remisyona sağlanması amacıyla sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır (86).

Siklofosfamid; immunosüpresif ve sitotoksik bir ilaç olup, etkisini DNA üzerinden hücrenin mitotik aktivitesini engelleyerek gösteren alkilleyici bir ajandır. Çoğunlukla B hücreleri üzerine etkilemekle birlikte hem hücresel hem de humoral immunitiyi hedef alır. Böbrek yetmezliğinde itrahi geciktiğinden toksik etkileri artabilir (19). 2-2,5 mg/kg/gün dozuyla başlanarak; 8-12 hafta süre ile toplam doz

168 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde kullanılır. Remisyon süresi tedavinin süre ve dozu ile ilişkili olup 12 haftalık tedavinin 8 haftalık tedaviden daha etkin olduğu bilinmektedir (87).

Ayda bir 500 mg/m²/doz I.V. pulse tedavisi son yıllarda özellikle yan etkilerinin daha az görülmesi ve oral tedavi ile aynı derecede etkinliğe sahip olması nedeni ile oral tedavinin yerini almaya başlamıştır. İlk altı ayda yanıt yoksa tedavinin kesilmesi, yanıt varsa 2 ayda veya 3 ayda bir aynı doz ile 12–24 ay kadar tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (24,88). Siklofosfamid'in gonadal toksisitesi son derece önemli olup, hemorajik sistit daha sık görülen bir komplikasyonudur.

Siklosporin A; T-hücrelerini baskılama özelliğine sahip bir immunsupresif ilaç olup; nefro-hepatotoksisite, gingival hiperplazi, tremor ve nadiren konvülsiyon gibi nörolojik bulgular, infeksiyon sıklığında artış, hiperürisemi ve gut yan etkilerinden bazılarıdır (89).

Klorambusil; etki mekanizması siklofosfamide benzeyen bir alkilleyicidir. Sıklıkla gecici lökopeni yapar ve bulantı, kusma, alopesi diğer yan etkileridir (90).

Azatiopürin; dokularda 6-merkaptopürine dönüşür. IV ve oral kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi, kemik iliği supresyonu sonucu gelişen lökopeni olup; makrositoz, hepatit ve infeksiyona artmış eğilim gibi yan etkileri mevcuttur (19).

Levamisol aslında antihelmintik bir ilaç olmasına rağmen, T süpresör hücreleri baskılayarak immün stimulan etki göstermesi nedeniyle, SYNS ve SDNS tedavisinde kullanılmıştır. Bu etkinliği ile beraber yan etkilerinin az oluşu ve uygun fiyatı günümüze kadar bu endikasyonlarda kullanılmasını sağlamıştır. Düşük doz prednisolon ile beraber kullanımı tekrarlama oranını %40 azaltmaktadır. Günaşırı 2,5 mg/kg olarak 6-18 ay süreyle uygulanabilir. Levamisolün en önemli yan etkisi kemik iliği supresyonuna bağlı nötropenidir (19,91).

Takrolimus CD4 hücreleri üzerinden etkili makrolid grubu bir antibiyotiktir. Diğer tedavilere cevapsız NS'da alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır (92).

Mikofenolat Mofetil; etki mekanizması inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek de novo pürin sentezini engellemektir. Böylece özellikle T ve B lenfosit proliferasyonu inhibe olur. Günümüzde, alkilleyici ajanları kullanmış ancak yarar görmemiş, SYNS ve SDNS hastalarda kullanımı sözkonusudur. Etkinliğini bildiren çok fazla çalışma olmasa da; 6 ay ve 12 aylık kullanım ile

sırasıyla %50 ve %75 remisyon oranları bildirilmiştir ve 2x450-600 mg/m²/doz olarak kullanılır. Düşük doz steroid ile kombine kullanımı tavsiye edilmektedir (93,94).

2.1.4.4.Nefrotik sendrom'lu çocuklarda aşılama

1. NS'lu çocuklara normal aşı seması uygulanmalıdır.
2. Bir haftadan uzun süre günlük steroid alan çocuklara tedavi kesiminden 3 ay sonrasına kadar canlı aşı yapılmamalıdır.

*Canlı aşılardan oral polio yerine inaktive polio aşısı verilir.

*Ölü aşılar remisyonda iken verilir.

3. Yüksek dozda (60 mg/m²) steroid tedavisi alan hastalara ve bu hastalarla birlikte yaşayanlara ağızdan canlı polio aşısı yapılmaz. Düşük doz (<20 mg/g) ve gūnaşırı steroid alırken verilebilir.

4. Alkilleyici ajan alan hastalara canlı aşı yapılmaz.

5. Pnömonok ve suçüçeği aşıları rutin dıőı aşılar olarak önerilir (62,72,95).

2.1.5.Nefrotik sendrom Komplikasyonları

NS'da mortalite sıklıkla tekrarlayan ataklar esnasındaki enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır (62).

2.1.5.1.Enfeksiyonlara eğilim

NS'lu çocuklar, ciddi bakteriyel sepsise eğilimlidirler ve enfeksiyonlara karşı immün yanıtlarının bozuk olduğu bilinmektedir. Hücresel ve hümoreal immünite etkilenmiştir. NS'lu hastalarda en sık rastlanan patojen ajanlar; pnömonoklar, hemofilus influenza ve gram negatif organizmalar olup enfeksiyonun en sık görüldüğü yerler periton ve akciğerlerdir (62,96).

2.1.5.2.Hiperkoagülabilitte ve tromboembolizm

NS'un en ciddi komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. En sık renal ven trombozu görülür. En önemli etken olarak antitrombin III seviyesindeki düşüklük nedeniyle pıhtılaşmaya eğilimin artması olarak düşünölmektedir (62).

2.1.5.3.Kalsiyum ve D vitamini metabolizması

Kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun azalması, parathormona kalsiyum cevabının bozulması, osteomalazi ve / veya hiperparatiroidizm, sonucunda hipokalsemi görölebilir (60).

2.1.5.4.Akut veya kronik böbrek yetersizliği

Akut böbrek yetmezliği diüretik tedavisine sekonder olarak; intertisyel nefrit, renal ven trombozu ve akut tübüler nekroz sonucu görülebilir. Steroide dirençli olgularda % 50 oranında son dönem böbrek yetmezliği gelişir (60).

2.1.5.5.Kardiyovasküler hastalıklar

NS'lu hastalarda hiperlipidemi, steroid tedavisi, oksidan stres, hipertansiyon, hiperkoagulabilite gibi nedenlerle kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (68).

2.2. Trombositler ve Nötrofil/lenfosit oranı

2.2.1.Trombositler

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval ve/veya yuvarlak, diskoid şekilli, 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde trombositler; hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin ploidiler şeklinde bölünmeleri sonucunda yapılırlar. Trombositler; hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli görevleri vardır. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (6). İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ancak pıhtılaşmadaki rolleri 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından tespit edilmiştir. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmalarına rağmen, aktif hücreler oldukları ve megakaryositler tarafından üretildikleri ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından gösterilmiştir (97).

Trombositlerin periferik kanda normal konsantrasyonları 150-450x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gün olup; yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından yıkılırlar. Trombositlerin protein sentez kapasiteleri düşüktür. Bu küçük hücreler nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterirler (8).

Trombositler membran fosfolipidleri, prostaglandin (PG) ve tromboksanA₂ (TxA₂) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tübüler sistem ve mikrotübüllerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α-granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β- tromboglobulin, 17 fibrinojen ve plazminojen

aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (7).

Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir. Damar duvarına trombositlerin yapışması, prostoglandin I₂ (PGI₂) gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (7). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde birçok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (Tromboksan A₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve trombosit aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (8,9).

2.2.1.1. Ortalama trombosit hacmi tanımı

Ortalama Trombosit Hacmi (OTH); tam kan sayım cihazlarınca ekstra maliyet oluşturmadan otomatik olarak ölçülen ve dolaşımdaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösteren bir parametredir. Trombosit hacmi; trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir (11).

Trombosit volümü, ölçüm sırasında kullanılan tekniğe ve antikoagülana göre değişir ve normal trombosit volümü 7,5-11,5 fL (femtolitre) arasındadır. OTH periferde trombosit yıkımı arttığı zamanlarda, kemik iliğinde kompanseuar olarak trombosit yapımında artmasına bağlı olarak yükselir. Trombositlerin sayısı

azaldığında ise kemik iliğindeki megakaryositler trombopoietin vasıtasıyla uyarılır ve aktive olurken, kemik iliğinde trombosit yapımı hızlanır ve yeni yapılan genç trombositlerin OTH'si daha fazladır (98).

Bu büyük trombositler daha fazla granül içerirler ve tromboksanA2, ADP gibi vazoaktif ve protrombotik maddeleri daha fazla sentezlerler. Hacim olarak daha büyük olan trombositlerin daha aktif oldukları düşünüldüğü için, vasküler yatakta trombüs oluşumunu kolaylaştırdıkları yönünde bazı görüşler mevcuttur (99,100). OTH yıkım fazlalığı, yapım azlığı/hipersplenizm ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayırımı sağlar (11,12).

Hereditör trombositopenilerden Wiskott-Aldrich sendromu'nda OTH azalırken, Bernard-Soulier sendromu'nda artmış bulunur. Kazanılmış trombositopenilerin ayırıcı tanısında OTH kullanılabilir. Örnek verecek olursak; immün trombositopenik purpura ve dissemine intravasküler koagülasyonda periferde trombosit yıkımı artmıştır. Megakaryosit fonksiyonları normaldir ve kemik iliğinde trombopoietin stümulasyonu ile trombosit yapımı artmıştır. Bu hastalıklarda ve May-Hegglin anomalisi, preeklampsi gibi hastalıklarda OTH de artmış bulunur. Öte yandan trombosit üretiminde sorun olan edinilmiş trombositopeni nedenlerinden akut lösemi, kemik iliği aplazisi, kemoterapi ve radyoterapi durumunda OTH azalmış bulunur. Malign hastalıkların kemik iliğini tuttuğu hastalıklarda ya da hiposellüler kemik iliğinde OTH normaldir (13-15).

Kronik myeloid lösemi ve heterozigot talasemide trombositopeni olmaksızın OTH'de artma görülür. Kronik lenfoid lösemide OTH normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve heterojenite mevcuttur (101). OTH trombositopenilerin iyileşme döneminde trombosit sayısının artışının erken bir göstergesi olarak da kullanılabilir (15).

OTH'nin azaldığı bazı hastalıklara örnek olarak sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ile Wiskott-Aldrich sendromu, TAR (trombocytopenia absent radius) sendromu, hipersplenizm tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşük) gösterilebilir (13,102-104). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstruel siklusa etkilenmez (13,98,101,105,107).

Ortalama trombosit hacminin ölçümü; tam kan sayımı yapılırken kullanılan cihaza, cihazın kullandığı metoda, antikoagulan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak trombositlerin şekli ve yapısı değişebilir (98,108). Sodyum sitratla toplanan kanda "diskoid", Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile toplanan kanda trombositler "izovolumetrik sferik" şekil alırlar. Normal OTH 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 OTH'de değişiklik olmamaktadır (109,110).

OTH ölçümü impedans veya optik metodlarla yapılabilir ve İmpedans metoduna göre OTH: 8.0-13.0 fl iken optik sisteme göre OTH: 7.4-11.2 fl olarak belirlenmiştir (101). EDTA kullanıldığında trombositlerin zamanla şişmesine neden olabilir ve impedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH ilk 2 saatte maksimum olmak üzere, tedrici olarak 24 saat boyunca artar (108,111).

Yapılan değerlendirmeler ölçüm için en uygun antikoagulan madde olarak 0,12mol/L trisodyum sitrat 4:1 (kan/sitrat) karışımını işaret etmiş ancak düşük konsantrasyonda da 9:1 (kan/sitrat) kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (105). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında ise, zamanla OTH hacmi değişmez (98).

2.2.1.2.Ortalama trombosit hacmi ve bazı hastalıklar

Sigara içimi ile OTH arasındaki yapılan bir çalışmada; Kario ve arkadaşları sigara kullanan ve aterosklerotik lezyonlara sahip bireylerde trombosit sayısı ve OTH'nin sigara icmeyen ve ateroskleroza olmayanlar bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermişler ve OTH'nin artmış olmasının ateroskleroz gelişimini hızlandırdığını savunmuşlardır. Aynı çalışmada aterosklerotik gruptaki bireylerde, sigaranın bırakılmasından 1-3 ay sonra OTH'de %10 azalma görülmüştür (106).

Egzersiz OTH üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; kısa süreli egzersizde trombosit sayısının geçici olarak yükseldiği ancak OTH'nin değişmediği ancak uzun süreli egzersizde OTH'nin düştüğü belirlenmiştir (101).

Gebelikte OTH'nin sabit olduğu, buna karşın OTH'deki artışın gebeliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklamsi riskini saptamada kullanılabileceği tespit edilmiş olup 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fl'den büyük olması preeklamsi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (11,98,101).

Obezite kronik metabolik bir patoloji olup; obez hastalar ateroskleroz, kardiyovaskuler hastalıklar ve artmış morbitide ve mortalite ile yakın ilişkilidir (10,112-114).

