

**T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**DİYALİZ TEDAVİSİ ALMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ  
HASTALARINDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI İLE  
ORTALAMA PLATELET HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep ATA**

Tez Danışmanı

**Doç. Dr. Ömer TOPRAK**

**BALIKESİR-2018**

**T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYALİZ TEDAVİSİ ALMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ  
HASTALARINDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI İLE  
ORTALAMA PLATELET HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep ATA**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

**Doç. Dr. Ömer TOPRAK**  
Balıkesir Üniversitesi - Başkan

**Prof. Dr. Tansu SAV**  
Düzce Üniversitesi - Üye

**Yrd. Doç. Dr. Yeşim ALPAY**  
Balıkesir Üniversitesi - Üye

**Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU**  
Balıkesir Üniversitesi – Üye

**Yrd. Doç. Dr. Eyüp AVCI**  
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı

**Doç. Dr. Ömer TOPRAK**

**BALIKESİR-2018**

## TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten , eğitim sürem boyunca bizden desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Ömer TOPRAK'a saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım boyunca bilimsel ve sosyal olarak bilgilerini ve birikimlerini bizimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. Teoman DOĞRU'ya saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Ayla YILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım süresince her konuda yardımını benden esirgemeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum Uzm. Dr. Ali KIRIK'a , birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen sevgili aileme ve asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen, beni hiç yalnız bırakmayan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep ATA

Balıkesir 2018

## ÖZET

### **Diyaliz Tedavisi Almayan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Glomerüler Filtrasyon Hızı ile Ortalama Platelet Hacmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması**

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan üre, kreatinin, serum sistatin C, böbrek hasarı molekülü-1, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin gibi çeşitli belirteçler bulunmaktadır. Bununla beraber hastalığın seyrinde yeni klinik parametrelere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada renal replasman tedavisi almayan kronik böbrek yetmezliği hastalarında ortalama platelet hacmi ile glomerüler filtrasyon hızı arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızda Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne başvuran hastaların 2012-2017 yılları arasındaki verileri retrospektif olarak incelendi. Renal replasman tedavisi almayan kronik böbrek yetmezliği tanılı Evre 3 (n: 84), Evre 4 (n: 52) ve Evre 5 (n: 64) olmak üzere toplam 200 hasta üzerinde çalışma yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, kan basıncı, ek hastalıkları ve glukoz, glomerüler filtrasyon hızı, ortalama platelet hacmi, kreatinin, parathormon, spot idrarda protein/kreatinin, hemogram, üre, ürik asit değerleri dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği hastalarında Evre 3'ten Evre 5'e doğru gidildikçe ortalama platelet hacmi değerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Çalışmamızda diyabetes mellitus, hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, polikistik böbrek hastalığı, benign prostat hiperplazisi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, dislipidemi, glomerulonefrit, nefrolitiazis, gut, alzheimer hastalığı, kronik piyelonefrit, nefrektomi, tiroid hastalığı ve malignitesi olan kronik böbrek yetmezliği hastalarının ortalama platelet hacmi seviyeleri bu hastalıkları olmayan kronik böbrek yetmezliği hastalarına göre daha yüksek bulundu. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ortalama platelet hacmi düzeylerinin izlenmesi, renal fonksiyon ölçümünde yararlı bir progresyon göstergesi olabilir.

**Anahtar Kelimeler :** Kronik Böbrek Yetmezliği, Ortalama Platelet Hacmi, Glomeruler Filtrasyon Hızı

## ABSTRACT

### **The Investigation of Relationship Between The Glomerular Filtration Rate and The Mean Platelet Volume in Chronic Kidney Disease Patients with Non-dialysis**

There are various indicators such as urea, creatinine, serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin used in the evaluation of renal function in chronic kidney disease patients. However, new clinical parameters are needed for the determination of progression of the disease. In the study we aimed to investigate the relationship between mean platelet volume levels and the glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease without renal replacement therapy.

In our study, data of the patients in between 2012 to 2017 were reviewed retrospectively with who were admitted to the nephrology clinic in the Balikesir University, Application and Research Hospital. There were a total of 200 patients with stage 3 (n=84), stage 4 (n=52) and stage 5 (n=64) with chronic kidney disease without renal replacement therapy in the study. Demographic characteristics of the patients, blood pressure, additional diseases and glucose, creatinine, glomerular filtration rate, mean platelet volume, parathormone, the spot urine protein/creatinine, hemogram, urea, uric acid values were obtained retrospectively from the archives.

In our study, it was found that the mean platelet volume value increased from Stage 3 to Stage 5 in chronic kidney disease patients and obtained this result was statistically significant ( $p < 0.01$ ). Mean platelet volume levels obtained from chronic kidney disease patients with diabetes mellitus, hypertension, atherosclerotic cardiovascular disease, cerebrovascular disease, polycystic kidney disease, benign prostatic hyperplasia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, dyslipidemia, glomerulonephritis, nephrolithiasis, gout, alzheimer's disease, chronic pyelonephritis, nephrectomy, thyroid disease and malignancy were higher than in without these diseases. The monitoring of mean platelet volume levels in chronic kidney disease patients may be a beneficial progression indicator for renal function measurement.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Glomerular Filtration Rate, Mean Platelet Volume

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>ÖZET</b> .....	ii
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iv
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	viii
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	2
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanısı ve Sınıflandırılması.....	2
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi.....	8
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği.....	10
2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi.....	12
2.6. 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri.....	14
2.6.2. Diyaliz Tedavileri.....	15
2.6.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Takip.....	17
2.7. Tam Kan Parametreleri.....	18
2.7.1. Lökosit.....	19
2.7.2. Hemoglobin.....	19
2.7.3. Trombositler (plateletler).....	19
2.8. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi).....	21
2.8.1. MPV'nin Klinik Önemi.....	22
2.8.2. Kullanılan İlaçların MPV'ye Etkileri.....	25

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	26
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar.....	26
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	26
<b>4. BULGULAR</b> .....	27
4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Bulguları.....	27
4.2. Hastaların Başlangıç ve 6. Ay Laboratuar Bulguları Arasındaki İlişkiler.....	35
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	40
<b>KAYNAKLAR</b> .....	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KBY / CKD	: Kronik Böbrek Yetmezliği / Chronic Kidney Disease
GFR	: Glomerular Filtration Rate ( Glomerüler Filtrasyon Hızı )
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
KIM-1	: Böbrek Hasarı Molekülü-1
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
CREDIT	: Chronic Renal Disease in Turkey ( Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması)
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NKF/DOQI	: The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
ACR	: Albumin Creatinine Rate (Albümin Kreatinin Oranı)
AER	: Albumin Excretion Rate ( Albümin Atılım Hızı )
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
TND	: Türk Nefroloji Derneği
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton Diyalizi
PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
PCR	: Protein Katabolizma Hızı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
NaCl	: Sodyum Klorür



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

ACE-I	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
HbA1c	: Hemoglobin A1c
AV	: Arteriyo Venöz
C&G	: Cockcroft Gault
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
S <sub>Cr</sub>	: Serum Kreatinin Düzeyi
fL	: femtolitre
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
SVH	: Serebro Vasküler Hastalık
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
Plt	: Platelet
Hgb	: Hemoglobin
WBC	: Lökosit
KYA	: Koroner Yavaş Akım
O <sub>2</sub>	: Oksijen
PG	: Prostaglandin
TxA <sub>2</sub>	: Tromboxan A <sub>2</sub>
PDGF	: Tombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
ADP	: Adenozin Difosfat
PY	: Periferik Yayma
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyo Vasküler Hastalık
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1. Başlangıç Ortalama MPV Değerlerinin Evrelere Göre Değişim Grafiği....	31
Şekil 4.2. 6. Ay Ortalama MPV Değerlerinin Evrelere Göre Değişim Grafiği.....	33
Şekil 4.3. MPV Değerlerine Göre Delta Kreatinin Değişim Grafiği.....	39
Şekil 4.4. MPV Değerlerine Göre Delta Üre Değişim Grafiği.....	39
Şekil 4.5. MPV Değerlerine Göre Delta GFR Değişim Grafiği.....	39

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2.2. GFR ve Albuminüri Düzeylerine Göre Güncellenmiş Kronik Böbrek Yetmezliği Sınıflandırması.....	3
Tablo 2.3. Erişkinler İçin CKD-EPI Formülleri.....	6
Tablo 2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Risk Faktörleri.....	7
Tablo 2.5. Türkiye’de KBY Nedenleri ve Dağılımı.....	7
Tablo 2.6. Toplum Temelli Epidemiyolojik Çalışmalarda Mikroalbuminüri ve Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansları.....	9
Tablo 2.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri.....	12
Tablo 2.8. Türkiye Renal Replasman Tedavisi (RRT) İnsidansı.....	16
Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Verileri.....	27
Tablo 4.2. Başlangıç Klinik Verilerin Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4.3. 6. Ay Klinik Verilerin Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.4. Başlangıç Laboratuar Bulgularının Gruplar Arası Değerlendirilmesi..	29
Tablo 4.5. 6. Ay Laboratuar Bulgularının Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.6. Evre 3’ ün Başlangıç ve 6. Ay Laboratuar Bulgularının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.7. Evre 4’ ün Başlangıç ve 6. Ay Laboratuar Bulgularının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.8. Evre 5’in Başlangıç ve 6. Ay Laboratuar Bulgularının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.9. Tüm Hastaların Başlangıç Laboratuar Bulguları Arasındaki Pearson Korelasyon Tablosu.....	36
Tablo 4.10. Tüm Hastaların 6. Ay Laboratuar Bulguları Arasındaki Pearson Korelasyon Tablosu.....	36
Tablo 4.11. ASKVH Olan ve Olmayan Hastaların Başlangıç ve 6. Ay Laboratuar Bulguları Arasındaki İlişkiler.....	37