Çoban ve ark. Vucut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olan obez hastalarda, obez olmayanlara göre OTH'nin belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuşlar, bunun obez hastalarda kardiyovaskuler riskin artmış olması ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır ve obez kişilerde kilo kaybının OTH'de belirgin azalmaya yol açtığını ve kardiyovaskuler hastalık riskini azalttığını ifade etmişlerdir (115,116).

Giles ve Inglis normal gebelik geçiren kadınlarla, gestasyonel hipertansiyonlu vakaları karşılaştırdığında; normal gebe kadınlarla, gestasyonel hipertansiyonlu kadınların belirgin olarak daha yüksek OTH'ye sahip olduklarını göstermişlerdir (109).

Nadar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansif hastaların normotansiflere göre daha yüksek OTH'ye sahip olduklarını ve end organ hasarı olanların olmayanlara göre OTH'nin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (114).

Coban ve arkadaşları da benzer şekilde esansiyel hipertansiyona sahip olan grupun OTH'sinin normotansif kontrollerine göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlar ve aynı zamanda OTH'nin esansiyel hipertansiyonlu grupta, beyaz önlük tansiyonuna sahip olan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (115).

Diyabet açısından bakılırsa; vücutta glukoz kullanım dengesinin bozulması; prediyabetik bir durum olup bu durum mikrovasküler komplikasyonlar açısından belirleyici olabileceği ve bazı çalışmalarda tip 2 Diyabetes Mellitus'lu hastaların OTH değerlerinin yüksek ölçüldüğü bulunmuştur. Çoban ve arkadaşları, bozulmuş glukoz kullanımı olan hastalar ve diyabetes mellitus'lu hastalar ile normoglisemik sağlıklı bireylerde OTH değerlerini karşılaştırmışlar ve trombosit kitlesi ile OTH'nin diyabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda, normoglisemik sağlıklı bireylere olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca OTH ve trombosit kitlesinin diyabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda, glukoz kullanımı ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (117,118).

Demirtunç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalarda glisemik kontroldeki düzelme ile OTH'de azalma olduğu gösterilmiş ve

Betteridge ve Tschoepe tarafından yapılan çalışmalarda HbA1c ile ortalama trombosit hacmi arasında ilişki olmadığı raporlanmıştır (119).

Tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastalar da aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sıklıkla görülmesiyle birlikte; bu hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Bu hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür ve bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiş ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Bu hastaların kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerinin agregasyonunun azaldığı görülmüştür (120-121).

Yapılan araştırmalar akut miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümlerinin daha çok sabah saatlerinde olduğunu ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiş olup akut koroner olaylarda trombosit hiperreaktivitesi ve lokal trombosit aktivasyonunun nedensel rol oynadığı savunulmaktadır (122). Akut koroner sendrom'lu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak, trombosit sayısında ve OTH değerlerinde artış gözlenmekte olup aynı zamanda artmış OTH, akut miyokard enfarktüsü, tekrarlayan miyokard enfarktüsü açısından ve koroner arter hastalıkları açısından da bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir(123-125).

Koroner arter hastalığı olan vakalarda; Endler ve arkadaşları OTH'nin >11,6 olmasının, Khandekar ve arkadaşları ise OTH'nin 9,6 fl'nin üzerinde olmasının, miyokard enfarktüsü açısından risk göstergesi olduğunu göstermişlerdir. Anstabil anjinada ise trombosit sayısı azalmışken; OTH'nin artmış olmasının trombosit yıkım hızının, yapım hızından yüksek olduğunun göstergesi olduğunu, bu durumun trombüs oluşumu sırasında büyük trombositlerin tüketimi ve koroner arter tıkanmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Smyth ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada artmış OTH değerlerinin başarılı koroner anjioplasti girişimlerinden sonra restenoz gelişimi açısından risk faktörü olabileceğini göstermişlerdir (125-128).

Ateroskleroz sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak ilerleme göstermekte ve erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Aynı zamanda kanama zamanı da yaşla birlikte azalmaktadır. Dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durumun iskemik kalp hastalığı ve

komplasyonlarının ana nedenlerinden biri olduğu düşünölmekte, trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kullanılan ilaçların trombositler üzerindeki etkileri nedeniyle bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bazı kardiovasküler hastalıklarda (akut miyokard infarktüsü, kararsız anjina pektoris iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir (7,123-126,129-135).

Yapılan çalışmalarda OTH'nin miyokardiyal enfarktüste kötü prognozu, koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişimini ve preeklemsi riskini gösterdiği bulunmuştur (99).

Trombosit aktivasyon ve kümelenmesinin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde temel rolü oynadığı tespit edilmiştir (136,137).

Özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit ile OTH ilişkisi çalışılmış ve inflamatuvar hastalıkların kemik iliği üzerine olan etkisinin anemi ve trombositoz olduğu görölmüştür. Aktif ülseratif kolitli hastalarda OTH çalışılmış ve remisyondaki hastalara ve kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmada aktivasyon esnasında trombositoz göröldüğü ve OTH'nin küçük olarak bulunduğu, hastalığın baskılanması ile OTH'nin arttığı gösterilmiştir (138-140). Yapılan bazı çalışmalarda Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığında ateroskleroz riskinin arttığı bildirilmiştir. Makay ve arkadaşlarınca, FMF hastalığı olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, atak sırasında ve remisyonda trombosit sayısı ve OTH bakılmış, çalışmanın sonucunda atak sırasında FMF'li hastaların trombosit sayısı sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek ve bakılan OTH ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada ataksız periyottaki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (141,142).

Yapılan bazı çalışmalarda inflamatuvar barsak hastalığının patogenezinde trombositlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Trombosit sayısındaki artışın, hastalığın aktivitesi, sistemik tromboembolizme eğilimin artması ve Chron hastalığında görölen intestinal mikroinfarktler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığında, trombositler tarafından salınan inflamatuvar mediatörler aracılığıyla inflamasyon cevabı arttırılır. Kapsoritakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir

çalışmada, inflamatuvar barsak hastalıklarının (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) aktivasyonunun değerlendirilmesinde OTH'nin faydalı bir markır olup olmadığına bakılmıştır ve aktivasyon sırasında OTH anlamlı derecede düşük bulunmuş, aynı zamanda aktivasyon markırları ve trombosit aktivasyon ürünleri (BTG ve PF4) ile OTH'nin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, OTH'nin inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırı olduğu ileri sürülmüştür (143).

İnsanlarda bulunan trombositler, histaminin sentez ve salınımında etkilidirler ve ayrıca IgE bağımlı mekanizmalar aracılığı ile bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını uyarak bronkokonstruksiyona neden olurlar. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, bir çok akciğer hastalığında (astım dahil) trombosit aktivasyonu gösterilmiştir (144-146).

Allerjik inflamasyon mediatörleri (histamin v.b), trombosit aktivasyonunun başlamasında ve düzenlenmesinde rol oynar (147).

Respiratuvar distres sendromu'nun (RDS) temel nedeni surfaktan eksikliğidir fakat ağır RDS'li preterm infantların alveoler boşluklarında ve mikrosirkülasyonlarında fibrin depositleri bulunur ve bu durum koagülasyon sisteminin aktivasyonu veya yetersiz fibrinolizis ile açıklanabilir. Bundan dolayı RDS'li infantların trombosit sayıları, normal infantlardan daha düşüktür. Canpolat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; RDS'li prematüre infantlarda OTH değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve RDS'li bebeklerin trombosit sayıları ile ortalama trombosit hacimleri arasında çok anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda OTH'nin yüksek olması ise, oluşan pulmoner hasara bağlı olarak trombosit tüketiminde artış ve genç trombositlerin üretimi ile açıklanmıştır (148).

Geçici iskemik atak öyküsü olan yüksek riskli hastalarda, OTH'nin inme riski açısından bağımsız bir prognostik faktör olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (10). Nörolojik hastalıklar özellikle yaşlılarda ensik hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar şeklinde kendini göstermektedir. Diğer nörolojik problemlerin sebepleri arasında; boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmeler gösterilebilir. İnmeden sonraki 1 ayda dahi, trombosit sayısında azalma ve OTH'de artış bulunabilir. Bu durum,

infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlı olarak açıklanmıştır ve OTH'de her 1 fL artışın, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olabileceği bildirilmektedir (10,101,121).

Sepsis; erken safhasında koagölasyon ve trombosit aktivasyonu ve/veya hiperagregasyonunun görüldüğü non-spesifik bir inflamatuvar savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın multipl organ yetmezliğinde major rol oynadığı ileri sürülmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda sepsisin şiddeti ile trombositopeni arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir fakat bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (149,150). Sepsis de OTH'nin artışının sebebi olarak, trombosit yıkımındaki artışa cevabi olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış olarak açıklanabilir. Sepsisin başlangıç evresinde saptanan OTH değerindeki belirgin artışın sebebi, yalnızca büyük trombositlerin artması değildir. OTH'deki ani başlangıçlı yükselmelerin, daha ziyade dolaşan trombositler üzerinde etkili olan diğer faktörlerle ilişkili olabileceği düşünölmekte ve Van der Lelie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, sepsisli vakalarda OTH'yi trombosit sayısından bağımsız olarak, lokalize enfeksiyonlu vakalara göre daha yüksek olarak saptamış ve OTH'deki bu artışın, gerek gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun, gerekse antibiyotik tedavisine cevapsız bir enfeksiyonun habercisi olabileceği savunulmuştur. Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bir çalışma da, septik şoklu vakalarda OTH'de artış olduğu bildirilmiştir (151,152).

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) özellikle çocuklarda prognostik öneme sahip olup morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden birisi olarak gösterilmektedir. KBY olan çoğu hastada trombositlerde azalmış yapışkanlık, kümelenme ve salınma reaksiyonları gibi bazı trombosit fonksiyon bozuklukları gözlenmektedir. Bunlara bağlı olarakta KBY'li hastalarda kanama problemleri oluşmaktadır (153,154).

Aynı zaman da üremik plazmadan izole edilen trombositlerde gösterilen fonksiyon bozuklukları ile üremide intrinsek trombosit defektlerinin olabileceği de gösterilmiştir. Bu üremik trombositlerde siklooksijenaz defekti, ATPase aktivitesi ile ADP ve serotonin içeriğinin düşmesi gibi pek çok yapısal ve biyokimyasal anormallikler bulunmakta ve bunlar küçük trombositler için tipik kabul edilmektedir.

Bu küçük trombositler KBY'de görülen kanama diatezine katkıda bulunur (155). Son dönem böbrek yetmezliğine girmiş hemodiyaliz tedavisi alan hastaların hemodializ altında kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı olarak gelişen, kronik trombosit aktivasyonu nedeniyle trombosit yıkım ve yapımı artmıştır. Bunun sonucu olarakta dolaşımda genç trombositler ve aynı zamanda OTH'de artma izlenir (156-158).

Yapılan bazı başka çalışmalarda ise üremik hemodiyaliz hastalarının daha düşük OTH'ye sahip oldukları gösterilmiş olup, bu tip trombosit anormalliklerinin, diyaliz membranı tarafından trombositlerin kısmi aktivasyonu veya daha büyük (daha aktif) trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımda daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (155,159). Bir grup araştırmacı ise kanın diyaliz membranının yabancı yüzeyi ile temasından kaynaklanan bu değişiklikleri bertaraf etmek amacıyla, konservatif olarak izlenen üremik hastaları incelemişler ve bu izlenen hastalarda sağlıklı kontrollere göre OTH'nin ve trombosit sayısının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (159).

NS birçok komplikasyon ile birlikte olup, bunlardan en ciddi olanı ise tromboembolik olaylardır. Mekanizması tam açıklanamamış olmakla beraber; ciddi proteinüri, hipotalbüminemi, hiperlipidemi, hipovolemiye sekonder hiperviskozite ile tromboza direkt yatkınlık oluşturan pıhtılaşma faktörlerinin (2-5-7-10-13) düzeyinde artma, antikoagülanların idrarla kaybı (antitombin 3), trombositoz ve trombosit agregasyonunda artış, enfeksiyon gibi tablolardır. Özellikle NS'un kendisinin hiperkoagulabiliteye yatkınlık oluşturabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Hiperkoagulabilite de trombositler önemli bir yere sahiptir ve trombositlerin aktive olmaları sonucunda hacim ve agregasyonda değişikliğe yol açacak aktif maddelerin salınımına neden olurlar. Trombosit sayısındaki artış genellikle hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup remisyonunda düzelmektedir. Trombositlerin alfa granüllerinden salınan bu maddeler PDGF'de içermektedir. Yapılan çalışmalar da bazı patolojiler de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek plazma PDGF düzeyleri tespit edilmiştir. PDGF inflamatuvar hastalıklarda ve mezengial proliferatif glomerülonefrit, immün ve alerjik vaskülitlerde önemli rol oynamaktadır ve glomerülonefritli hastalarda PDGF mezengial hücrelerin artmış proliferasyonuna yol açar.

Wasilewska ve arkadaşları NS'lu çocuklarda, aktif hastalık sırasında ve tedavi sonrasında trombosit belirteçlerini karşılaştırmışlar ve aktif dönemde bakılan OTH değerini, 15 günlük tedaviden sonraki bakılan değere göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise OTH değerinin remisyonda dahi normal düzeye ulaşmadığını görülmüştür (160). Yazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, NS'lu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde OTH değerindeki değişiklikler karşılaştırılarak ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma da NS'lu çocuklarda, ortalama trombosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, OTH değerleri düşük bulunmuştur (161).

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranol'un OTH'yi arttırdığı ve diğer antihipertansiflerden anjiotensin converting enzim inhibitorlerinin (perindopril, quinapril, lisinopril, enalapril) OTH üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Yapılan bazı diğer çalışmalarda ise anjiotensin converting enzim inhibitorlerinin ve anjiotensin reseptör blokörlerinin doza bağlı olarak, trombosit aktivasyonunu ve endotel hasarını, dolayısıyla OTH'yi azalttıkları bildirilmiştir (10,162). Losartan'ın thromboxane A2'ye (TXA2) bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunu inhibe ettiği; Lovastatin'in uzun süreli kullanımı sonucu tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (163-165).

Ailevi hiperkolesterolemide LDL aferezi OTH'yi azaltmaktadır. Düşük tuz alımının OTH'yi bir haftada düşürdüğü bulunmuştur. Akut miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olayların tekrarını önleyen, trombosit kümelenmesini azaltan ve üzerine çok sayıda çalışma yapılan balık yağının ise OTH üzerine etkisi olmadığı bildirilmektedir (10,124).

2.2.2.Nötrofiller ve Lenfositler

Nötrofiller eritrositlere göre nispeten daha büyük ve sıkı hücrelerdir. İnflamasyon da çok önemli bir role sahip olan nötrofillerin; inflamasyon olmadığı zaman damar duvarı ile etkileştiği çok nadir görülmektedir. İnflamatuvar bir uyarı geldiği zaman L-selektin, P-selektin ve E-selektin olarak anılan aracılar vasıtasıyla ki bunlar ayrı adezyon molekülleri olup, lökositlerin yuvarlanmasını, postkapiller

venüllere tutunmasını ve dokuya invazyonunu uyarırlar aktif rol üstlenirler. Nötrofillerin sıkı adezyonu için B2 integrinler (CD18) ve bağlanmaları için de ICAM-1' in aktivasyonu gerekir. Transendotelial göç, spesifik toksik ürünlerin salınımı aracılığıyla, parankim hücrelerinde direkt hasara yol açar. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, büyük enfarkt alanı ve değişken koroner perfüzyonun olduğu alanlarda yoğun bir nötrofil göçü gerçekleşir (166,167,168).

Vücudumuzun sahip olduğu en kuvvetli koruyucu mekanizma inflamasyondur. İnflamasyon; immün sistemimizin hızlı bir şekilde tehlikeleri tanıyarak, hasar bölgelerine hücre toplamasına, yabancı maddeleri yok etmesine ve yaraları iyileştirmesine aracılık eden kalıtsal bir yanıttır. Nötrofiller kısa süreli yaşayan (yaşam süreleri saatlerle ifade edilir) hücrelerdir. Antijenle karşılaşmaları ile ilgili hafıza oluşturmazlar ve özellikleri tüm bireylerde benzer olmak üzere özellikleri ve fonksiyonları kalıtsal olarak aktarırlar. Lenfositler ise dekatlar boyunca yaşayabilen hücrelerdir. Lenfositler immün yanıtta repertuarı nötrofillerin aksine kişiye özgü olarak oluşmuştur (17).

Lenfositler immün cevapla beraber uyarıldıkları zaman; klonal ayrışmayla birlikte ayrı ayrı efektör hücrelere farklılaşırlar ve antijen ile ilgili hafıza oluşturma yeteneğindediler. Genetik, yaş, cinsiyet, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler gibi etkenlerle kişisel lenfosit havuzu şekillenmektedir (17,169,170). Yapılan bazı çalışmalarda lenfopeni ilişkili immunsupresif hastalıklarda, kardiyovasküler hastalıkların insidansında artış gözlemlenmiştir. AIDS, posttransplant immunsupresyon veya atom bombasına maruziyet sonrası gibi durumlarda, bu kişiler de CD4 hücre düzeylerinde anlamlı azalma ve aterosklerotik süreçte hızlanma görülmektedir (169). Vücutta sistemik inflamasyonun indikatörleri; toplam beyaz kan hücresi (BKS), nötrofiller ile onların alt tipleri ve nötrofil/lenfosit oranları (NLO) arasındaki denge tarafından sağlanır (16).

Son zamanlarda bazı çalışmalar; hiperinflamasyonun sepsis gibi stres durumlarında vücudun birincil cevabı olduğu teorisine karşı çıkararak, çoklu organ yetersizliğine immün sistemdeki deregülasyonun sebep olduğu düşüncesini ortaya atmıştır. Bu bağlam da düşününce, ciddi lenfopeni sepsisin başlangıç aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Bu masif lenfosit apoptozisinin kalıtsal olarak aktarılan ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımına karşı koruyucu bir mekanizma olmasının altta

yatan temel mekanizması gibi görünmektedir. Yine hastaların prognozlarının lenfosit sayısının normale yükselmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (170).

2.2.2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), özellikle sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan; kısmen reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden progresif bir hastalık olup hastalığın seyri sırasında gözlenen ataklar; morbidite ve mortalite önemli bir nedenidir. Aynı zamanda bu ataklar KOA'lı vakaların yaşam kalitesini etkilemekte, hastaneye yatışların ve ölümlerin en sık sebebinin oluşturmaktadır (171,172).

Atakları tetikleyen birçok faktör tanımlanmış olmakla beraber, alevlenmelerden %50-70 gibi oldukça büyük bir oranda trakeobronşiyal ağacın infeksiyonları sorumlu tutulmaktadır (173).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, hava yolu inflamasyonundaki artışın, atak sıklığı üzerinde önemli rolü bulunduğunu düşündürmektedir (174). Göçmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada FEV1/FVC değeri ile nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, infeksiyonun kanda değerlendirilebilen CRP, lökosit, nötrofil, sedimentasyon değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı gibi parametrelerinin KOA akut atakta atağın ağırlığını gösterdiği görülmüştür. Bu belirteçlerin düzeylerinin de solunum fonksiyon parametreleri ile korelasyon gösterdiği; atağın ve tedaviye yanıtın takibinde ve mortalitenin belirlenmesinde basit fakat oldukça güvenilir ve kullanışlı olabileceğini söylemişlerdir (175).

2.2.2.2.Myokardial patolojiler

Vücutta sistemik inflamasyonun indikatörleri; toplam beyaz kan hücresi (BKS), nötrofiller ile onların alt tipleri ve nötrofil/lenfosit oranları (NLO) arasındaki denge tarafından sağlanır (16). ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda NLO uzun-dönem mortalite tahminini gösterebilir (168,176). Keza stabil ve anstabil koroner arter sendromlu hastalarda BKS yüksekliği ve NLO mortalite ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar rapor edilmiştir (177,178). Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma da NLO, ST elevasyonsuz akut koroner sendrom'lu genç hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Genç ST

elestasyonsuz akut koroner sendrom'lu hastalarda enflamasyonun beyaz kan hücreleri ve alt tipleri ile değerlendirilmesi daha önemli rol oynayabilir (179). Akut miyokard infarktüsü tanısı alan hastalarda da lenfopeni ortaya çıkmasına rağmen; prognostik ve patofizyolojik etkileri tam olarak ortaya konmamıştır. Yapılan çalışmalar da akut miyokard enfarktüsü olan ve olmayan olgularda düşük lenfosit sayısı ve yüksek NLO'nun daha fazla kardiyovasküler hastalıklarda prognostik olabileceğini göstermiştir. Dragu ve arkadaşları tarafından %68'i ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastasından oluşan 1037 hastayı kapsayan çalışmada, bazal olarak ölçülen düşük lenfosit sayısının ortalama 23 aylık takipte mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu ifade edilmiştir (168,181,182).

Enflamasyonun akut miyokard infarktüsünde önemli bir role sahip olduğu; Gazi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışma NLO ve koroner kalp hastalığı, akut koroner sendrom ve ölüm olanları arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Bu retrospektif çalışmada, NLO ve hastanede yatarken ST yüksekliği olan miyokard infarktüslü hastalar ve miyokard infarktüsünün erken komplikasyonları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; NLO'nun, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ve komplikasyon gelişenlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Nunez ve arkadaşlarının yaptığı 515 hastayı kapsayan klinik takipte, nötrofili ve yüksek NLO takip eden aylarda gerçekleşen ölümün öngördürücüleri olarak saptanmıştır (168).

2.2.2.3. Apandisit

Apandisit çocukluk çağının en sık karşılaşılan acil cerrahi hastalığı olup ilk tanımlandığı günden bu yana tanı ve tedavisinde sağlanan önemli gelişmelerle hastalığın mortalite ve morbiditesi belirgin biçimde azaltılmıştır. Bununla birlikte, yayınlanan birçok seride oldukça yüksek perforasyon (%15-45) ve negatif apendektomi (%7-25) oranlarının bulunması, gelişen teknolojik imkânlarla ve klinik tecrübelerle rağmen hala kusursuz bir tanı yönteminin geliştirilemediğini göstermektedir ve birçok araştırmacı daha kullanışlı bir tanı yöntemi geliştirmek için yoğun biçimde bu konu üzerinde çalışmaktadır. Mevcut çalışmalar özellikle laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri üzerinde yoğunlaşmıştır ancak elde edilen sonuçlar umut verici olmakla birlikte, yayınların çoğu birbirini desteklememekte ve hatta bazen birbiri ile çelişmektedir. Bu amaçla literatürde fazla

araştırılmamış bir parametre olan NLO, apendisit tanısındaki yerini araştıran narcı ve arkadaşları sonuç olarak; sık kullanılan laboratuar tetkikleri apendisit tanısını kesinleştirmekte yeterli olamadığını ve preoperatif bakılan NLO'nun apendisit tanısı için, düşük maliyetle ve kolayca elde edilebilecek, değerli bir veri olduğu söylemişlerdir (182).

2.2.2.4.Gastroözefajial reflü hastalığı

Gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH); Dünya'da görülme sıklığı hızla artan önemli bir sağlık sorunudur. Batı da sıklığı % 20 civarında olan hastalığın doğu da sıklığı % 10 lara ulaşmıştır. GÖRH için kullanılan tanısal testler; baryumlu özofagus grafisi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, ambulatuvar 24 saatlik özofageal pH monitorizasyonu ve yüksek dozda proton pompa inhibitörü tedavisine yanıtın değerlendirilmesi olarak sıralanabilir. İçlerinde en hassasiyeti yüksek olan metod üst gastrointestinal sistem endoskopisidir (183). Yapılan tetkikler ile GÖRH belirtileri olan hastaların yarısından fazlasına eroziv olmayan reflü hastalığı tanısı konmaktadır (184,185). Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüş olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılır.

Vücuttaki inflamatuvar yanıt esnasında dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif olarak lenfopeni eşlik eder ve NLO inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir (16,186). Ateş ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da Eroziv ve Eroziv olmayan reflü hastalığı grupları arasında NLO açısından ayırt edici özellik saptanmadı. Daha çok klinik ve kontrollü hisyopatolojik çalışmaya gereksinim duyulduğu bildirildi (187).

2.2.2.5.Hepatit B virüsü

Son yıllarda üzerinde çokça çalışılan alanlardan biri olan NLO, değişik inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar ile ilişkilendirilen basit, ucuz ve efektif bir marker olarak öne çıkmakta olup kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu az sayıda çalışma mevcuttur. Yeşil ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hepatit B tanısı ile hastalık düzeyini belirleme, tedavi kararı alma gibi nedenlerle HBV DNA

bakılan ve karaciğer biyopsisi uygulanan hastaların fibrozis düzeyi ile nötrofil-lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Fibrozis skoru ile nötrofil-lenfosit oranı histolojik aktivite indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanırken, HBV DNA düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Fibrozis skoru 0-1 olan hastaların nötrofil/lenfosit oranı değeri $1,6\pm 0,5$ iken fibrozis skoru 2-6 olanlarda $2,4\pm 0,8$ saptandı ($p=0,000$). Sonuç olarak bu çalışma da Kronik hepatit B hastalarının poliklinikte ilk kez görüldüğünde hastalığın evresi ve histopatolojik olarak karaciğerin durumu hakkında klinisyen olarak bir öngöründe bulunmak için nötrofil-lenfosit oranının yararlı olacağını bildirmişlerdir (188).