## TABLolar DİZİNİ (devam ediyor)

Sayfa No

Tablo 4.12. DM Olan ve Olmayan Hastaların Başlangıç ve 6. Ay Laboratuar Bulguları Arasındaki İlişkiler.....	38
Tablo 4.13. Kreatinin, Üre ve GFR Parametrelerinin MPV Değerlerine Göre Değişim Tablosu.....	38



## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) dünya genelinde adeta bir salgın halini almış bir halk sağlığı problemidir. Yüksek morbidite ve mortalite oranları ve yaşam kalitesini kötüleştirdiğinden dolayı hasta sağlığını, uygulanması gereken yüksek maliyetli tedavilerden dolayı da sağlık bütçesini ciddi biçimde tehdit etmektedir. Türkiye’de erişkinlerde KBY prevalansı % 15.7’dir. Her 6-7 erişkinden birinde farklı evrelerde böbrek hastalığı vardır ve her 20 erişkinden birinde kritik Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) < 60 ml/dk’dır. Bu sonuçlar ülkemizde de KBY’nin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. KBY hastalarının birçoğu da evre 1-2 KBY olup; hastalar takipsiz durumdadır. Hastalığın en sık nedenleri diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT), olmakla beraber renal parankim hastalıkları ve kistik hastalıklar etiyojide rol almaktadır. KBY kronik hastalık anemisi, dinamik kemik hastalığı ve sıvı elektrolit bozukluklarının önde gelen nedenleri arasındadır. KBY’de hücrel immün yanıtta azalmaya sekonder enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Bununla beraber artmış serbest oksijen (O<sub>2</sub>) radikallerine bağlı olarak sistemik inflamasyonda artış izlenmektedir. KBY tedavisinde eritropoetin, aktif vitamin d ve Renal Replasman Tedavisi (RRT) kullanılmakla birlikte; kalıcı tedavi yöntemi renal transplantasyondur (1).

Ortalama Platelet Hacmi (MPV) kanda dolaşan trombositlerin ortalama hacmini gösteren değerdir. MPV elektriksel empedans ve optik saçılım yöntemi ile ölçülmektedir (2, 3). Ölçüm birimi femtolitre (fL)’dir. KBY hastalarında yapılan kısıtlı çalışmalarda MPV düzeyinin düşük izlendiği belirtilmekle birlikte; bazı çalışmalarda GFR azaldıkça MPV’de artış olduğu belirtilmiştir. KBY hastalarında renal fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan üre, kreatinin, Serum Sistatin C, Böbrek Hasarı Molekülü-1 (KIM-1), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) gibi çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bununla beraber hastalığın seyrinde yeni klinik belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada KBY hastalarında yeni bir renal progresyon göstergesi olabilecek MPV değerinin GFR ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik Böbrek Yetmezliği, glomerüler filtrasyon değerinde azalma sonucu hasta böbreğin vücut sıvılarının dengesini sürdüremeyecek şekilde metabolik ve endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır (1). KBY'nin ilerleyici olmasında renal arter stenozu, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner obstrüksiyon, veziköüretal reflü, kan basıncı yüksekliği, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler etkili olabilmektedir. Bu faktörler KBY'de böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilir ve GFR'nin  $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$  nin altında olması ile birlikte sodyum, potasyum, fosfor (P) gibi elektrolitler ve protein yıkım ürünlerinin kandaki konsantrasyonları yükselir; böylece böbreklerin sentez ve metabolizma kapasitesi bozulur ve bu durum sekonder faktörlere doğrudan ve dolaylı olarak etki eder. Bu faktörlerin tedavi edilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşme görüldüğü belirtilmektedir (2,3).

### 2.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanısı ve Sınıflandırılması

Glomerüler filtrasyon hızında azalma olsun veya olmasın, böbrek fonksiyonlarında 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede  $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  den düşük olması KBY için tanı koydurucudur. "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease" 2012 rehberinde KBY tanı kriterleri belirtilmiştir (Tablo 2.1) (4). KBY'de; renal osteodistrofi belirti ve bulguları, üç aydan daha uzun süren azotemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler, uzun süren üremik belirti ve bulgular, hiperfosfatemi, anemi, hipokalsemi kronik hastalık göstergeleridir. Bu farklılıklar KBY'yi, Akut Böbrek Yetmezliği'nden ayıran özelliklerdir (5, 6).

Tablo 2.1. **Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri**

<b>KBY tanı kriterleri (herhangi birinin &gt;3 ay varlığı)</b>	
<b>Böbrek hasarı belirteçleri (bir veya daha fazlası)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Albuminüri (Albümin Atılım Hızı; AER <math>\geq</math> 30 mg/24 saat veya Albümin Kreatinin Oranı; ACR <math>\geq</math> 30 mg/g )</li> <li>-İdrar sediment patolojileri</li> <li>-Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar</li> <li>-Histopatolojik değişiklikler</li> <li>-Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar</li> <li>-Böbrek nakli hikayesi</li> </ul>
<b>Azalmış GFR</b>	-GFR < 60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 rehberinde ayrıca KBY'de de Evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albuminüriye dayanan yeni bir KBY sınıflaması eklenmiştir (Tablo 2.2) (4).

Bu yeni sınıflandırmada; Evre A1; spot idrarda ACR'nin 30 mg/g'dan düşük değerleri, Evre A2; spot idrarda ACR'nin 30-300 mg/g arasında olduğu değerleri; Evre A3 ise spot idrarda ACR'nin 300 mg/g'dan yüksek olduğu değerleri göstermektedir. Spot idrarda ACR'nin 30 mg/g üzerinde olması anormal kabul edilmiştir (7, 8). ACR 30 mg/g'dan yüksek bireylerde GFR > 60 ml/dk olsa bile artmış mortalite, KBY ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) riski mevcuttur (9). Spot idrarda ACR'nin 10-29 mg/g olduğu normal değerlerde dahi risk artışı gösterilmiştir (10).

Tablo 2.2. GFR ve Albuminüri Düzeylerine Göre Güncellenmiş Kronik Böbrek Yetmezliği Sınıflandırması

<b>GFR Evresi</b>	<b>GFR ( mL/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Terminoloji</b>
<b>G1</b>	>90	Hafif veya Yüksek
<b>G2</b>	60-89	Hafif azalmış
<b>G3a</b>	45-59	Hafif-Orta azalmış
<b>G3b</b>	30-44	Orta-Ciddi azalmış
<b>G4</b>	15-29	Ciddi azalmış
<b>G5</b>	<15	Böbrek Yetmezliği (Diyaliz ile tedavi ediliyorsa D eklenir)
<b>Albuminüri Evresi</b>	<b>ACR (mg/g)</b>	<b>Terminoloji</b>
<b>A1</b>	<30	Normal-Hafif artmış
<b>A2</b>	30-300	Orta artmış
<b>A3</b>	>300	Ciddi artmış

Birinci ve ikinci evredeki hastalarda; GFR'deki azalma belirgin olmadığından ( $>60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) KBY'nin tanımlanabilmesi ve yaşla ortaya çıkan fizyolojik azalmadan ayırt edilmesi için böbrek hasarının gösterilmesi (proteinüri, böbrek boyutlarında küçülme gibi) gerekmektedir. Üç aydan daha uzun sürede GFR 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan kişiler, böbrek hasarı gösterilmese bile, kronik böbrek hastası olarak kabul edilmektedir. Bu düzeydeki azalma erişkinlerde böbrek fonksiyonunun en az % 50'sinin kaybı anlamına gelmektedir (6). Pratikte sık kullandığımız KBY'nin evrelendirilebilmesi ve ilerlemesinin değerlendirilmesi için GFR'nin bilinmesi gereklidir. Böbrek hasarını belirlemeye yönelik öncelikle yapılması gereken testler GFR ölçülmesi ve idrar analizidir (7).

Klinikte GFR hesaplanırken klirens formülleri kullanılır. En sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Bir maddenin böbrekler tarafından belirli bir zamanda temizlendiği plazma hacmi Renal Klirens olarak tanımlanır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan maddenin dolaşımında serbest bulunması, glomerüler bazal membrana serbest filtre olabilmesi, nefron boyunca sekrete edilmemesi ve geri emilmemesi, sabit hızda endojen olarak üretilmesi ve kolay ölçülebilir olması gerekmektedir (8).

GFR ölçümünde altın standart İnulin Klirensidir. İnulin klirensinin ölçümü maddenin intravenöz infüzyonunu ve idrar toplanmasını gerektirdiğinden klinik uygulamada hem masraflı hem de pratik olmayan bir yöntemdir. Klinik kullanımda en sık başvurulan yöntemler 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi veya serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne dayanmaktadır. Ancak kreatinin kas kütlesi, protein alımı, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve kronik hastalıklardan etkilenmektedir. Ayrıca kreatininin küçük miktarda da olsa tübüler sekresyona uğraması ve ölçümü esnasında meydana gelen analitik interferanslar ve kalibrasyonundaki belirsizlikler önemli bir problem oluşturur. Serum kreatinin değerleri, önemli düzeyde renal fonksiyon kaybı olana kadar referans aralık içinde kalmaktadır (9). GFR ölçümünde kullanılan formüller aşağıda sıralanmıştır.

#### ***A) Kreatinin Klirens Tayini***

24 saat idrar toplanarak; Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile ölçülür (10). Ölçüm formülü aşağıdaki gibidir.



Kreatinin klirensi (ml/dk);  $GFR = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$

### ***B) Cockcroft & Gault formülü ile (C&G)***

Serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir. Bu formül hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kaybı ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermeyebilir.

(6). Formülü aşağıda gösterildiği gibidir.

C&G;  $GFR = (140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)} \times F / \text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72$   
Hasta kadınsa  $F = 0,85$ ; erkekse  $F=1$  olarak alınır.

### ***C) The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)***

The Modification of Diet in Renal Disease formülünün bazı avantajları mevcuttur. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması KBY prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez. Yaşlı, gebe ve çocuklarda kas kitlesi azalmış olduğundan ve karaciğer yetmezliği ya da malnütrisyonu olanlarda doğru sonuç vermeyebilir. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir (10).