2.2.2.6. Ankilozan spondilit

Ankilozan spondilit (AS); sinsi olarak seyreden, tanısında 10 yıla kadar gecikme yaşanabilen ve nedeni bilinmeyen iskelet sisteminin inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (189-191). AS'li hastalara çeşitli sistemik bulgular (örn.üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, sedef hastalığı, kalp, böbrek, akciğer ve kemik anomalileri) eşlik edebilir ve hastaların % 50-70 inde C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) pozitiftir. Ne yazık ki, AS hastalarının gerçek bir hastalık aktivitesini ve inflamasyonunu gösteren bir optimum test henüz geliştirilmiş değildir (192). Birçok hastalıkta NLO sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir ve prognostik öneme sahip oldukları söylenebilir (16,193,194). Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) üzerinde yapılan çalışma da NLO inflamasyon ve amiloidozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (195,196). Özşahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı takdirde AS' li hastalarda NLO 'nun çalışılmasının anlamlı bir ölçüt olarak kabul edilemeyeceği ve daha ileri çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır (197).

2.2.2.7. Pulmoner arteriel hipertansiyon

Pulmoner Arteriel Hipertansiyon (PAH); çok faktörlü ve en sonunda ölüme neden olabilen, kronik ve ilerleyici bir sağ kalp işlev bozukluğudur (198,199). Yıldız ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada NLO'nun kontrol grubuna göre, PAH'lı hastalarda daha yüksek olduğu ve NLO'nun 1.65 eşik değeri PAH varlığını %72 duyarlılık ve %69 özgüllükte olduğunu tespit etmişlerdir. Çok değişkenli analizden sonra sadece NLO'nun; PAH'ın anlamlı öngördürücüsü olarak kaldığını

saptadıkları ve sonuç olarak NLO'nun kontrol grubuna göre PAH'lı hastalarda daha yüksek olduğu gösterildi (200).

2.2.2.8.Koroner Arter Hastalığı

NLO'nun koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokard enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de yüksek NLO'nun uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. (201,202). Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nin 2013 yılı 3.sayısında yayımlanan, Ayhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada izole koroner arter ektazisi olan hastalar ile koroner arterleri normal olanlar enflamatuvar belirteç olarak NLO'nun açısından karşılaştırılmış ve yazarlar çalışmalarında NLO'nun koroner arter ektazisi ile olan bağımsız ilişkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada ortaya çıkarılan en etkileyici sonuç ise NLO ile ektazik segment sayısı arasındaki pozitif anlamlı korelasyon varlığıdır. Yazarlar literatürde daha önce de bildirilen enflamasyon ve koroner arter ektazisi ilişkisi yanında, koroner arter ektazisinin enflamasyonun şiddeti ile de ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (203).

3.HASTALAR VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanelerinde 2012-2014 yılları arasında NS tanısıyla takip edilen ve tromboz öyküsü olmayan 44 çocuk hastadan kayıt altına alınmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan 44 hastanın 13'ü kız, 31'i erkek olup, yaşları 1-16 yıl arasında değişmekteydi. Hastalar aktif hastalık dönemleri ve tedavi sonrası steroid aldıkları ve steroidi kesilen dönem olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak 22' si kız, 22' si erkek olmak üzere 44 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet v.b), NS'a neden olan primer hastalıkları, aldıkları tedaviler ve dozları kaydedildi. Laboratuvar parametreleri olarak hemoglobin (Hb), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (HTC), ortalama eritrosit hacmi (OEH), trombosit sayıları (PLT) , ortalama trombosit hacimleri (OTH), beyaz küre sayıları, nötrofil sayıları, lenfosit sayıları, NLO'ları ve proteinüri miktarları değerlendirildi. Hastalığın aktif ve remisyon dönemlerinde steroid aldıkları ve kesilen dönemlerde yapılmış olan tetkikleri ayrı ayrı kaydedildi. Hastalarda yoğun proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi bulgularının mevcut olması ile NS tanısı konuldu. Tüm hastalardan toplanmış olan 24 saatlik idrar örnekleri değerlendirildi, protein atım miktarları kaydedildi, 24 saatlik idrar örneğinde $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ 'in altındaki değerler normal, $4-40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ arası orta düzeyde proteinüri, $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ üzeri nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. Yaşları küçük hastalardan 24 saatlik idrar toplama güçlükleri nedeniyle spot idarda protein kreatinin oranına bakılarak da karar verildi. Spot idrar da bakılan protein kreatinin oranı 0,2 nin altındakiler normal, protein kreatinin oranı 0,2- 2 arasındakiler proteinüri ve protein kreatinin oranı 2 nin üzerinde olanlar nefrotik proteinüri olarak değerlendirildi. Hastaların $4\text{ mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ altında protein atılımı olması veya spot idrarda bakılan protein kreatinin oranı 0,2 nin altında olanlardan, serum albümin düzeylerinin normal sınırlarda olması (albümin $>2,5$) remisyon olarak kabul edildi. Hastalar 6-8 haftalık steroid tedavisine cevap vermedi ise steroide dirençli NS olarak kabul edildi. FSGS ve MPGN tanıları tüm hastalarda biopsi ile histopatolojik değerlendirme yapılarak konuldu. Biopsi örneklerinin

değerlendirilmesinde ışık mikroskopisi, immünfloresan ve elektron mikroskopik inceleme yapıldı.

Tam kan sayımları; K3EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, gerekli kontrol ve kalibrasyonu yapılmış hemositometrede, flowsitometri yöntemi ile Abbott CELL-DYN 3700 (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, Illinois, USA) otoanalizöründe çalışıldı. Tam kan sayımındaki tüm parametreler özellikle beyaz küre sayısı, OTH, nötrofil ve lenfosit sayıları kaydedildi.

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- samplet Testi ile değerlendirildi. NS alt gruplarının karşılaştırılmasında ise one-way ANOVA testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik ölçümler için veriler ortalama±SD veya median (minimum maksimum) şeklinde verildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Bulgular ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 13' u kız (%29,5), 31'u erkek (%70,5) toplam 44 NSlu hasta ve 22'si kız (%50), 22'si erkek(%50) toplam 44 sağlıklı çocuk dahil edildi. NS'lu hastaların hastaneye başvuru anındaki ortalama yaşı 7.15 ± 3.51 yıl olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama yaşı 8.54 ± 3.50 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve kan basıncı değerleri yönünden birbirine benzer özelliklere sahipti ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol Grupları Demografik Özellikleri

	Kontrol (n=44)	Hasta (n=44)	P
Cinsiyet (K/E)	22/22	13/31	AD
Yaş (yıl)	$8,54 \pm 3,50$	$7,15 \pm 3,51$	AD
Ağırlık (kg)	$29,21 \pm 15,14$	$25,81 \pm 13,16$	AD

AD : Anlamli değil ($p > 0,05$)

Olguların başvuru semptomları değerlendirildiğinde hasta grubunda başvuru anında yapılan değerlendirmede 3 (% 6,8) hastada hipertansiyon, 27 (%61,4) hastada ateş, 20 (% 45,5) hastada oligüri ve 25 (%56,8) hastada öksürük görüldü (tablo:4.2).

Tablo4.2: Olguların Başvuru Semptomları

	Hasta (n= 44)
	n (%)
Ateş	27 (61,4)
Oligüri	25 (56,8)
Öksürük	20 (45,5)
Hipertansiyon	3 (6,8)

Klinik olarak takipli hastaların 13 tanesi (%29,5)'i 3 kez, 12 tanesi (%27,3)'ü 4 kez relaps ile başvurdu (Tablo4.3).

Tablo 4.3: Nefrotik Sendrom'lu Hastalar ve Relaps Sayıları

Relaps sayısı	Hasta sayısı (n=44) (n=%)
0	4 (9,1)
1	6 (13,6)
2	6 (13,6)
3	13 (29,5)
4	12 (27,3)
5	2 (4,5)
8	1 (2,3)
Total	44 (100)

Hastaların 4 tanesi ilave olarak pulse steroid; 12 tanesi ilave olarak siklofosamid, 4 adet olgu ise ilave olarak siklosporin kullanmıştır. Hasta grubunda oral steroide ilave ilaç kullanımı tabloda gösterilmiştir (Tablo4.4).

Tablo 4.4:Oral Steroide İlave İlaç Kullanımı

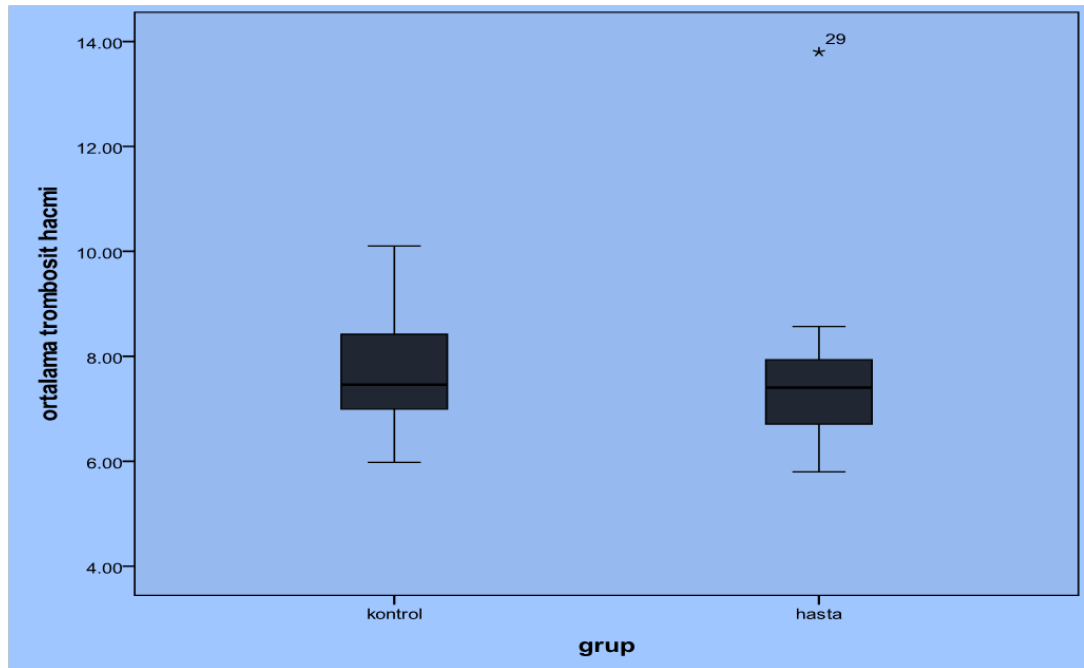
	Hasta sayısı (n=44)
	n (%)
İlave immün supresif yok	24 (54,5)
Pulse steroid	4 (9,1)
Siklofosfamid	12 (27,3)
Siklosporin	4 (9,1)
Total	44 (100,0)

4.2.Labaratuvar Parametreleri

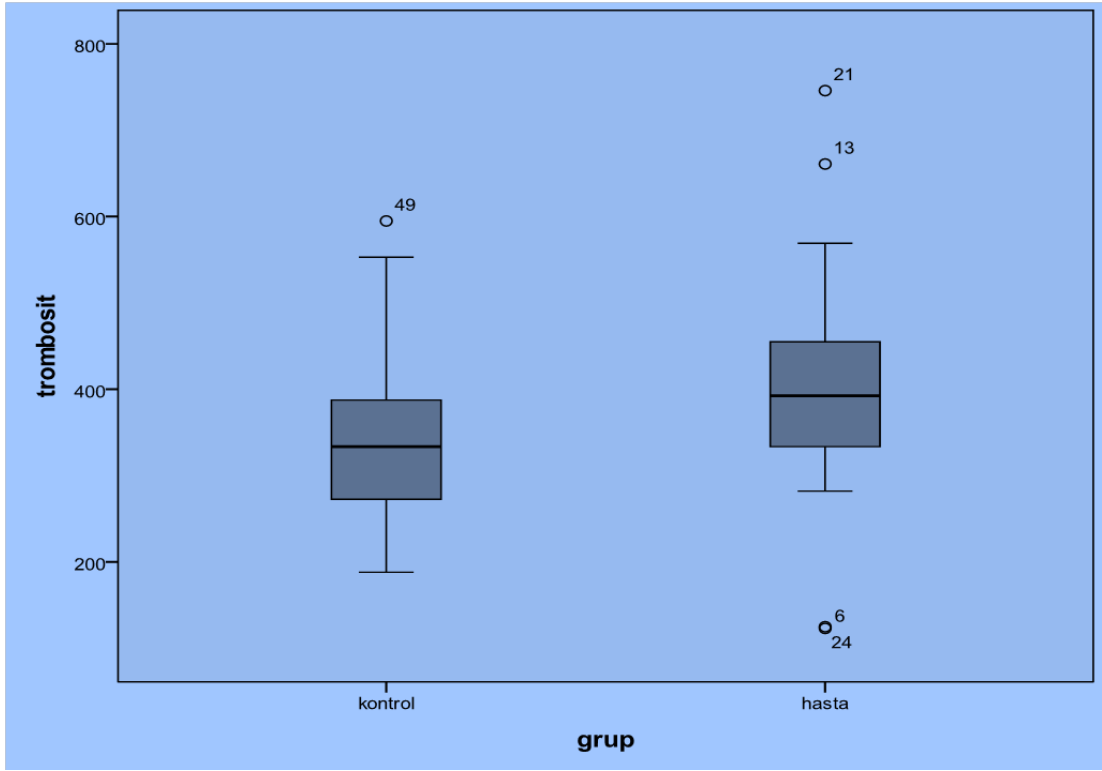
NS'lu hastaların aktif dönemdeki hematolojik parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama Ortalama trombosit hacmi hasta ve kontrol ($7,47\pm 1,22$; $7,62\pm 1,03$ sırasıyla, $p=0,524$) grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.1). Bakılan trombosit değerleri NS'lu hastalarda kontrol grubuna ($400,80\pm 114,298$; $338,82\pm 86,342$ sırasıyla, $p=0,005$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 4.2). Hemoglobin değerleri ($13,36\pm 1,30$; $12,47\pm 1,03$ sırasıyla, $p=0,001$) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 4.3). Hematokrit değerleri bakımından hasta grubunda kontrol grubuna ($38,75\pm 3,70$; $37,86\pm 2,81$ sırasıyla, $p= 0,20$) göre anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.4). Bakılan OEH hasta grubunda kontrol grubuna ($75,97\pm 6,72$; $77,59\pm 4,07$; sırasıyla $p=0,17$) göre anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.5). Beyaz küre sayıları hasta grubunda kontrol grubuna ($11,51\pm 5,51$; $8,43 \pm 2,00$ sırasıyla, $p=0,001$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 4.6). Nötrofil sayıları hasta grubunda kontrol grubuna ($5,80\pm 4,84$; $4,16 \pm 1,91$ sırasıyla, $p=0,04$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Lenfosit sayıları hasta grubunda kontrol grubuna ($4,15\pm 2,02$; $3,34 \pm 1,27$ sırasıyla, $p=0,02$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo4.5).

Tablo4.5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Parametlerinin Karşılaştırılması

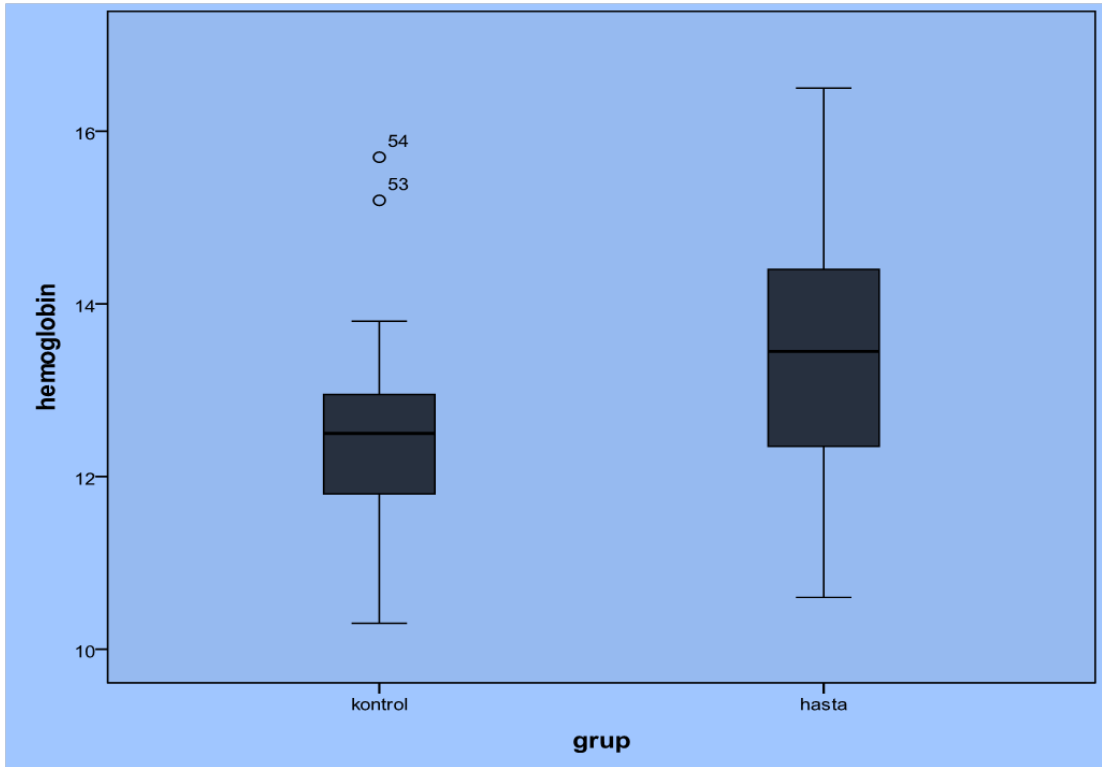
	Hastalar (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	p
Beyaz Küre Sayısı, mm ³	11,51±5,51	8,43± 2,00	0,001
Hemoglobin, g/dl	13,36 ±1,30	12,47± 1,03	0,001
Hematokrit, %	38,75± 3,70	37,86± 2,81	0,200
Ortalama Eritrosit Hacmi, fL	75,97± 6,72	77,59± 4,07	0,17
Ortalama Trombosit Hacmi, fL	7,47 ±1,22	7,62 ±1,03	0,524
Trombosit sayısı,x10 ³ / mm ³	400,80 ±114,298	338,82 ±86342	0,005
Nötrofil sayısı,x10 ³ / mm ³	5,80± 4,84	4,16± 1,91	0,04
Lenfosit sayısı,x10 ³ / mm ³	4,15± 2,02	3,34 ±1,27	0,02



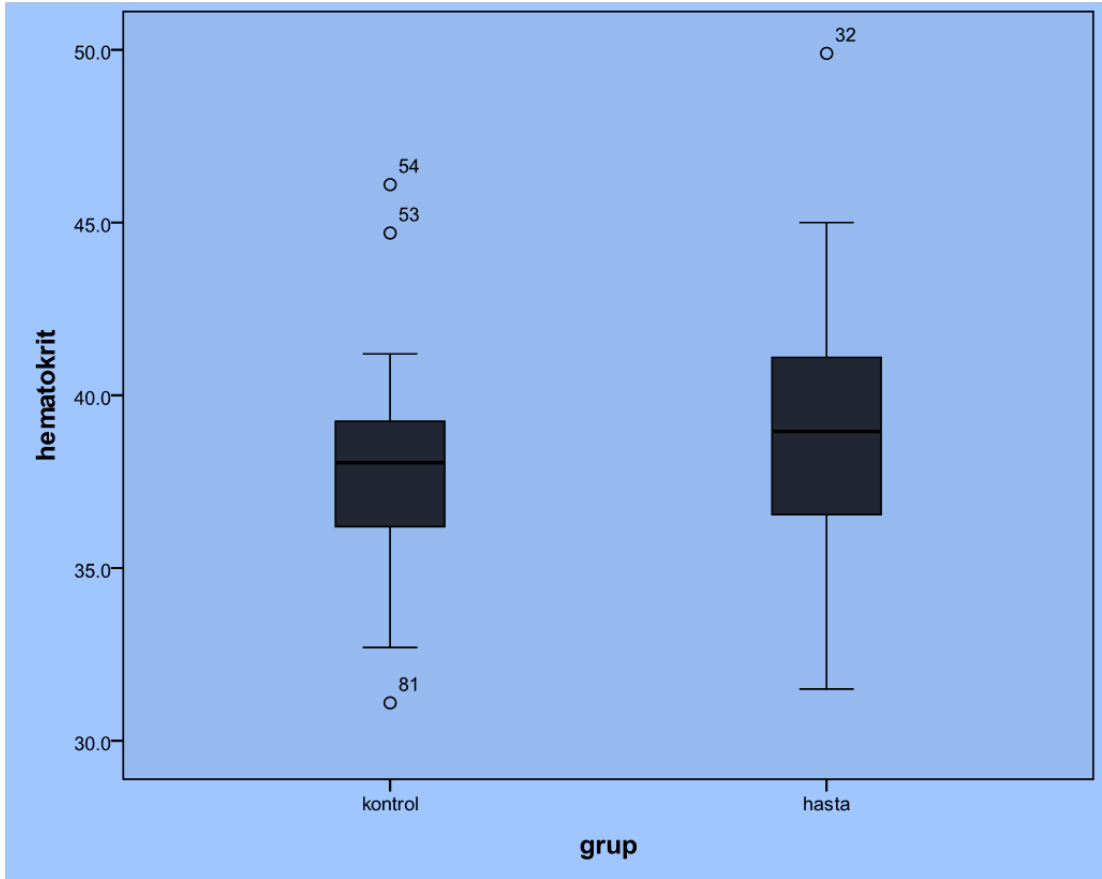
Şekil 4.1.Hasta ve Kontrol Grupları Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri



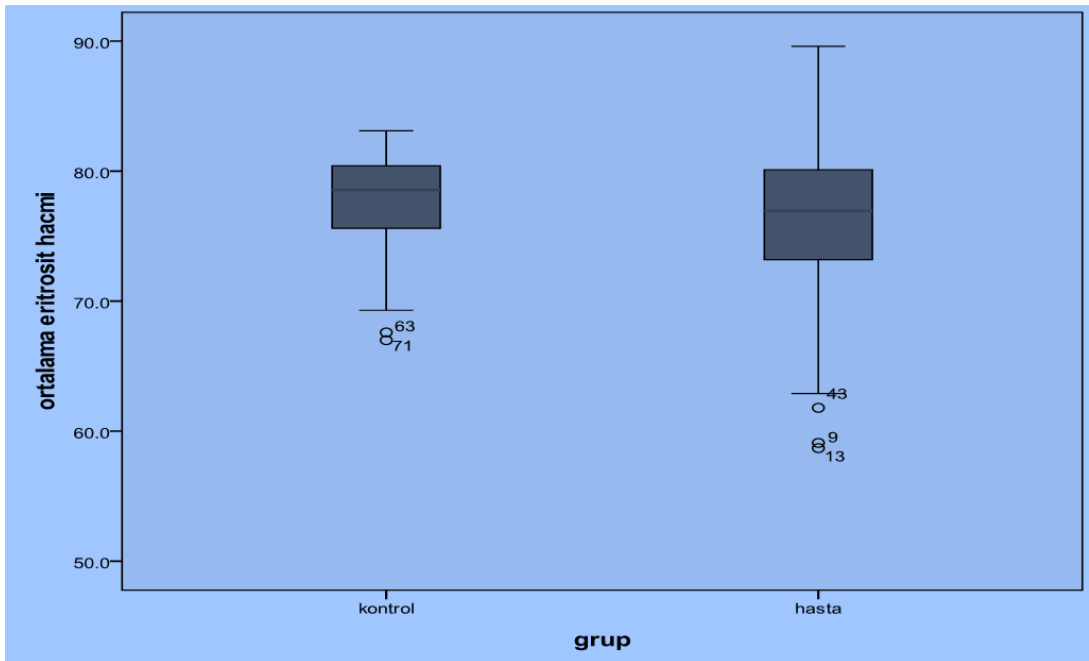
Şekil 4.2: Hasta ve Kontrol Grubu Trombosit Sayıları



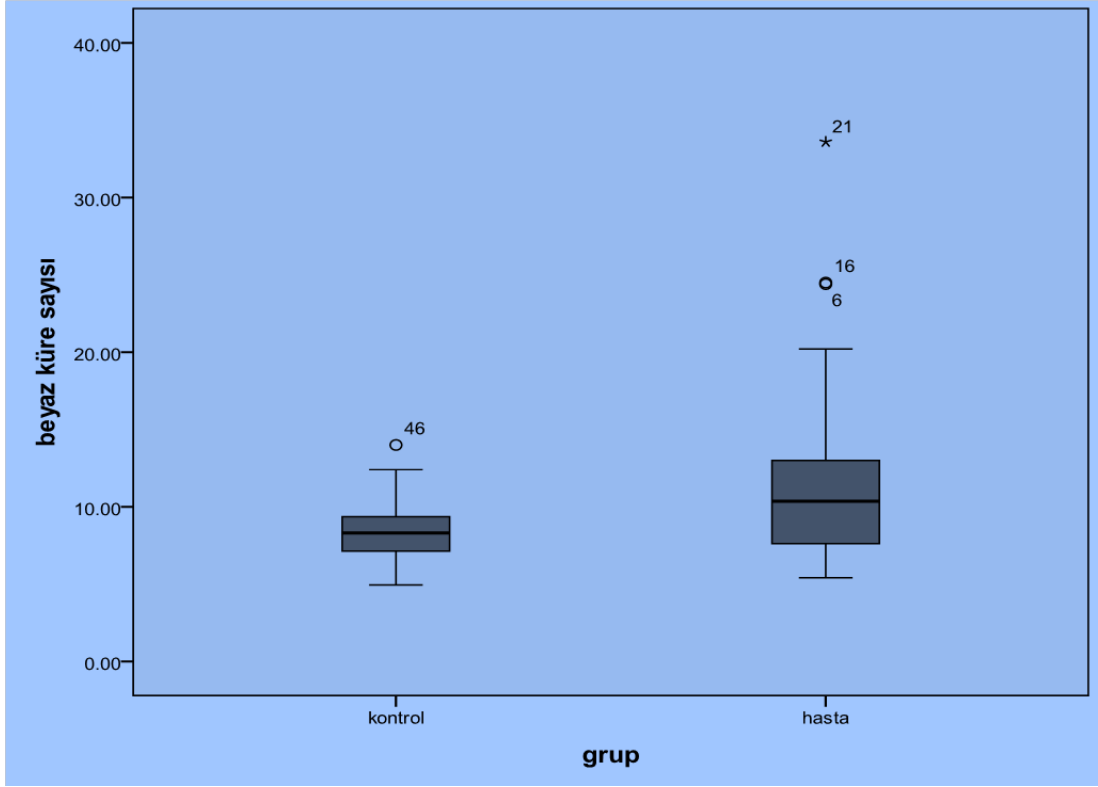
Şekil 4.3: Hasta ve Kontrol Grubu Hemoglobin Değerleri