MDRD;  $GFR = 186 \times SCr^{-1.154} \times \text{Yaş}^{-0.203} \times [0.742 \text{ kadın ise}] \times [1.212 \text{ siyah ırk ise}]$   
 $SCr$ : serum kreatinin düzeyidir ve birimi mg/dl'dir.

### ***D) The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)***

MDRD formülü, C&G formülünden üstün olmakla birlikte sınırlamaları vardır. Bu yüzden, 2009'da The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü geliştirilmiş ve daha iyi sonuç alınmıştır (11). CKD-EPI formülünde cinsiyete göre ve kadınlarda 0.7 mg/dL, erkeklerde 0.9 mg/dL sınırlarına göre dört farklı düzenleme yapılmış, siyahlar için ek bir faktör konulmuştur. Yaş da yine dikkate alınmaktadır (Tablo 2.3). CKD-EPI formülü tüm dünyada benimsenmiş olup, GFR 90 mL/dk'ya kadar rapor edilebilmektedir. (12).

Tablo 2.3. Erişkinler İçin CKD-EPI Formülleri

Cinsiyet	Serum Kreatinin	CKD EPI Formülü
Kadın	≤0.7 mg/dL (≤62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) <sup>-0.329</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	>0.7 mg/dL (>62 µmol/L)	144 x (SCr/0.7) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤0.9 mg/dL (≤80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) <sup>-0.411</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	>0.9 mg/dL (>80 µmol/L)	141 x (SCr/0.9) <sup>-1.209</sup> x 0.993 <sup>Yaş</sup> [eğer siyahsa x 1.159]

### 2.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyoloji ve Patogenez

Kronik Böbrek Yetmezliği'ne yol açan faktörlerin ülkelere göre değişiklik gösterdiği ve ayrıca ırka, yaşa ve cinsiyete göre de farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde DM ve HT ilk sıralarda izlenirken; Japonya gibi doğu avrupa ülkelerinde de kronik glomerülonefrit de DM ve HT kadar sık izlenmektedir (13, 14).

KBY'nin ortaya çıkması ve negatif etki yaratarak ilerlemesi birçok nedenden olmaktadır. Bu nedenler "KBY Risk Faktörleri" olarak tanımlanmaktadır. KBY için risk faktörlerinin tanımlanması; hem yüksek risk grubundaki bireylerde yapılacak testler ile hastalığın erken evrede belirlenmesi ve ilerlemesinin engellenmesi, hem de KBY'nin olumsuz sonuçlarının en aza indirilmesi ve hastalığın tedavisi bakımından oldukça fazla önem taşımaktadır. Ayrıca, böbrek hastalığının ilerlemesinin önüne geçmek için toplum temelinde yapılması gerekenler konusunda da ışık tutabilir. Risk faktörleri; böbrek hasarının oluşmasına neden olan "duyarlılık faktörleri", böbrek hasarını direkt oluşturan "başlatıcı faktörler", varolan böbrek hasarının ileri seviyeye ulaşmasına neden olan "progresyon faktörleri" ve böbrek yetmezliğinde mortalite ve morbiditeyi arttıran "son dönem faktörler" olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetmezliğine sebep olan bazı önemli risk faktörleri Tablo 2.4' de gösterilmiştir (6, 15, 16).

**Tablo 2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Risk Faktörleri**

İleri yaş	Diyabetes Mellitus	KontROLSÜZ Hipertansiyon
Ailede KBY öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kütleinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner sistem taşları	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem obstrüksiyonu	Sigara içme
Düşük eğitim düzeyi	İlaç toksisitesi	Üriner enfeksiyonlar

Türkiye’de KBY’nin en sık nedeni DM’dir. Bunu HT, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı (PKBH) ve diğer nedenler izlemektedir (17). Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2015 hemodiyaliz (HD) hastalarındaki etiyolojik dağılım Tablo 2.5’te gösterilmektedir.

**Tablo 2.5. Türkiye’de KBY Nedenleri ve Dağılımı**

<b>Etiyoloji</b>	<b>Yüzde</b>
Diyabetes mellitus	34.61
Tip 1 DM	6.94
Tip 2 DM	27.67
Hipertansiyon *	26.96
Glomerülonefrit	5.93
Polikistik böbrek hastalıkları	4.57
Amiloidoz	1.88
Tübülointerstisyel nefrit	1.80
Obstrüktif nefropati	1.67
Renal vasküler hastalık	1.00
Diğer	8.17
Etiyolojisi bilinmeyen	13.41
*Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.	

## 2.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Kronik Böbrek Yetmezliği, sadece medikal bir sorun olmamakla birlikte hastaların aile, sosyal ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Ayrıca kişilerin ekonomik üretkenliklerini engellediğinden dolayı hastalığın yarattığı ekonomik kayıp daha da artmaktadır (18). Halen tüm dünyada 2 milyonu aşkın kişi RRT ile yaşamını sürdürmektedir (19). Ülkemizde SDBY nedenleri ile ilgili en doğru ve ulaşılabilir veriler TND tarafından elde edilmiştir. TND verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle ülkemizde diyaliz uygulanan veya böbrek nakli yapılmış yaklaşık 62.000 hasta bulunmakta ve toplam sağlık bütçesinin yüzde 5'den fazlası bu hastaların tedavisi için harcanmaktadır (20). Tüm dünyada Tip 2 DM ve HT'nin artmasına paralel olarak KBY insidans ve prevalansının giderek artması da beklenmektedir. Ülkemizde ise 2011 yılında yapılan "Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması'nda" (CREDIT) genel prevalans oranı %15.7 iken, bu sıklık Evre 1 KBY'de % 5.43, Evre 2'de % 5.15, Evre 3'te % 4.67, Evre 4'te % 0.27 ve Evre 5'te % 0.15 olarak tespit edilmiştir KBY evreleri arasında prevelansta en yüksek artış 1988 - 2002 yılları arasında Evre 3'te % 4.5'ten % 6'ya yükselerek gerçekleşmiştir (17, 20). "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre KBY evrelerine göre prevelans değerleri; 2013-2014 tarihleri arasında Evre 1 için %3.84, Evre 2 için % 4.04, Evre 3 için % 8.69, Evre 4 için % 0.42 ve tüm evreler için % 16.93 şeklindedir (21, 22).

Erken evre KBY'de hastalar genellikle asemptomatiktir. Bu yüzden, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda GFR düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği ve KBY taramasında kullanılan testlerin (mikroalbuminüri, tahmini GFR hesaplama formülleri) birtakım kısıtlılıkları nedeniyle KBY sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları mevcuttur. Tablo 2.6'da çeşitli ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalar yer almaktadır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda genelde benzer sonuçlar görülmüştür. Bu araştırmaların sonuçlarına göre dünyada KBY oranı % 10-16, mikroalbuminüri oranı ise % 6-14 arasında değişim göstermektedir. Sonuç olarak, dünyada 500 milyondan fazla insanda KBY olduğu tahmin edilmektedir (23).

Tablo 2. 6. **Toplum Temelli Epidemiyolojik Çalışmalarda Mikroalbuminüri ve Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansları**

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu sayısı	MA (%)	KBY (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626 1	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/HB	130.226	-	11(K),6(E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Nor folk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
<b>CREDIT</b>	<b>Türkiye</b>	<b>KÇ/L</b>	<b>10.748</b>	<b>10.2</b>	<b>15.7</b>

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; HB: Hizmet bazlı; MA: Mikroalbuminüri; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği; K: Kadın; E: Erkek

Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada; KBY oluşumunda, kadın cinsiyet, ilerleyen yaş, bazı coğrafik bölgelerde ikamet etme (Marmara, Güneydoğu Anadolu bölgeleri), kırsal yerleşim, HT ve DM varlığı en önemli bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (23).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılındaki verilere göre SDBY yeni vaka sayısı 117.162'dir. İnsidansı milyon nüfus başına 363'tür. 2013 yılında toplam 661.648 SDBY vakası varken Amerikan toplumundaki SDBY prevalansı milyon nüfus başına 2034 tür (24). Avrupa'da halen 478.990 RRT alan SDBY hastası olup prevalansı milyon nüfus başına 738, insidansı milyon nüfus başına 112'dir. Avrupa'da en düşük insidans milyon nüfus başına 27 ile Montenegro'da iken, en yüksek insidans milyon nüfus başına 216 ile Yunanistan'a aittir (25).

Türkiye'de ise TND verilerine göre 2015 yılı içinde RRT gerektiren SDBY prevalansı milyon nüfus başına 935,4 iken; insidans milyon başına 147,3 olarak belirlenmiştir. 2015 yılı sonu itibariyle toplam 1043 merkezden alınan rakamlara göre 56.951 Hemodiyaliz (HD) hastası, 3909 Periton Diyalizi (PD) hastası ve 12.800 transplantasyon hastası olmak üzere toplamda 73.660 kişi RRT almaktadır (17).

## 2.5 Kronik Börek Yetmezliği Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY erken evrelerde, GFR 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe, asemptomatiktir. GFR'nin azalmasıyla birlikte semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkar ve non spesifiktir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonu idrarı konsantrasyon yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritim bozulur ve hastalarda noktüri başlar. KBY'den etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yoktur. GFR 20-25 ml/dk olunca hastalarda üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Üremik semptom ve bulgular Tablo 2.7'de özetlenmiştir. KBY olan hastalarda SDBY'ye kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak hipervolemi, hiponatremi ve hiperkalemiye yatkınlık nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir. GFR 15 ml/dk'nın altına inince SDBY'nden bahsedilir ve hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar (26).

GFR 30 ml/dk'nın altına indiği durumlarda amonyum üretiminin azalmasına bağlı olarak metabolik asidoz gelişebilir. GFR 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken GFR'nin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. KBY seyrinde görülen divalent iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst formlar da görülebilmektedir. Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığının histolojik incelemesinde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir. Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) değerlerinin çarpımı yüksekse ( $Ca \times P > 60$ ) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren quadriceps ve achilles tendon rüptürleri olabilir (27).