Şekil 4.4: Hasta ve Kontrol Grubu Hematokrit Değerleri

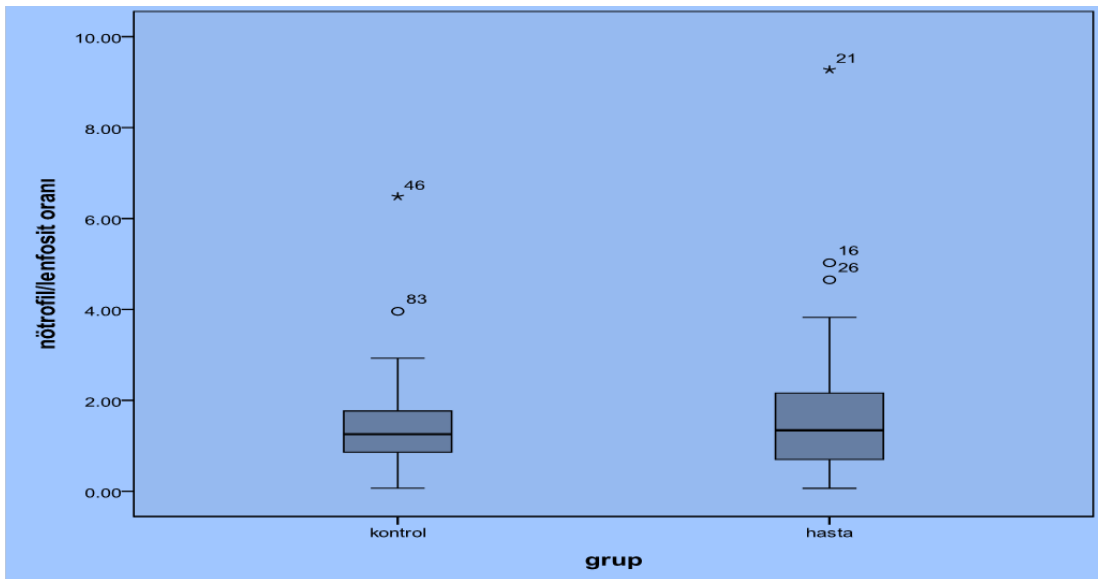


Şekil 4.5: Hasta ve Kontrol Grubu Ortalama Eritrosit Hacmi Değerleri



Şekil 4.6: Hasta ve Kontrol Grubu Beyaz Küre Sayısı Değerleri

Hastaların bakılan nötrofil/lenfosit oranları hasta ve kontrol grupları için ($1,70 \pm 1,58$; $1,46 \pm 1,05$ sırasıyla, $p= 0,411$) bulundu ve aralarındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmedi (şekil 4.7).



Şekil 4.7: Hasta ve Kontrol Grubu Nötrofil/Lenfosit Oranı

NS'lu hastaların remisyon dönemleri ve aktif dönemdeki hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında ortalama ortalama trombosit hacmi remisyon dönemi ve aktif dönemi ($7.35 \pm 1,46$; $7,47 \pm 1,22$ sırasıyla, $p=0,43$) arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bakılan trombosit değerleri NS'lu remisyon ve aktif hastalık dönemlerinde ($384,59 \pm 114,99$; $400,80 \pm 114,29$ sırasıyla, $p=0,46$) göre farksız bulundu. Hemogloblin değerleri remisyon dönemi ve aktif hastalık dönemi kıyaslandığı zaman ($13,10 \pm 1,45$; $13,36 \pm 1,30$ sırasıyla, $p= 0,24$) anlamlı bulunamadı. Hematokrit değerleri remisyon döneminde aktif dönem ($37,98 \pm 3,95$; $38,75 \pm 3,70$ sırasıyla, $p= 0,25$) ile kıyaslandığı zaman anlamlı bir fark bulunamadı. Beyaz küre sayıları remisyon ve aktif hastalık dönemleri kıyaslandığı zaman ($11,75 \pm 5,79$; $11,51 \pm 5,51$ sırasıyla, $p=0,84$) anlamlı olarak bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Nefrotik Sendrom'lu Hastaların Remisyon Dönemleri ve Aktif Dönemdeki Hematolojik Parametreleri

	Remisyon (n=44)	Aktif Dönem (n=44)	p
Beyaz Küre Sayısı, mm^3	$11,75 \pm 5,79$	$11,51 \pm 5,51$	0,84
Hemogloblin, g/dl	$13,10 \pm 1,45$	$13,36 \pm 1,30$	0,24
Hematokrit, %	$37,98 \pm 3,95$	$38,75 \pm 3,70$	0,25
Ortalama Trombosit Hacmi, fL	$7.35 \pm 1,46$	$7,47 \pm 1,22$	0,43
Trombosit sayısı, $\times 10^3 / \text{mm}^3$	$384,59 \pm 114,99$	$400,80 \pm 114,29$	0,46

Hastaların bakılan Nötrofil/lenfosit oranları remisyon ve aktif dönemleri karşılaştırıldığında ($2,87 \pm 5,94$; $1,70 \pm 1,58$; $p=0,22$ sırasıyla) anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Hastaların bakılan nötrofil/lenfosit oranları remisyon dönemi ve aktif hastalık dönemleri kıyaslandığında ($2,87\pm 5,94$; $1,70\pm 1,58$ sırasıyla, $p=0,22$) anlamlı olarak değerlendirilmedi. Hastaların remisyon dönemlerinde steroid kullanıyorken ve remisyon dönemlerinde steroidleri kesilmişken ki hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında; beyaz küre sayısı steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($12,24\pm 5,83$; $11,39\pm 5,84$ sırasıyla, $p=0,52$) bulunmuş olup fark anlamlı olarak değerlendirilmedi. Hemoglobin değerleri steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($13,13\pm 1,49$; $13,08\pm 1,44$ sırasıyla, $p=0,97$) bulunmuş olup, aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmedi. Hematokrit değerleri steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($38,16\pm 4,2$; $37,84\pm 3,84$ sırasıyla, $p=0,78$) bulunmuş olup, anlamlı olarak değerlendirilmedi.

OEH steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($75,63\pm 5,6$; $75,25\pm 6,79$ sırasıyla, $p=0,78$) bulunmuş olup, aralarında anlamlı farklılık bulunmadı. Trombosit değerleri steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($391,84\pm 105,27$; $379,08 \pm 123,71$ sırasıyla, $p=0,38$) bulunmuş olup, aralarındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmedi. Ortalama trombosit hacimleri steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($7,45\pm 2,04$; $7,27\pm 0,83$ sırasıyla, $p=0,55$) bulunmuş olup, fark anlamlı olarak değerlendirilmedi. Nötrofil sayıları steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($7,01\pm 4,37$; $6,32\pm 4,75$ sırasıyla, $p=0,46$) bulunmuş olup, anlamlı olarak değerlendirilmedi. Lenfosit sayıları steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($4,10\pm 2,99$; $3,80 \pm 2,22$ sırasıyla, $p=0,87$) olup, aralarındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmedi. Nötrofil/lenfosit oranı steroid alan ve kesilmiş hastalarda ($4,11\pm 8,86$; $1,92\pm 1,48$ sırasıyla, $p=0,47$) bulunmuş olup, aralarında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Steroit Alan ve Kesilmiş Hastaların Karşılaştırma

	Steroid Alan (n=19)	Steroid Kesilmiş (n=44)	p
Beyaz Küre Sayısı, $\times 10^3 / \text{mm}^3$	12,24 \pm 5,83	11,39 \pm 5,84	0,52
Hemoglobin, g/dl	13,13 \pm 1,49	13,08 \pm 1,44	0,97
Hematokrit, %	38,16 \pm 4,2	37,84 \pm 3,84	0,78
Ortalama Trombosit Hacmi, fL	7,45 \pm 2,04	7,27 \pm 0,83	0,55
Trombosit sayısı, $\times 10^3 / \text{mm}^3$	391,84 \pm 105,27	379,08 \pm 123,71	0,38
Nötrofil sayısı, $\times 10^3 / \text{mm}^3$	7,01 \pm 4,37	6,32 \pm 4,75	0,46
Lenfosit sayısı, $\times 10^3 / \text{mm}^3$	4,10 \pm 2,99	3,80 \pm 2,22	0,87
Nötrofil/lenfosit oranı	4,11 \pm 8,86	1,92 \pm 1,48	0,47

5.TARTIŞMA

NS glomerüler bazal membran kapiller ağındaki geçirgenliğin bozulması ile ortaya çıkan; masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalık olup çocuklarda erişkinlere göre çok daha sık görülmektedir (18). NS sistemik bir hastalıkla birlikte değilse primer (idiyopatik) NS, sistemik bir hastalıkla birlikte ise sekonder NS olarak adlandırılır. Primer NS'un çocukluk çağında en sık görülen tipi olan MDNS olup; ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterizedir. NS'lu hastalar bir çok komplikasyon açısından risk altında olup bunlardan en önemlileri tromboembolik komplikasyonlardır. Hastalık aktivasyonundan sorumlu en önemli problemlerin başında da enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Enfeksiyon esnasında vücutta birçok sistem aktive olmaktadır ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda ağırlıklı olarak nötrofiller rol oynarken, viral enfeksiyonlarda ağırlıklı olarak lenfositler rol oynamaktadır.

NS'lu hastalarda tromboz yatkınlığını artıran risk faktörleri hiperkoagulabilite, hipovolemi, immobilizasyon ve enfeksiyondur. Tromboembolik komplikasyonlar NS'un en tehlikeli komplikasyonu olup en sık renal ven trombozu olarak karşımıza çıkar. Sıklığının % 2 ile % 60 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde antitrombin III seviyesindeki düşüklük nedeniyle pıhtılaşmaya eğilimin arttığı düşünülmektedir. Koagülasyon faktörlerinden Faktör V, VII, VIII, IX, XIII artarken, Faktör X, XII azalır. Böylelikle koagülasyon sisteminin dengesi bozulmuş olur (29).

Koagülasyon kaskadındaki bu bozukluğun arasında trombositlerin aktivasyonu; tromboembolik komplikasyonlar ve renal hastalığın progresyonunu ve prognozunu değiştirebilmesi açısından önemli bir yere sahiptir. Trombositlerin aktivasyonu sonucu cevabi olarak trombositler sayısal, şekilsel ve hacimsel olarak değişmekte ve bazı aktif maddelerin salınımına neden olmaktadır. Trombositlerdeki bu aktivite artışının trombosit hacmi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla hacimsel olarak daha büyük olan trombositler, küçük trombositlere nazaran daha yoğun granüler içeriğe sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktif rol oynamakta ve daha yüksek trombotik kapasite taşımaktadırlar. Bu verilerin ışığında ortalama trombosit hacmindeki değişikliğin

trombositlerin aktivasyonunun indirekt bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (110,126,127)

OTH'nin azaldığı bazı hastalıklara örnek olarak sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ile Wiskott-Aldrich sendromu, TAR (trombocytopenia absent radius) sendromu, hipersplenizm, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşük) gösterilebilir (13,102-104). Lenfositler immun cevapla beraber uyarıldıkları zaman; klonal ayrışmayla birlikte ayrı ayrı efektör hücrelere farklılaşırlar ve antijen ile ilgili hafıza oluşturma yeteneğindediler. Genetik, yaş, cinsiyet, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler gibi etkenlerle kişisel lenfosit havuzu şekillenmektedir. Vücutta sistemik inflamasyonun indikatörleri; toplam beyaz kan hücresi, nötrofiller ile onların alt tipleri ve nötrofil/lenfosit oranları arasındaki denge tarafından sağlanır (16). Vücuttaki inflamatuvar yanıt esnasında dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif olarak lenfopeni eşlik eder ve nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 ve SOFA gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur ve nötrofil-lenfosit stres faktörü adı verilmiştir (16,17,169,170,186). Yapılan bazı çalışmalarda lenfopeni ilişkili immunsupresif hastalıklarda kardiyovasküler hastalıkların insidansında artış gözlemlenmiştir. AIDS, posttransplant immunsupresyon veya atom bombasına maruziyet sonrası gibi durumlarda, bu kişilerde CD4 hücre düzeylerinde anlamlı azalma ve aterosklerotik süreçte hızlanma görülmektedir. Son zamanlarda bazı çalışmalar; hiperinflamasyonun sepsis gibi stres durumlarında vücudun birincil cevabı olduğu teorisine karşı çıkararak, çoklu organ yetersizliğine immun sistemdeki deregülasyonun sebep olduğu düşüncesini ortaya atmışlardır. Bu bağlamda düşününce, ciddi lenfopeni sepsisin başlangıç aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Bu masif lenfosit apoptozisinin kalıtsal olarak aktarılan ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımına karşı koruyucu bir mekanizma olmasının altta yatan temel mekanizması gibi görünmektedir. Yine hastaların prognozlarının lenfosit sayısının normale yükselmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (169).

NS ve OTH ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle NS'un kendisinin hiperkoagulabiliteye yatkınlık oluşturabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Hiperkoagulabilite de trombositler önemli bir yere sahiptir ve trombositlerin aktive olmaları sonucunda hacim ve agregasyonda değişikliğe yol açacak aktif maddelerin salınımına neden olurlar. Trombosit sayısındaki artış genellikle hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup remisyonda düzelmektedir. Wasilewska ve arkadaşları NS'lu çocuklarda, aktif hastalık sırasında ve tedavi sonrasında trombosit belirteçlerini karşılaştırmışlar ve aktif dönemde bakılan OTH değerini, 15 günlük tedaviden sonraki bakılan değere göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise OTH değerinin remisyonda dahi normal düzeye ulaşmadığını görmüştür (160). Yazar ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, NS'lu çocuklarda hastalığın aktif ve remiyon dönemlerinde OTH değerindeki değişiklikler karşılaştırılarak ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma da NS'lu çocuklarda, ortalama trombosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, OTH değerleri düşük bulunmuştur (161).

KBY özellikle çocuklarda prognostik öneme sahip bir hastalık olup; morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden birisi olarak gösterilmektedir. KBY'li hastalarda trombositlerde azalmış yapışkanlık, kümelenme ve salınma reaksiyonları gibi bazı trombosit fonksiyon bozuklukları gözlenmektedir. Bunlara bağlı olarakda KBY'li hastalarda kanama problemleri oluşmaktadır (153,154).

Aynı zaman da üremik plazmadan izole edilen trombositlerde gösterilen fonksiyon bozuklukları ile üremide intrensek trombosit defektlerinin olabileceği de gösterilmiştir. Bu küçük trombositler KBY'de görülen kanama diatezine katkıda bulunur (155). Son dönem böbrek yetmezliğine girmiş hemodiyaliz tedavisi alan hastaların hemodializ altında kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı olarak gelişen, kronik trombosit aktivasyonu nedeniyle trombosit yıkım ve yapımı artmıştır. Bunun sonucu olarakda dolaşımda genç trombositler ve aynı zamanda OTH'de artma izlenir (156-158).

Yapılan bazı başka çalışmalarda ise üremik hemodiyaliz hastalarının daha düşük OTH'ne sahip oldukları gösterilmiştir. Bu tip trombosit anormalliklerinin, diyaliz membranı tarafından trombositlerin kısmi aktivasyonu veya daha büyük

(daha aktif) trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımında daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (155,159). Bir grup araştırmacı ise kanın diyaliz membranının yabancı yüzeyi ile temasından kaynaklanan bu değişiklikleri bertaraf etmek amacıyla, konservatif olarak izlenen üremik hastaları incelemişler ve bu izlenen hastalarda sağlıklı kontrollere göre OTH'nin ve trombosit sayısının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (159).

NS ve OTH, nötrofil/lenfosit oranı ile ilgili olarak çok az sayıda çalışma mevcuttur ve bizim yapmış olduğumuz çalışma da hastaların atak dönemindeki ve remisyondaki beyaz küre, trombosit, OEH, OTH, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları kaydedilerek kontrol grupları ile kıyaslandı. Anlamli parametreler olarak; beyaz küre sayıları, trombosit sayıları, nötrofil sayıları ve lenfosit sayıları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamli olarak yüksek, nötrofil/lenfosit oranları hasta ve kontrol grupları için anlamsız olarak değerlendirildi. Hastaların remisyon ve aktif dönemleri, remisyon dönemlerinde steroid kullanırken ve remisyon dönemlerindeki steroidleri kesilmişkenki hematolojik parametreleri karşılaştırıldığı zaman; beyaz küre, OTH, nötrofil ve lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı anlamli olarak değerlendirilmedi. Trombosit sayıları ile ilgili olarak Yazar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde; NS'lu çocuklarda hastalığın aktif ve remisyon dönemlerindeki OTH değerindeki değişiklikleri karşılaştırılarak ortalama trombosit hacmi ile trombosit sayısı arasında anlamli negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Özellikle renal hastalıklar ve OTH, nötrofil/lenfosit oranı açısından elimizde çok az veri olduğundan, çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

NS'lu çocuklarda kolay, ucuz ve basit bir yöntem olan OTH ölçümünün ve nötrofil/lenfosit oranının; prognoz yönünden yol gösterici olabileceğini ancak bununla ilgili çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6.SONUÇLAR

- 1-OTH; hasta ve kontrol grupları kıyaslandığı zaman anlamlı bir fark bulunamadı.
- 2-Bakılan trombosit sayıları; hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- 3-Hemoglobin değerleri; hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaların bakılan hematokrit ve ortalama eritrosit hacimlerinde hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı.
- 4-OTH, trombosit, hemoglobin, hematokrit değerleri açısından remisyon dönemi ve aktif hastalık dönemi kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 5-Hemoglobin, hematokrit, trombosit değerleri, ortalama trombosit hacimleri ve ortalama eritrosit hacim değerleri steroid alan ve kesilmiş hastalarda karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmedi.
- 6-Hastaların atak dönemindeki beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaların bakılan nötrofil/lenfosit oranları hasta ve kontrol grupları için anlamlı olarak değerlendirilmedi.
- 7-Hastaların beyaz küre sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları remisyon ve aktif dönemleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmedi.
- 8-Hastaların remisyon dönemlerinde steroid kullanıyorken ve remisyon dönemlerindeki steroidleri kesilmişkenki OTH, beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmedi.

7-KAYNAKLAR

- 1-Şirin A, Emre S. Glomerül Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatric* 2, 1181; İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
- 2-Bernard DB, Salan DJ. Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome. In Jacobson HR, Stiker GE, Klahr S (eds), 250-61. *The principles and practice of Nephrology*, Philadelphia: B.C.Decker Inc 1991.
- 3-Mallick NP. Epidemiology and natural course of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991;35 Suppl:S3-S7.
- 4-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
- 5-Niaudet P. Steroid - sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds, 543-556, *Pediatric Nephrology*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2004.
- 6-Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The thrombocyte as a sponge: A review. *Blood* 1961;17:767-774.
- 7-Kristensen SD. The thrombocyte-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*. 1992;39:110-27.
- 8-Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology* eighth edition. W.B. Saunders company Philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagul. 1991;390,397.
- 9-Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST- elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1 st ed. USA. Elsevier Science Limited 2001.p.2.13.1-19.
- 10-Bath PM, Butterworth RJ. Thrombocyte size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrin*. 1996;7:157-161.
- 11-Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean thrombocyte volume improves detection of thrombocyte disorders. *Blood Cells* 1985;11:127-135.
- 12-Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean thrombocyte volume. *Br Med J*. 1982;285:397-400.

- 13-Graham S, Traub B, Mink IB. Automated trombosit-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:365-369.
- 14-Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, et al. Comparison of reticulated trombosit count and mean trombosit volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2002;69:152-157.
- 15-Balduini CL, Noris P, Spedini P, et al. Relationship between size and thiazole orange fluorescence of trombosit in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Haematol.* 1999; 106:202-207.
- 16-Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
- 17-J.J. Goronzy, C.M. Weyand. Immunosuppression in atherosclerosis *Circulation* 2006;114:1901-1904.
- 18-Gbadegesin R, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology.* 1st ed. Philadelphia, Mosby 2008; p: 205-213.
- 19-Kher KK. Nephrotic Syndrome. In: Kher KK, Makker SP (eds.). *Clinical Pediatric Nephrology* McGraw-Hill. 1992; 137-174.
- 20-International study of kidney disease in children. nephrotic syndrom in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
- 21-Robson WL, Leung AK. Nephrotic syndrome in childhood. *Adv Pediatr* 1993;40:287-323.
- 22-Nash MA, Edelman CM, Bernstein J, Barnett HL: The nephrotic syndrome. *Pediatric Kidney Disease.* Ed: Edelman CM, Voi II, p:1247-90, Boston, Little, Brown and Co. 1992.
- 23-International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr.* 1981,98:4;561-4
- 24-Clark AG, Barratt TM Steroid responsive nephrotic syndrome Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). p:731-747. *Pediatric Nephrology*, 4 th edition, Baltimore, Lippincott Williams& Wilkins A Wolters Kluwer Company; 1999.
- 25-Soubrier F. Blood pressure gene at the ACE Locus. *Circulation* 1998;97:1763-5

- 26-Rothenberg MB, Heyman W. The incidence of nephrotic syndrome in children. *Pediatrics* 1957;19:446.
- 27-Schlesinger SR, Sultz MA, Mosher WE. The nephrotic syndrome: Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child*. 1968;116:623.
- 28-Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch. Dis Child*. 1985;60:1014-1017.
- 29-Sherbotle JR, Hoyer JR. Idiopathic nephrotic syndrome: Minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Jacobson HR, Striker GE, Kahr S (eds). 250-261. *The Principles and Practise of Nephrology*, Philadelphia: B.C. Decker Inc. 1991;250-261.
- 30-Ioannidou S, Deinhardt K, Miotla J, et al. An in vitro assay reveals a role for the diaphragm protein PV-1 in endothelial fenestra morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:16770-16775.
- 31-Chen S, Kasama Y, Lee JS, et al. Podocytederived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of alpha3(IV) collagen production by transforming growth factorbeta1 in mouse podocytes. *Diabetes* 2004;53:2939-2949.
- 32-Jaimes EA, Hua P, Tian RX, Raj L. Human glomerular endothelium: Interplay among glucose, free fatty acids angiotensin II and oxidative stress in hyperglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298:125-132.
- 33-Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: An integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:947-956.
- 34-Gilbert JS, Verzwylt J, Colson D, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension* 2010;55:380-385.
- 35-Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *JCell Mol Med*. 2010;14:1857-1867.
- 36-Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: A role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008;51:714-725.
- 37-Singh A, Satchell SC, Neal CR, et al. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2885-2893.

- 38-Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008;88:451-487.
- 39-Harvey SJ, Miner JH: Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:393-398.
- 40-Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol.* 2007;106:19-25.
- 41-Salmon AH, Neal CR, Harper SJ. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: Five layers (at least) not three. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:197-205.
- 42-Jarad G, Miner JH. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:226-232.
- 43-Levidiotis V, Freeman C, Tikellis C, et al. Heparanase inhibition reduces proteinuria in a model of accelerated anti-glomerular basement membrane antibody disease. *Nephrology Carlton* 2005;10:167-173.
- 44-Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:111-116.
- 45-Ohlson M, Sorensson J, Haraldsson B. A gel-membrane model of glomerular charge and size selectivity in series. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280:396-405.
- 46-Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol.* 2007;106:19-25.
- 47-Maxhimer JB, Somenek M, Schwartz MM, et al. Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: A potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:2172-2178.
- 48-Holt RC, Webb NJ, Ralph S, et al. Heparanase activity is dysregulated in children with steroidsensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2005;67:122-129.
- 49-Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:2815-2823.
- 50-Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Reactive oxygen metabolites cause massive, reversible proteinuria and glomerular sieving defect without apparent ultrastructural abnormality. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2:902-912.

- 51-Ray PE: Taking a hard look at the pathogenesis of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2109-2119.
- 52-Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Eng J*. 1998;339:1448-1456.
- 53-Braam B, Koomans H. Renal responses to antagonism of the renin angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:89-96.
- 54-Lafayette RA, Mayer G, Park SK, et al. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass *J Clin Invest*. 1992;90:766-771.
- 55-Comprehensive Pediatric Nephrology. 1st ed. Philadelphia, Mosby 2008;p:205-213.
- 56-Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T cell function. *Lancet* 1974;7:556-559.
- 57-Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components (C3, C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis: a clue for steroid therapy? *Nephron* 1987;47:125-130.
- 58-Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, et al. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *N Eng J Med*. 1975;293:8-12.
- 59-Emre S, Tanman F, Qirin A. The selectivity of proteinuria in Turkish nephrotic children *Med Bull*. 1979;12:72-78.
- 60-Strauss J, Zilleruelo G, Freundlich M, et al. Less commonly recognised features of childhood nephrotic syndrome. In *Pediatric Nephrology*, Philadelphia: W.B.Saunders Co.1987;591-607.
- 61-Vernier RL. Primary (idiopathic) Nephrotic Syndrome. In: Holliday MA, Barret JM, Vernier RL (eds), *Pediatric Nephrology* (Second ed), Baltimore: Copyright, 1987;445-456.
- 62-Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kid Dis*. 1987;9:157-171.
- 63-Niaudet P. Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: Barrat TM, Avner ED, Harman WE. (eds.). *Pediatric Nephrology* (4). Baltimore. Lippincott Williams and Wilkins, 1999;749-763.