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; GFR 25-30 ml/dk'nın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar. KBY'de prokoagülan faktörlerde artış, endojen antikoagülanlarda

azalma, azalmış fibrinolitik aktivite, endotel hasarı gibi sebeplerden dolayı tromboza yatkınlığın artmış olduğu bilinmektedir (28). Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. HT, artmış Koroner Arter Hastalığı (KAH) riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir (29).

Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir. Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiiodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir. KBY hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi anemidir. Genellikle GFR 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokritte düşme başlar. Hastaların çoğunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir. Kanama eğilimini artıran önemli faktörler platelet (plt) fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı-plt etkileşimi bozukluklarıdır. Hastalarda ciddi enfeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal enfeksiyon bulguları daha az olabilir. Hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve prostat kanseri riski artmıştır. Miyopatinin en önemli nedeni D vitamini metabolizması bozukluklarıdır (29, 30).

Malnutrisyon KBY hastalarında önemli bir sorundur. Hastaların % 40-70'inde görülür. Çoğu hastada malnutrisyonun en sık gözlenen ve tedavi edilebilir olan nedeni yetersiz diyalizdir. İnflamatuvar durum, diyalizat ile protein kaybı, metabolik asidoz, gastroparezi, fosfat bağlayıcıların kullanımı, hastalarda nutrisyonu bozan diğer parametrelerdir. Protein Katabolizma Hızı'nın (PCR) 0.8 g/kg/gün'den düşük olması, vücut ağırlığının ideal kilonun %80'inden düşük olması, serum albümin değerinin 4 g/dL'den düşük olması, rezidüsü olmayan hastalarda serum kreatinin ve üre düzeylerinin düşüklüğü diyaliz hastalarındaki malnutrisyon göstergeleridir. Diyalizatla protein kaybının hemodiyalizden daha fazla olması, karındaki diyaliz sıvısının şişkinliğe neden olarak iştahı azaltması, çoğu Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) hastası diyabetik olduğu için yavaş gastrik boşalma, diyalizatın absorpsiyonu ile olan hiperglisemi ve bunun iştahsızlığa neden olması PD hastalarında malnutrisyona katkıda bulunan faktörlerdir. Diyetin her birey için ayrı olarak düzenlenmesi, optimal diyaliz dozunun verilmesi, oral besinleri tolere edemeyen hastalarda parenteral nutrisyon uygulaması tedavide uygulanan yöntemlerden birkaçıdır (31, 32).

Tablo 2.7. **Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri**

Organ Sistemi	Semtom-Bulgu
<b>Sıvı-Elektrolit Bozuklukları</b>	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
<b>Sinir Sistemi</b>	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, ruhsal bozukluklar, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyonda azalma, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak sendromu, bacaklarda uyuşma ve kramplar, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma
<b>Gastrointestinal Sistem</b>	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
<b>Hematoloji-İmmünoloji</b>	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
<b>Kardiyovasküler Sistem</b>	Hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı, perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati
<b>Pulmoner Sistem</b>	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
<b>Cilt</b>	Kaşınıtı, üremik döküntü, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, ülserasyon, nekroz
<b>Metabolik-Endokrin Sistem</b>	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, hiperürisemi, malnütrisyon, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libidoda azalma, hiperprolaktinemi
<b>Kemik</b>	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
<b>Diğer</b>	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, noktüri, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu
<i>(Türk Nefroloji Derneği'nden yararlanılmıştır)</i>	

## 2.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Kronik böbrek hastalığı tanısı konduktan sonra diyaliz tedavisini geciktirecek önlemler ve tedaviler uygulanır. Hastalığın ilerleme sürecinde, böbreğin işlev kaybı sonucu gelişen sorunları azaltmak için çeşitli ilaç tedavileri uygulanmalıdır. Böbreklerin süzme işlevini vücudun ihtiyaçlarını karşılayacak derecede yapamadığı zaman ise diyaliz tedavileri veya böbrek nakli gündeme gelir. RRT gereken hastaların belirlenmesi ve uygun eğitimin verilmesi gerekmektedir. Son yayınlanan KDIGO klavuzuna göre KBY'de tedavi önerileri şu şekilde sıralanmıştır (33).



- Tedavinin etyoloji, yaş, kardiyovasküler hastalıklar, eşlik eden hastalıklar ve KBY'nin ilerleme riski göz önüne alınarak bireyselleştirilmesi,
- Nefrotoksik ajanlar, sıvı elektrolit bozuklukları, hipotansiyon veya HT, anemi, üriner sistem obstrüksiyonu, kontrolsüz diyabet gibi predispozan faktörler mevcutsa ortadan kaldırılması,
- Sistolik kan basıncının (SKB)  $\leq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB)  $\leq 90$  mmHg olması,
- Albuminüri  $>30$  mg/gün olan ve SKB  $>130$  mmHg ya da DKB  $>80$  mmHg olan hastalarda, SKB  $\leq 130$  mmHg ve DKB  $\leq 80$  mmHg olacak şekilde tedavi edilmesi,
- Albuminüri  $>300$  mg/gün olan hastalarda Anjiyotensin Reseptör Blokeri (ARB) ya da Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACE-I) tedavisi,
- Diyabetik KBY olan hastalarda albuminüri 30-300 mg/gün arasında olsa da ARB ya da ACE-I tedavisi,
- KBY'nin ilerlemesini önlemek için ACE-I ile ARB'lerin beraber kullanılmaması,
- Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının ilerlemesini geciktirmek için hedef Hemogloblin A1c (HbA1c)'nin yaklaşık % 7 olması,
- 0.8 gr/kg/gün olacak şekilde protein kısıtlaması,
- Evre 4 KBY (GFR  $<30$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalara RRT'ye hazırlık yapılması ve uygun eğitimin verilmesi,
- Günde  $<90$  mmol (5 gr NaCl) olacak şekilde düşük tuz alımı,
- Sigaradan uzak durulması ve engel bir durum yoksa haftada 5 gün en az 30 dakika fiziksel aktivite yapılması,
- Evre 3b-5 KBY (GFR  $<45$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalarda PTH, Ca, P ve alkalin fosfataz düzeylerinin belirlenmesi önerilmektedir. Bu hasta grubunda serum P konsantrasyonlarının referans değerlerine göre normal sınırlarda tutulması,
- Yüksek PTH düzeylerinin baskılanması için vitamin D takviyesi ya da vitamin D analogları kullanılması,
- Serum bikarbonat düzeyi  $< 22$  mmol/L olan hastalarda, oral bikarbonat tedavi ile serum bikarbonat düzeylerinin normal sınırlarda tutulması, önerilmektedir (34).
- İlaç kullanımlarında uygun renal dozun ayarlanması, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, ve yan etkiler açısından kullanılan ilaçların düzenli olarak gözden geçirilmesi önerilmektedir (35).

### 2.6.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri

Kronik Böbrek Yetmezliği'nin erken dönemde tanınmaması ve sonuçlarıyla komplikasyonlarından kaçınılmaması, bu hasta grubunda RRT sonuçlarını da olumsuz etkilemektedir. Günümüzde renal replasman tedavisinde hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal trasplantasyon kullanılmaktadır (36).

ABD'de 2013 yılında yeni vakaların % 88,2 HD ile RRT'ye başlarken, % 9,0 PD ile ve % 2,6 preemptive böbrek transplantasyon uygulanmıştır. SDBY olan tüm olguların ise % 63,7'si HD , % 6,8'i PD ve % 29,2'si böbrek nakli ile tedavi olmuştur (37). Türkiye'de ise TND verilerine göre 2015 yılı sonunda RRT alan SDBY hastalarının % 77,31'sini HD, % 5,31'ünü PD, % 17,38'ünü da transplantasyonlu hastalar oluşturmaktadır. Ülkemizde 2015 yılı içinde RRT gerektiren SDBY prevalansı milyon nüfus başına 935,4 iken; insidans milyon başına 147,3 olarak belirlenmiştir. 2015 yılı sonu itibariyle toplam 1043 merkezden alınan rakamlara göre 56.951 HD hastası, 3909 PD hastası ve 12.800 transplantasyon hastası olmak üzere toplamda 73.660 kişi RRT almaktadır (17).

RRT endikasyonu oluştuğunda replasman tedavisi seçeneğinin planlanması için böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde ve üremik semptomların ortaya çıkmasından önce hasta HD, PD ve renal transplantasyonun avantaj ve dezavantajları konusunda bilgilendirilmelidir (38, 39). GFR < 30 ml/dk düzeyine ulaştığında RRT konusunda hasta bilgilendirilmelidir. GFR < 20 ml/dk olunca arteriovenöz fistül oluşturulması, kalıcı periton kateteri takılması veya hastanın canlı böbrek vericisi varsa transplantasyon hazırlıkları yapılması gerekir. Canlı vericisi olmayanların da organ bekleme listesine kayıt edilebilmesi için gerekli hazırlıklar yapılarak listeye kayıt ettirilmelidir (40). Diyalize başlama zamanı klinik bulgulara göre hastalar arasında değişiklik gösterebilmektedir (41, 42). 2015 yılında yayınlanan The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) kılavuzuna göre GFR < 30 ml / dk / 1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda tedavinin başarıya ulaşabilmesi açısından diyaliz konularına ilişkin gerekli eğitimin verilmesinin önemi vurgulanmaktadır (43).