- 64-Sanjad SA, Al-Abdad A, Al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome. The effect of statin therapy. *J Pediatr.* 1997;130:470-474.
- 65-Mc Leon RH, Forsgren A, Bjornsten B, et al. Decreased serum factor B, associated with decreased opsonisation of *Escherichia coli* in the idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 1977;1:910-916.
- 66-Bergstein JM, Chesney RW. Nephrologic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson WE (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (16 th ed). 1573-1612, Philadelphia: WB. Saunders Co. 2000;1573-1612.
- 67-Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, et al. Glomerular disease. In: *Pediatric Nephrology*, Avner E, Eds. 5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;501-664.
- 68-Eddy AA, Symsons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-639.
- 69-Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, et al.. The nephrotic syndrome. In: *pediatric Kidney Disease*, Edelman CM Eds. 2 nd Edition, pp:1274-1290, Boston: Little Brown and Company, 1992.
- 70-Flister D, Zurbruggen I, Mutschler E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999;55:629-634.
- 71-Vogt BA, Avner ED. Nephrotic Syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. 2004;1753-1757.
- 72-Çocuk Nefroloji Derneği: Çocuklarda Nefrotik Sendrom Tanı ve Tedavisi. 2006.
- 73-Baskın E, Beşbaş N. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20:346-375.
- 74-Schwarz A. New aspects of the treatments of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:44-47.
- 75-Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition 2004;1753-1757.
- 76-Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35 Suppl. 1991;35:8-15.
- 77-Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney,* 2004;66:1294-1302.
- 78-Filler G. Treated of nephrotic syndrome in children and controled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:75-78.

- 79-Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, et al. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int.* 1987;31:1368-1376.
- 80-Elzouiki AY, Jaiswal OP. Long term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Clin Pediatr.* 1988;27:387-392.
- 81-Trompeter RS, Lyold BW, Hicks J, et al. Longterm outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;16:368-370.
- 82-Wingen AM, Müller-Wietel DM, Scharer K. Spontan remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1985;23:35-40.
- 83-Kosthan C, Melvin T. Long term follow up of patient with steroid dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1988;29:79-85.
- 84-Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, et al. Alternative treatment to corticosteroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 1994;71:522-526.
- 85-Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, et al. Long term, low dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol.* 1992;6:247-250.
- 86-Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, et al. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:116-121.
- 87-Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week 12 cours. *Arch Dis Child.* 1987;62:1102-1106.
- 88-Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, et al. Pulse cyclophosphamide for steroidresistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:113-116.
- 89-Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol.* 1997;10:14-24.
- 90-Hodson EM, Alexander S, Graf N. Steroid sensitive nephrotic syndrome. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology.* 1st ed. Philadelphia, Mosby. 2008;p:239-256.
- 91-Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, et al. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr.* 1980;96:490-493.

- 92-Loeffler K, Gowrishankar M, Yui V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:281-287.
- 93-Bagga A, Hari P, Moudgil A, et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1114-1120.
- 94-Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ, et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:213-217.
- 95-Garin EH, Barrett DJ. Pneumococcal polysaccharide immunization in patients with active nephrotic syndrome. *Nephron* 1988;50:383-388.
- 96-Öner A, Demircin G, Bülbül M. Çocukluk çağı idiopatik nefrotik sendromlarında rölaplara etki eden faktörler ve prognoz üzerine etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1995; 2:80-85.
- 97-Lee GR, Bithall TC, Foerster J. *Wintrobe's Clinical Hematology*; 9. Baskı-Philadelphia-London 1993.
- 98-Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993;7:104.
- 99-Park Y, Schoene I, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13:301-306.
- 100-Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993;13:937-950.
- 101-Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci.* 1994;15:12-15.
- 102-Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, et al. Mean thrombosit volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol.* 1988;27:190-193.
- 103-Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, et al. Hypothyroidism leads to more small-sized thrombosit in circulation. *Thromb Haemost.* 1987;18;58:964-965.
- 104-Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
- 105-Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, et al. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets* 2000;11:379-387.

- 106-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.
- 107-Bain JB. Trombosit count and trombosit size in males and females. *Scand J Haematol.* 1985;35:77-79.
- 108-O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, et al. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
- 109-Giles C. The trombosit count and mean trombosit volume. *Br J Haematol.* 1981;48:31-37.
- 110-Bath PM. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70:687-690.
- 111-Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning OTH measurement. *Am J Clin Pathol.* 1986;86:126-127.
- 112-Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:448-453.
- 113-Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, et al. Mean platelet volume in type 2 diyabetic patients. *J Diyabetes Complications* 2004;18:173-176.
- 114-Nadar SK, Blann AD, Kamath S, et al. 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.
- 115-Çoban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;16:59;435-438;981-982.
- 116-Çoban E, Yilmaz A, San R. The effect of weght loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007;18:212-216.
- 117-Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with Type 2 diyabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-478.
- 118-Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006;17:67-69.

- 119-Tschope, D, Langer E. Schauseil S. et al. & Gries F.A. Increased thrombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus. *Klinische Wochenschrift*. 1989;15:253–259.
- 120-Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosits from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research*. 1988;50:593-604.
- 121-Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke*. 1997;28:115.
- 122-Trip MD, Cats VK, van Capelle FJL, et al. Platelet hyperactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *New Engl J Med*. 1990;322:1549-1554.
- 123-Senaran H, Ileri M, Altmbas A, et al. Thrombopoetin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001;24:405-408.
- 124-Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411.
- 125-Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol*. 2006;59:146-149.
- 126-Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean trombosit volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2002;117:399-404.
- 127-Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. 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.
- 128-Smyth DW, Martin JF, Michalis L, et al. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:361-367.
- 129-Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost*. 1987;4,58:714-717.
- 130-Erne P, Wardle J, Sanders K, et al. Mean platelet volume and size distrubition and their sensitivity to agonist in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemostas* 1988;59:259-263.

- 131-Pizzuli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998;19:80-84.
- 132-Mathur A, Robinson MS, Cotton J, et al. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2001;85:989-994.
- 133-Henning BF, Zidek W, Linder B, et al. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25:103-108.
- 134-Buriachkovskaia LI, Poliakova EO, Zorin AV, et al. Platelet activation and inflammation markers in patients with coronary heart disease and depression. *Ter Arkh*. 2006;78:9-14.
- 135-Tavil Y, Sen N, Yazici HU, et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2007;120(2):245-50.
- 136-Benzawuen LR, Yu H, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Laboratory Sci*. 2002;39:459-497.
- 137-Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9:177-190.
- 138-Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:251-259.
- 139-Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica* 1997;82:375-381.
- 140-Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 Apr 8.
- 141-Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75:291-294.
- 142-Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009;28:975-978.

- 143-Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:776-781.
- 144-Kowal-Bielecka O, Kowal K, Lewszuk A, et al. Thromboglobulin and platelet factor in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:484–486.
- 145-Yamamoto H, Nagata M, Tabe K et al. The evidence of platelet activation in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:79–87.
- 146-Pitchford SC. Defining a role for platelets in allergic inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:1104-1108.
- 147-Masini E, Di Bello MG, Raspanti S et al. The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflamm Res* 1998; 47:211–220.
- 148-Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, et al. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2009;51:314-316.
- 149-Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med.* 2000;28:451-457.
- 150-Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:313-317.
- 151-Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol.* 1983;36:693-696.
- 152-Dastugue N, Picheloup F, Sie P, et al. Increase in mean platelet volume in shock-related thrombocytopenia. *Nouv Presse Med.* 1982;11:2899-2901.
- 153-Deykin D. Uraemic bleeding. *Kidney Int.* 1983;24: 698-705.
- 154-Livio M, Benigni A, Remuzzi G. Coagulation abnormalities in uraemia: *Semin Nephrol.* 1985;5:82-90.
- 155-Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, et al. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure *Thromb Haemost.* 1991;65:11-14.80.
- 156-Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30:579-589.

- 157-Kaw D, Mahotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006;19:317-322.
- 158-Tanaka H, Tatsuimi N, Ito S, et al. A new approach to evaluate platelet function in hemodialysis patients-saponin susceptibility of the platelet. *Inter J Artif Organs.* 1989;12:519-523.
- 159-Ozdemir O, Saymalp NM, Haznedaroglu I, et al. Mean Platelet volume, platelet count and platelet dimensional width during hemodialysis. *Thrombosis Research* 1997;86:405-408.
- 160-Wasilewska AM, Zoch-Zwiers WM, Tomaszewska B, et al. Platelet-derived growth factor and platelet profiles in children nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:36-41.
- 161-Yazar B. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
- 162-Wojewodzka- Zelezniakowicz M, Chabielska E, et al. Antithrombotic effect of tissue and plasma type angiotensin converting enzyme inhibitors in experimental thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:231-245.
- 163-Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, et al. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2000;23:567-571.
- 164-Jagroop IA, Mikhailidis DP. Anjiotensin II can induce and potentiate shape change in human trombositseffect of losartan. *J Human Hypertension* 2000;14:581-585.
- 165-Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombositse. *Ann Hematol.* 1992;64:196-201.
- 166-N.G. Frangogiannis, C.W. Smith, M.L. Entman The inflammatory response in myocardial infarction *Cardiovasc Res.* 2002;53:31-47.
- 167-D. Tousoulis, M. Charakida, C. Stefanidis Endothelial function and inflammation in coronary artery disease *Heart.* 2006;92:441-444.
- 168-Nunez J. Nunez E. Sanchis J. et al. Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: The Cinderella of İnflammatory Markers *Cur Med Che.* 2006;13:2113-2118.

- 169-D. Ducloux, B. Challier, P. Saas et al. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:767–772.
- 170-R.S. Hotchkiss, I.E. Karl The pathophysiology and treatment of sepsis *N Engl J Med.* 2003;348:138–150.
- 171-National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59:1-232.
- 172-Acıcan T. KOAH atağında tedavi. Saryal SB, Acıcan T,editörler. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003;191-216.
- 173-Ball P. Acute exacerbations of chronic bronchitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13:171-176.
- 174-Miravitless M. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: When are bacteria important? *Eur Respir J.* 2002;20:9-19.
- 175-Göçmen H. Çoban H. Yıldız A. et al. KOAH Akut Atakta Serum CRP Düzeyi ve Hematolojik Parametreler ile Hastalık Şiddeti Arasında Korelasyon Var mı? *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA Solunum Hastalıkları* 2007;18:141-147
- 176-Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638-43.
- 177-Papa A, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395:27-31.
- 178-Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102:653-657.
- 179-Öztürk S. Erdem A. Özlü MF. ve ark. Akut koroner sendromlu genç hastalarda nötrofil lenfosit oranının değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2013;41:284-289.
- 180-Dragu, R. Zuckerman, M. Suleiman et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction *Atherosclerosis,* 2008;196:405–412.

- 181- Horne B.D. Anderson J.L. John J.M. et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638–1643.
- 182-Başaklar CA. Narcı A.Tuncer AA. Çetinkurşun S. Diagnostic Importance Of Neutroteil/Lymphocyte Ratio In Childhood Appendicitis. *The Medical Journal of Kocatepe* 10: 5-7 / Ocak-Mayıs-Eylül 2009
- 183-Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 1994;4: 677-98.
- 184-Rosaida MS, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:495-501.
- 185-Ang TL, Fock KM, Ng TM, et al. A comparison of the clinical, demographic and psychiatric profiles among patients with erosive and non-erosive reflux disease in a multi-ethnic Asian country. *World J Gastroenteroloji* 2005;11:3558-61.
- 186-Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:857-63.
- 187-Ateş F. Yaraş S.Sarıtaş B. ve ark. Kan Nötrofil/lenfosit oranı nın eroziv özofajitle ilişkisi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin, İçel <http://endoskopi.tgv.org.tr/journal/9/pdf/90.pdf>, 2011;19:88-90.
- 188-Yeşil A. Coşgun S. Erdem E. ve ark. Hepatit B hastalarında Nötrofil/lenfosit oranı ile fibrosis arasındaki ilişki *İstanbul Akademik Gastroentoroloji Dergisi* 2013;2:66-68.
- 189-Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;136:896-907.
- 190-Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular mani-festations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1029-1035.
- 191-Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999;354:1687-1690.

192-Özgöçmen S, Godekmerdan A, Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:249-253.

193-Tasoglu I, Sert D, Colak N, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Platelet-Lymphocyte Ratio Predict the Limb Survival in Critical Limb Ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 Feb 6.

194-Biyik M, Ucar R, Solak Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:435-441.

195-Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;185317.

196-Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. Inflammatory Marker for Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-to-Lymphocyte Inflammation 2013 Jun 21. [Epub ahead of print].

197-Özşahin M, Demirin H, Uçgun T, ve ark. Ankilozan spondilit hastalarında nötri oranı doi:10.5505 /abantmedj.2014. Abant Medical Journal Orijinal Makale Volume Sayı 1 Year Yıl 2014

198-Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:3-9.

199-Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:443-55.

200-Yıldız A, Kaya H, Ertaş F, Oylumlu M, et al. Türk Department of Cardiology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol. 2013;41:604-609. doi:10.5543/tkda.2013.93385

201-Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-217.

202-Akpek M, Kaya MG, Lam YY, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;110:621-627.

203-Ayhan SS, Öztürk S, Erdem A, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia. [Article in Turkish] Türk Kardiyol Dern Arş. 2013;41:185-190.