## 2.6.2 Diyaliz tedavileri

### a) Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında bir makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. Deneysel olarak ilk diyaliz 1913 yılında bilateral nefrektomize köpeklere uygulanmıştır. İnsanda ilk HD uygulaması ise 1946 yılından Willem Johan Kolff tarafından akut böbrek yetmezliği tedavisinde uygulanmış, 1960'lı yıllardan itibaren de SDBY olan hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (44). HD işleminin üç ana birleşeni vardır;

- Diyalizör (filtre)
- Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem
- Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat)

Hemodiyalizin yeterli performansı gösterebilmesi için kan dolaşımına erişkinlerde 200-600 ml/dakika hızında yeterli kan akımının sağlanması için stabil bir vasküler giriş yolu gerekir. Bunun için de kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gerekmektedir. Erişim için genellikle dominant olmayan üst ekstremiteler seçilir. Çünkü alt ekstremitelerde arteriyel çalma sendromu ve enfeksiyon riski daha fazladır (44, 45).

HD için vasküler erişimin üç ana tipi vardır. Birincil Arteriyö Venöz (AV) fistül, sentetik AV fistül (AV greft), ve çift lümenli kelepçeli tünelli kateter. Kalıcı vasküler erişim yerleştirilmesini kolaylaştırmak için, 2008 Society for Vascular Surgery Kılavuzu hasta GFR <20-25 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak tanımlanan evre 4 KBY geçtiğinde hastanın vasküler erişim yolu için cerraha yönlendirilmelidir (40). AV fistül uzun dönem açıklık oranının yüksek olması ve komplikasyon oranlarının daha düşük olması sebebiyle tercih edilen bir yöntemdir. 2006 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzuna göre fistülün, beklenen HD zamanından en az altı ay önce hazırlanması tavsiye edilir (46).

### b) Periton Diyalizi

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak, doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma

düşüncesinden PD geliştirilmiştir (44). PD kateterleri de batın boşluğuna yerleştirilir yerleştirilmez kullanılabilme avantajına sahiptir. Klinik pratikte, sıvı sızmasını engellemek amacıyla 10- 14 gün de beklenebilmektedir (47, 48). Diyalizat olarak glukoz gibi bir ozmotik ajan kullanılmaktadır, yaklaşık dört saat bekleyen sıvı içindeki glukozun % 40' ı absorbe edilir ve ozmotik gradyent sayesinde ultrafiltrasyon gerçekleşir. Batın içi yapışıklıkları olmayan, dolaşım dengesizliği ya da vasküler giriş sorunu olan, HD merkezine kolay ulaşamayan, diyet kısıtlamalarına uyumu fazla olmayan, ciddi kanama bozukluğu ve anemisi olan hastalarda PD tercih edilebilmektedir (49). PD'ye göre HD uygulamasının haftada 2-3 kez 4-6 saat süre gerektirmesi diğer zamanlarda hastanın serbest olması, malnütrisyon ve volüm problemleri ile daha az karşılaşılması, hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması, batına ait komplikasyonların görülmemesi gibi avantajları mevcuttur (50 - 53)

### c) Renal transplantasyon

2015 yılında Türkiye'de RRT gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına çocuk hastalar da dahil edilerek 935.4 olarak saptanmıştır. **Tablo 2. 8'de** 2015 yılında Türkiye'de RRT insidansı milyon nüfus başına çocuk hastalar ve yeni transplant yapılan hastalardan yalnızca preemtif olanlar da dahil edilerek 147.3 olarak hesaplanmıştır (54).

**Tablo 2.8. Türkiye Renal Replasman Tedavisi (RRT) İnsidansı**

	n	%
Hemodiyaliz	9590	82,69
Periton diyalizi	995	8,58
Transplantasyon	1012	8,73
Toplam	11597	100,00

Transplantasyon; SDBY evresindeki bir hastaya, canlı bir kişiden (tercihen birinci derece akrabadan) veya kadavradan (beyin ölümü gerçekleşmiş ancak kan dolaşımı süren ve böbrek fonksiyonları henüz bozulmamış olanlardan) alınacak bir veya iki böbreğin nakledilmesi işidir. Renal replasman tedavileri arasında en fizyolojik ve tedavi maliyeti bakımından da en avantajlı olanıdır (55). Çünkü transplantasyon ile, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz

işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir ve yaşam süresine olan olumlu etkisi nedeni ile diyaliz yöntemlerine göre daha üstün bir tedavi yöntemidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstre renal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immünsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın olması transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece DM kesin kontraendikasyon değildir (56, 57). Transplantasyon canlı ya da kadavra donörlerden yapılabilmektedir. Transplantasyon işlemi öncesi diyaliz işlemine hiç gerek duyulmamışsa preempitif transplantasyondan söz edilir. Transplantasyonla ilgili ilk girişimler yirminci yüzyıl başlarında başlamış olmasına karşın, ilk başarılı transplantasyon ameliyatı 1954'te Murray ve arkadaşlarınca ABD'de yapılmıştır. Daha sonraki dönemde immünsupresif tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak, günümüzdeki modern transplantasyon aşamasına gelinmiştir (58).

### **2.6.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Takip**

Kronik böbrek hastalığı olan tüm bireylerde yılda bir GFR saptanmalıdır. Proteinüri varlığı ve derecesi kronik böbrek hastalığı için tanısal, prognostik ve tedavi göstergesi olan bir parametredir. Bu sebeple tarama için spot idrarda (sabah ilk idrar) standard dipstick test ile ya da toplanan 24 saatlik idrarda protein aranmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda tansiyon takibi yapılmalıdır. Rutin incelemelerde GFR, üre, kreatinin, elektrolitler, Ca, P, lipit profili, hemogram düzeyi yakından takip edilmelidir. GFR düzeyi 30'un altına inen hastalar nefrolojiye yönlendirilmelidir (44).

KBY'de protein kısıtlaması yapılıyorsa hastalar 3- 6 haftada bir yeterli kalori alımı ve protein malnütrisyonunun bulguları açısından kontrol edilmelidir. Her ne kadar protein malnütrisyonunu tam olarak yansıtmasa da albumin, prealbumin, kolesterol düzeylerinin aylık olarak takip edilmesi önerilmektedir. Hastaların protein kısıtlı diyetlerine uyumlarının takibi, 24 saatlik idrarda kan üre azotu değeri üzerinden hesaplanabilmektedir. Protein alım düzeyi, diyaliz öncesi dönemde hastasını takip eden nefroloğun görüşüne göre (genellikle günde 0,6-1 gr/kg arasında) önerilir (4). Protein kısıtlaması yapılırsa, alınan proteinin yarısının yüksek biyolojik değerli kaynaklardan gelmesi önemlidir (bunlar yüksek oranda esansiyel

aminoasitleri içerirler) (2). Hastaların malnütrisyona girmemesi için ve bu durumu belirten bulguların saptanması için yakından takipleri uygundur.

Diyaliz öncesi KBY'li hastalarda lipit metabolizmasında bozukluklar görülebilir. Enerjinin %30-35'i yağlardan, %50'si karbohidratlardan gelecek şekilde ayarlama yapılmalıdır. Diyetle lifin günlük ortalama 14 g/1000 kkal olmasına dikkat edilmelidir; çünkü bağırsak hareketlerinin düzenlenmesinde lif, çok etkin rol oynamaktadır (6, 59).

Hiperfosfatemi çoğu zaman ileri KBY'de ve genel olarak GFR normalin %20-30'una düştüğünde belirgin olur (59). KBY' de yükselen P değerini düşürmek için diyetle alınan P miktarının 800-1000 mg/gün'e düşürülmesi gerekmektedir. KBY'de 1,25-dihidroksikolekalsiferol üretiminin düşmesine bağlı olarak bağırsaklardan Ca Emiliminde azalma olur. KBY'de Ca dengesini pozitif yönde tutabilmek için günde 2000 mg'yi aşmadan Ca alınmalıdır (2). Alfakalsidol ve kalsitriol kullanılması, diyaliz öncesi ve diyalize bağımlı hastalarda serum Ca düzeylerinin normal seviyede kalmasına olanak sağlar, ancak hiperkalsemi olabileceği göz önünde bulundurularak düzenli takip yapılması gerekmektedir (59).

Böbrek hastalıklarının çoğunda, hafif-orta derecede sodyum ve sıvı tutulumu olur ve bu durum HT oluşmasına neden olur (59). KBY ve hipertansiyonu olan hastaların diyetindeki sodyum içeriğinin günde 2,4 gr 'dan daha az olması; aşırı sodyum birikiminin önlenmesine yardımcı olur, su içme ihtiyacını kontrol ederek sıvı kısıtlamasına yardım eder (2).

## **2.7 Tam Kan Parametreleri**

Tam kan (Hemogram) parametreleri, 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren en çok kullanılan laboratuvar tetkiklerinden biri olup genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, anemi, enfeksiyon, lösemi ve diğer bir çok hastalığın tanısında kullanılır. Patolojik durumlar hakkında önemli ipuçları veren hemogram parametrelerini numunenin alınma biçimi, numunenin alım yeri, yaş, cinsiyet, gebelik, sigara içimi ve rakım gibi bir takım fizyolojik faktörler etkilemektedir. Tam kan parametreleri başlıca lökosit, eritrosit, hemoglobin (hgb), hematokrit, trombosit (platelet) sayımını kapsar (60).

### 2.7.1 Lökosit

Lökosit (WBC) veya akyuvarlar olarak da adlandırılan beyaz kan hücresi, kemik iliğinde üretilir. Vücudu dış etkenlere ve enfeksiyonlara karşı koruyan lökositler, bağışıklık sisteminin önemli bir bölümünü oluştururlar. Sağlıklı bir yetişkin insanın bir litre kanında  $4 \times 10^9$ - $11 \times 10^9$  adet beyaz kan hücresi bulunur. Bu miktar Lösemi hastalarında 50.000'e kadar çıkar. Lökositler kan dışında lenf sistemi, dalak ve diğer vücut dokularında da bulunur. WBC tanımı tüm beyaz hücre tiplerini kapsayan kaba bir tanımdır. Birden fazla WBC tipi vardır. Bu çeşitler çekirdek büyüklüklerine, yapılarına ve bazı boyalara karşı olan afinitelerine göre sınıflandırılırlar. Lökositler; Granülositler, Lenfositler, ve Monositler olmak üzere üç temel gruba ayrılırlar. Çekirdekleri tanecikli olan Granülositlerin görevi, giren mikrobu yutmak ve sindirmek (fagositoz)'dur. Granülositlerin de alt çeşitleri vardır. Bunlar boyalarla boyanmalarına göre Nötrofil, Bazofil ve Eozinofil lökositler olarak adlandırılırlar. Lenfositler ve plazma hücrelerinin görevleri dolaylı savunma sağlayan maddeleri yapmaktır. Bu maddelere Antikor ismi verilir. Monositler, görevleri mikropları yutmak olan akyuvarlardır.  $1 \text{mm}^3$  kandaki WBC sayısının 4.000'in altına düşmesine lökopeni, 10.000'in üstünde olmasına lökositoz denir. Lökositlerin arttığı durumlar; apandisit, tonsillit, menenjit, apseler, bakteriyel enfeksiyonlar, romatizma, lösemi, gebelik, aşırı sigara tüketimi gibi durumlardır. Lökositlerin azaldığı durumlar: Riketsiyöz, Aplastik anemi, Tifo ve paratifo, Bruselloz, Miliyer tüberküloz ve benzeri hastalıklardır. İmmünesupresif ilaçlar, bazı antibiyotikler, antitiroid ilaçlar, diüretik ilaçlar ve kemoterapi ilaçları da lökopeniye sebep olabilir. (61, 62).

### 2.7.2 Hemoglobin

Hemoglobin (Hgb) 4 heme grubu ve polipeptid yapıdaki globin zincirlerinden oluşmaktadır. Globinde bulunan bir polipeptit zincirine bir hem grubu tutunur. Her bir hem grubu da bir protoporfirin halkası içine tutunmuş bir demir atomundan yapılmıştır. Hem'in yapısında bulunan ferröz demir atomları oksijene ( $\text{O}_2$ ) bağlanır ve  $\text{O}_2$  transportunda görev alır. 1 gram Hgb tam doymuş haliyle 1.34 ml  $\text{O}_2$  taşır. Hgb, akciğer kapillerinden aldığı oksijeni dokulara, dokulardan aldığı karbondioksiti akciğerlere taşır (61, 63, 64).

### 2.7.3 Trombositler (plateletler)

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir ve kemik iliğinin megakaryosit denilen büyük hücrelerinin parçalarından oluşur. Bu megakaryosit parçaları sistemik dolaşıma girince trombosit adını alırlar (65).

Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür (66). Plt membran fosfolipidleri, prostaglandin (PG) ve Tromboxan A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; plt boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller Adenozin Difosfat (ADP) substansları, serotonin ve Ca iyonları içerir. Trombositlerdeki α- granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β- tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir (67).

Trombositlerin normal değeri 150–450x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> arasındadır. Yaklaşık 9-10 gün içinde dalakta parçalanırlar. Plateletler temel olarak hemostaz ve trombozda önemli rol oynarlar. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda plateletlerin enfeksiyon ve inflamasyonda da büyük bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır (68, 69). Aktive olmuş plt zarlarından salınan kemokinlerin immün cevapta önemli roller aldığı gösterilmiştir. Salınan bu kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granülosit, monosit gibi çalıştığı ve hatta direkt antimikrobial etkisinin olduğu gösterilmiştir (70).

Birçok ilaç, bitkisel kaynaklı ürün, gıda ve çeşitli hastalıkların plt fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Plt fonksiyon bozukluğuna yol açabilen hastalıklar da (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, tiroid hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, myeloproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendrom, maligniteler ve kalp damar hastalıkları gibi) sorgulanmalıdır. Bu hastalıklar, trombositopeni varlığına, morfolojik olarak plt büyüklüklerine ya da etkiledikleri alanlara göre sınıflandırılabilirler. (71) Tüm bunlara ek olarak, albinizm, sağırılık, nefrit ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klinik özellikler kalıtsal plt hastalıklarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir. Trombositozlu olgularda bunun süresinin saptanmaya çalışılması yanında, yeni travma veya cerrahi, splenektomi yapılması, bölgesel veya sistemik enfeksiyon veya inflamasyon, yeni veya geçmiş kanama, tromboz



veya demir eksikliği, kronik hematolojik hastalık varlığı, malignite varlığını düşündürebiyecek kilo kaybı ve halsizlik gibi şikayetler aranmalıdır (72).

Trombosit sayımı direkt gözle veya tam kan sayım cihazları ile yapılabilir. Trombositopeni plt değerinin  $< 150 \times 10^9/l$  olmasıdır. Ancak normal popülasyonun %2,5'inin bu değerin altında yer alabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Trombositopeni saptandığında örneğin pıhtılı olması, yanlış hasta ve diğer laboratuvar hataları dışlandıktan sonra ilk olarak yalancı trombositopeni değerlendirilmelidir. Yalancı trombositopeni genellikle tam kan tûpünde antikoagûlan olarak EDTA kullanıldığında meydana gelmekte ve periferik yaymada (PY) büyük plt kümelenmelerinin görûlmesi ile ayrılabilir. Tam kan sayımı için heparin veya sitrat kullanılması ile doğru sayım sonucu elde edilebilmektedir. Makrotrombositopeni sendromlarında da, otomatik tam kan sayım cihazlarında dev trombositlerin WBC olarak sayılmalarından dolayı, plt sayımı hatalı olarak düşük çıkabilmektedir. Halen trombositlerin kalitatif ve kantitatif anormalliklerinin değerlendirilmesinde PY'nin direk olarak değerlendirilmesinin yerine konulabilecek bir yöntem yoktur. PY antikoagûlan kullanılmamış kandan (parmak ucundan) taze olarak hazırlanmalıdır. PY'de normal fonksiyona sahip trombositler kümeler oluştururlar. Bu kümelenmelerin görûlmemesi plt fonksiyon bozukluğunu düşündürmelidir. PY'de normalde 100'lük büyütmede her alanda yediden daha az plt görûlmesi trombositopeni yönünden uyarıcı olmalıdır (72).

## **2.8 Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)**

Ortalama trombosit hacmi, kırmızı kan hücreleri için mean corpuscular volume (MCV)'ye benzer bir değeri olup, femtolitredeki (fL) dolaşan ortalama trombosit hacmidir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri tam kan sayımının bir parçası olarak hesaplanır. MPV ölçümleri bazı merkezlerde plt hacminin optik teknoloji kullanılarak ölçümü ile, ya da empedans teknolojisi sistemlerinde dönüştürülmüş log normal plt hacim verilerinin geometrik ortalaması ile belirlenir (73). Hastanın gerçek plt dağılımı logaritmik normal dağılıma uymayabilir. Üreticiler her biri kendi algoritmaları içerisinde belirli MPV aralığı belirler. Bu aralık kullanılan aletin türüne, ölçüm yöntemine göre değişebilir. Hastalar için spesifik bir hematolojik cihaz kullanan laboratuvarın referans aralığına bakılmalıdır. Empedans teknolojisi ile normal plt sayısına sahip bir yetişkinin normal MPV değeri 6-13,2 (fL) olarak

belirlenmişken, optik yöntemlerle yapılan ölçümde 5,6-12,1 (fL) aralığı normal aralık olarak kabul edilmektedir (74). MPV'nin ilk ortalaması Giles ve ark. tarafından verilmiştir. Beş bin kan örneğinde MPV değerlerini kaydettikleri çalışmada hastaneye yatırılmış yetişkinlerin % 95'inin MPV değerinin 7 ila 10.5 (fL) arasında değiştiğini gösterdiğini belirlemişlerdir (75).

MPV değerinde artış demek trombositlerin çaplarının artmış olması demektir. Normal koşullarda plt sayısı ile boyutu arasında ters bir ilişki vardır. Plt sayısı düştüğünde trombopoetin tarafınca uyarılan kemik iliği megakaryosit üretimine başlar bu da trombositlerden daha büyük olan megakaryositlerin kana salınımı demektir. MPV genellikle trombositopeni ayırıcı tanısında istenir. Plt volüm parametreleri, 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmekte ve plt büyüklüğünü değerlendirmede objektiftir (76). Plt volümü, plt fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (77). MPV klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılarak ölçülmektedir (78).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler (79-81). Plt parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel siklustan etkilenmez (76-78). Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler ve artmış MPV, trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin büyümesi ile ilişkilidir. Artmış plt aktivitesi, artmış plt hacmi ile ilişkilidir (80). Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar. Dolayısıyla plt hacim belirteçlerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik ve tanısal önem arz edebilir (82). Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda akut miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme gibi arteryal trombotik olaylarda, akut koroner sendrom, DM, serebrovasküler olaylar, pre-eklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve sepsiste MPV'de artış olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalara göre vasküler ve trombotik anormallikler dışında, pnömokonyoz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, primer bilier siroz, psöriyazis, varikosel, idiyomatik subjektif tinnitus, panik bozukluklar, juvenil idiyomatik artrit, benign prostat hiperplazisi (BPH)'ne de MPV yüksekliği eşlik etmektedir. Aplastik anemi gibi kemik iliği yetmezliği durumlarında (74), hipersplenizmde (83), Wiskott-Aldrich sendromu'nda düşük MPV değerleri gözlenir (74).

### 2.8.1 MPV'nin Klinik Önemi

Ortalama platelet hacmi, plt boyutlarını en doğru gösteren belirteçtir. Büyük trombositler,  $\alpha$ -granül formunda P-selektin, serotonin (5-hidroksitriptofan), ADP ve  $\beta$ -tromboglobulin gibi protrombotik sitokinleri içerir. Büyük plateletler daha fazla hücre içi TxA<sub>2</sub>'ye, daha fazla yapışma reseptörü, glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb-IIIa'ya sahiptirler (84). Protrombotik faktör TxA<sub>2</sub>'nin fazlalığına tepki olarak plt fonksiyonları ve dolayısıyla MPV artar (85, 86). Plt fonksiyonunda MPV, plt sayısından daha değerlidir (87). Plt üretiminde artış olduğunda, MPV de artmaktadır (88). Büyük trombositler enzimatik ve metabolik olarak küçük trombositlerden daha aktiftir ve daha fazla TxA<sub>2</sub> üretirler (89) Büyük plateletlerdeki bu farklılıklar inflamasyon ve vasküler hastalıkla ilişkili endotel fonksiyonlarında etkilere sahiptir. Aslında, çeşitli çalışmalar MPV ve vasküler hastalık arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Choi ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, MPV'nin asetilkolin kaynaklı koroner vazospazmı ön görebildiği gösterilmiştir (90).

Plt fonksiyonlarındaki bozuklukların Koroner Yavaş Akım (KYA)'ın gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (91). KYA hastalarında bu anlamda antiplatelet tedavinin yararının olabileceği düşünülebilir (92). MPV'nin yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir; bu da miyokard infarktüsü için bir risk faktörü olabilir (93). MPV ne kadar büyükse trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir . Büyük trombositler adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. Artmış MPV artmış kardiovasküler hastalık riskinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (94-98). Literatürde MPV ile HT (99) ve dislipidemi (100) arasında ilişki olduğunu bildiren birkaç vaka kontrollü çalışma mevcuttur.

Kario ve arkadaşları 1992 yılında yaptıkları çalışmada yaşlı sağlıklı sigara içen bireylerde MPV'nin arttığını ama genç sağlıklı bireylerde sigara kullanımı ile MPV arasında bağ olup olmadığının bilinmediğini belirtmişlerdir. Sigara içen aterosklerotik hastalarda plt sayısı ve MPV'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV'nin %10 azaldığı saptanmıştır. Sigara kullananlarda MPV'nin artmasının aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (101). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise sigara bırakma tedavisi sonrası sigarayı bırakan hastalarda MPV değerlerinde anlamlı düşme gözlemlendiği belirtilmiştir (102).

Kanser hücreleri ile trombositler arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Kanser hastalarında plt aktivasyonu ve tromboembolik olaylar sık sık meydana gelmektedir (103, 104). Akciğer kanseri de dahil olmak üzere kanser hastalarında trombositoz da sık görülmekte ve artmış plt sayısı kötü survi ile ilişkilidir (105, 106). Pedersen LM ve arkadaşları 1115 akciğer kanseri hastasında trombositozu araştırmışlar ve bu hastalardaki trombositoz prevalansını %32 olarak bulmuşlar (105). MPV artışı Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) (101) ve sigara içimi (107) gibi göğüs hastalıklarını ilgilendiren patolojilerde gösterilmiştir.

MPV ile inme prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda MPV ve inme prognozu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (108, 109). Geç dönem prognoza yönelik yapılmış, çok sayıda hastadan oluşan prospektif çok merkezli bir çalışmada iskemik inme geçirmiş olan hastalarda MPV büyüklüğünün tekrarlayan inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada MPV ile iskemik inme arasında anlamlı ilişki bulunduğu halde hemorajik inme arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (110). İskemik inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada MPV ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine aynı çalışmada MPV ile sepsis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (111).

Mide kanserli hastaların ameliyat öncesi MPV değerlerinin incelendiği bir çalışmada tümör boyutu büyük olan hastalardaki MPV değerlerinin tümör boyutu küçük olan hastalardaki değerlere göre daha yüksek olduğu bulunmuş (112). Tiroid kanserli hastalarda ve sağlıklı hastalardaki MPV değerlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, tiroid kanserli hastalardaki MPV değerlerinin normal hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (113). Endometrium kanseri ile MPV ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada endometrium kanserli hastalarda MPV'nin sağlıklı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (114). Pankreas kitlelerinde yapılan bir başka MPV ile ilgili bir çalışmada ise, rezeksiyon sonrası patolojileri malign olan hastalardaki MPV değerlerinin, benign olanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (115).

DM'de büyük trombositlerin olduğu ve bu megatrombositlerin bu hastalardaki plt agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu düşünülmüş ancak Tip 1 ve Tip 2 DM arasında MPV farklılığının olmadığı gösterilmiştir (76, 77). Fakat

DM'li hastalarda MPV'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (77).

### **2.8.2 Kullanılan İlaçların MPV'ye Etkileri**

Vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Yapılan bir çalışmada Esansiyel HT tedavisinde kullanılan propranol'ün MPV'yi arttırdığı bildirilmiş, ACE-I'lerinin (perindopril, quinapril, lisinopril, enalapril) MPV üzerine etkileri saptanamamıştır (116, 117). Diğer çalışmalarda ise ACE-I'lerinin ve ARB'lerin doza bağlı olarak, plt aktivasyonunu ve endotel hasarını, dolayısıyla MPV'yi azalttıkları bildirilmektedir (116-119). Ailevi hiperkolesterolemide Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) Aferezi MPV'yi azaltmaktadır. Ayrıca düşük tuz alımı MPV'yi 7 günde düşürmektedir. Akut miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olayların tekrarını önleyen, plt kümelenmesini azaltan balık yağının MPV üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (76, 120). Seratonine bağlı artmış MPV, doksazosin ile azaltılabilir (121). Losartan'ın TXA2'ye bağlı plt şekil değişikliğini ve plt aktivasyonunu inhibe ettiği (117) tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı plt agregasyonu ve fibrinojen seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (122).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamıza Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unda 05/07/2017 tarihinde alınan 2017/43 nolu onay sonrası başlandı. Çalışmamızda hastanemiz Nefroloji Kliniği'ne tedavi amaçlı başvuran hastaların 2012-2017 yılları arasındaki verileri kullanıldı.

Çalışmaya 108 kadın ve 92 erkek olmak üzere toplam 200 kişi katılmıştır. Hastalar böbrek fonksiyonlarına (GFR değerleri) göre sınıflandırıldığında 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda Evre 3 (GFR:30-59.99) 84, Evre 4 (GFR:15-29.99) 52, Evre 5 (GFR:<15) 64 hasta bulunmaktadır. Hastaların 6 aylık izleminde ilk ve son GFR değerleri CKD-EPI formülü ile hesaplanmıştır (11). MPV ölçümlerinin yapıldığı merkezlerde MPV genellikle 2 yöntem ile hesaplanmaktadır. Birinci yöntemde; plt hacmi optik saçılım teknoloji kullanılarak ölçülür. İkinci yöntemde ise, elektriksel impedans teknolojisi sistemlerinde dönüştürülmüş log normal plt hacim verilerinin geometrik ortalaması ile belirlenir. Dolayısı ile MPV değeri ölçüm tekniğine göre değişebilir, cihaza bağımlıdır (73). Balıkesir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde MPV ölçümü elektriksel impedans teknolojisi ile yapılmakta olup normal ölçüm aralığı 7-11 fL'dir.

#### 3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17.0 (Statistical Package For Social Science, SPSS Inc.,Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler; n ve % olarak ifade edildi. Veriler arası korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi ile kullanıldı. Gruplar arası verilerin ikili karşılaştırmalarında Bağımlı Örneklem t-Test, tüm katagorik verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA, Chi-Square ve gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda ise Post Hoc Tukey HSD testleri kullanılmıştır.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Bulguları

Akut enfeksiyon durumu gözlenen hastalar, HD tedavisi altında olan hastalar ve karaciğer sirozu tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 18 yaş üstü olup KBY tanısı konulan Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kriterleri sağlayan toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda incelediğimiz toplam 200 hastada kadın sayısı 108 ve erkek sayısında 92'dir.

Hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Verileri

Parametreler	Cinsiyet	n	Ortalama	S.S	F	p
Vücut Ağırlığı (kg)	K	108	73,20	16,65	0,116	0,734
	E	92	79,78	14,28		
Yaş (yıl)	K	108	64,70	11,91	8,830	<b>0,003</b>
	E	92	65,29	12,56		
(SKB) (mmHg)	K	108	146,25	24,73	0,012	0,912
	E	92	145,89	20,40		
(DKB) (mmHg)	K	108	80,66	12,32	0,108	0,743
	E	92	80,08	12,70		
Nabız	K	108	75,79	10,11	5,646	<b>0,018</b>
	E	92	72,88	6,69		
Parametreler	Cinsiyet	n	Hastalığı Olmayanlar	Hastalığı Olanlar		
DM	K	108	67 (% 55,4)	41 (% 51,9)	0,829	0,632
	E	92	54 (% 44,6)	38 (% 48,1)		
HT	K	108	10 (% 62,5)	98 (%53,3)	2,037	0,474
	E	92	6 (% 37,5)	86 (% 46,7)		
GLOMERULONEFRİT	K	108	103 (% 53,4)	5 (% 71,4)	3,605	0,349
	E	92	90 (% 46,6)	2 (% 28,6)		
PKBH	K	108	101 (% 54,9)	7 (% 43,7)	2,944	0,394
	E	92	83 (%45,1)	9 (% 56,3)		
ASKVH	K	108	80 (% 63)	28 (% 38,4)	27,313	<b>0,001</b>
	E	92	47 (% 37)	45 (% 61,6)		
NEFROLİTİYASİS	K	108	80 (% 52,6)	28 (% 58,3)	1,926	0,492
	E	92	72 (% 47,4)	20 (% 41,7)		
GUT	K	108	96 (%55,5)	12 (%44,4)	4,600	0,286
	E	92	77 (% 44,5)	15 (% 55,6)		
BPH	K	108	108(%100)	0 (%0)	237,566	<b>0,000</b>
	E	92	69 (% 39,2)	23(% 95,8)		
KRONİK PİYELONEFRİT	K	108	103 (% 52,8)	5 (% 100)	19,536	<b>0,025</b>
	E	92	92 (% 47,2)	0 (% 0)		
NEFREKTOMİ	K	108	104(% 53,6)	4 (% 66,7)	1,602	0,530
	E	92	90 (% 46,4)	2 (% 33,3)		

Tablo 4. 1 (devam ediyor)

Parametreler	Cinsiyet	n	Hastalığı Olmayanlar	Hastalığı Olanlar	F	p
TİROİD HASTALIĞI	K	108	77 (% 49,4)	31 (% 70,5)	27,995	<b>0,011</b>
	E	92	79 (% 50,6)	13 (% 29,5)		
DİSLİPİDEMİ	K	108	36 (% 48,6)	72 (% 57,1)	4,813	0,247
	E	92	38 (% 51,4)	54 (% 42,9)		
SEREBROVASKÜLER HASTALIK	K	108	102(% 54,8)	6 (% 46,2)	1,469	0,546
	E	92	84 (% 45,2)	7 (% 53,8)		
ALZHEİMER HASTALIĞI	K	108	107 (% 54,3)	1 (% 33,3)	2,097	0,472
	E	92	90 (% 45,7)	2 (% 66,7)		
MALİGNİTE	K	108	104 (% 55)	4 (% 36,4)	5,935	0,229
	E	92	85 (% 45)	7 (% 63,6)		
KOAH	K	108	104 (% 56,5)	4 (% 28,6)	17,655	<b>0,043</b>
	E	92	80 (% 43,5)	10 (% 71,4)		
ASTİM	K	108	107 (% 54)	1 (% 50)	0,052	0,910
	E	92	91 (% 46)	1 (% 50)		
TÜBERKÜLOZ	K	108	106 (% 53,8)	2 (% 66,7)	0,784	0,659
	E	92	91 (% 46,2)	1 (% 33,3)		
ROMATOLOJİK HASTALIK	K	108	100 (% 52,9)	8 (% 72,7)	6,824	0,202
	E	92	89 (% 47,1)	11 (% 27,3)		

n: Hasta sayısı; S.S: Standart sapma; S.H: Standart Hata; p: Anlamlılık değeri; F: dağılım

Hastaların başlangıç ve 6.ay klinik ve demografik verilerinin ortalama değerleri **Tek Yönlü Anova** testi ile incelenmiştir (Tablo 4.2- 4.3) .

Tablo 4.2. Başlangıç Klinik Verilerin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Parametreler	Grup	n	Ortalama±S.S	S.H	F	p
Yaş (yıl)	Evre 3	84	68,06±9,81	1,07	7,89	<b>0,001</b>
	Evre 4	52	64,13±14,23	1,97		
	Evre 5	64	60,33±11,92	1,49		
Vücut Ağırlığı (kg)	Evre 3	84	77,85±15,77	1,72	1,98	0,141
	Evre 4	52	79,17±15,92	2,21		
	Evre 5	64	73,66±16,47	2,06		
(SKB) (mmHg)	Evre 3	84	144,39±24,36	2,66	1,75	0,177
	Evre 4	52	137,10±20,84	2,89		
	Evre 5	64	142,88±21,48	2,69		
(DKB) (mmHg)	Evre 3	84	79,88±13,07	1,43	0,96	0,386
	Evre 4	52	77,60±12,06	1,67		
	Evre 5	64	80,97±14,33	1,79		
Nabız	Evre 3	84	75,13±7,78	0,85	1,60	0,205
	Evre 4	52	72,83±6,86	0,95		
	Evre 5	64	73,67±6,53	0,82		



Tablo 4.3. 6. Ay Klinik Verilerin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Parametreler	Grup	n	Ortalama±S.S	S.H	F	p
Yaş (yıl)	Evre 3	84	68,44±9,77	1,07	7,98	<b>0,000</b>
	Evre 4	52	64,71±14,40	2,00		
	Evre 5	64	60,64±11,84	1,48		
Vücut Ağırlığı (kg)	Evre 3	84	77,84±15,65	1,71	3,1	<b>0,049</b>
	Evre 4	52	78,58±15,50	2,15		
	Evre 5	64	72,21±16,06	2,01		
(SKB) (mmHg)	Evre 3	84	145,21±22,43	2,45	1,01	0,395
	Evre 4	52	143,56±25,35	3,52		
	Evre 5	64	149,28±20,99	2,62		
(DKB) (mmHg)	Evre 3	84	78,46±12,24	1,34	4,18	<b>0,017</b>
	Evre 4	52	79,02±13,48	1,87		
	Evre 5	64	84,03±11,24	1,40		
Nabız	Evre 3	85	74,64±8,49	0,92	0,611	0,517
	Evre 4	51	72,94±10,50	1,47		
	Evre 5	64	74,14±7,26	0,91		

Gruplar arasında fark oluşturan yaş, vücut ağırlığı ve dkb parametreleri **Post Hoc - Tukey HSD çoklu karşılaştırma yöntemi** ile incelendiğinde ise söz konusu parametrelerin Evre 3 ve Evre 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıdıkları görülmüştür.

Hasta gruplarının başlangıç laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler **tek yönlü Anova testi** ile incelenmiştir. Tablo 4.4’de başlangıç değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ve standart hataları ile bu değerlerin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Başlangıç Laboratuvar Bulgularının Gruplar Arası Değerlendirilmesi

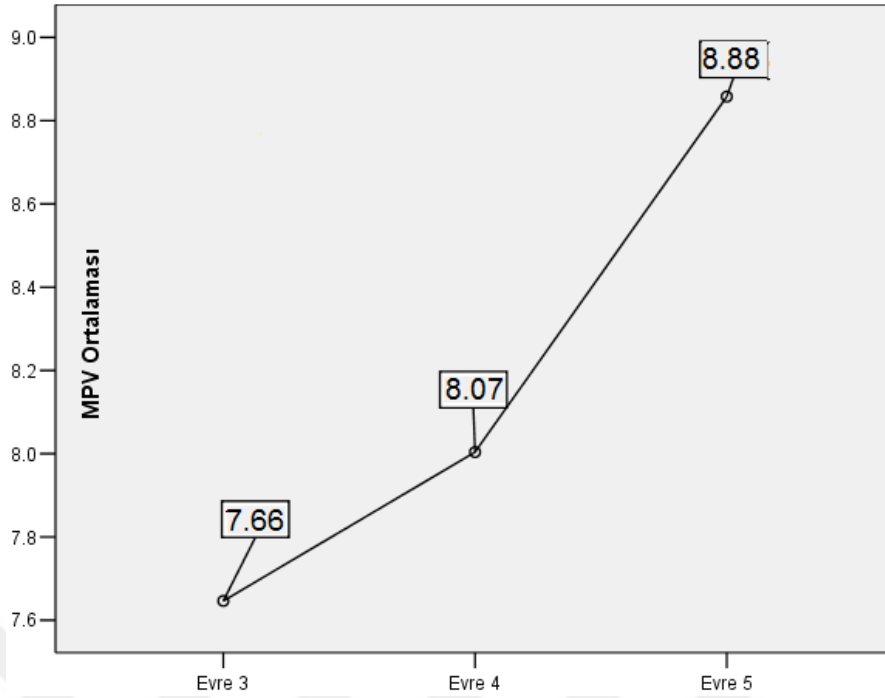
Parametreler	Grup	n	Ortalama±S.S	S.H	F	p
Glukoz	Evre 3 /30-59.99	84	123,30±38,15	4,16	0,80	0,450
	Evre 4 /15-29.99	52	118,13±46,20	6,41		
	Evre 5 /0-14.99	64	114,16±48,83	6,10		
Kreatinin	Evre 3 /30-59.99	84	1,49±0,29	0,03	286,32	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	2,44±0,50	0,07		
	Evre 5 /0-14.99	64	5,04±1,50	0,19		
GFR	Evre 3 /30-59.99	84	42,43±7,27	0,79	<b>652,25</b>	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	23,76±3,74	0,52		
	Evre 5 /0-14.99	64	10,73±2,98	0,37		
MPV	Evre 3 /30-59.99	84	7,66±1,04	0,11	23,30	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	8,07±1,16	0,16		
	Evre 5 /0-14.99	64	8,88±1,05	0,13		
Parathormon (PTH)	Evre 3 /30-59.99	84	119,35±67,93	7,41	30,30	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	159,49±92,95	12,89		
	Evre 5 /0-14.99	64	277,38±187,93	23,49		

Tablo 4.4 (devam ediyor)

Spot idrarda protein	Evre 3 /30-59.99	84	45,79±69,08	7,54	14,30	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	96,68±109,25	15,15		
	Evre 5 /0-14.99	64	130,93±116,87	14,61		
Spot idrarda kreatinin	Evre 3 /30-59.99	84	94,76±51,54	5,62	11,94	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	73,88±40,07	5,56		
	Evre 5 /0-14.99	64	61,06±28,38	3,55		
Spot idrarda protein/kreatinin	Evre 3 /30-59.99	84	0,64±1,08	0,12	25,72	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	1,41±1,42	0,20		
	Evre 5 /0-14.99	64	2,22±1,54	0,19		
Wbc	Evre 3 /30-59.99	84	7,55±2,07	0,23	0,26	0,771
	Evre 4 /15-29.99	52	7,78±2,10	0,29		
	Evre 5 /0-14.99	64	7,51±2,14	0,27		
Hgb	Evre 3 /30-59.99	84	13,11±1,54	0,17	28,97	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	12,41±1,57	0,22		
	Evre 5 /0-14.99	64	11,24±1,34	0,17		
Plt	Evre 3 /30-59.99	84	237,61±69,96	7,63	1,00	0,370
	Evre 4 /15-29.99	52	247,63±75,83	10,52		
	Evre 5 /0-14.99	64	228,84±69,05	8,63		
Üre	Evre 3 /30-59.99	84	54,55±18,87	2,06	149,76	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	52	82,17±25,90	3,59		
	Evre 5 /0-14.99	64	145,75±46,88	5,86		
Ürik asit	Evre 3 /30-59.99	84	7,20±1,67	0,18	2,47	0,088
	Evre 4 /15-29.99	52	7,78±1,64	0,23		
	Evre 5 /0-14.99	64	7,56±1,29	0,16		

Anlamli farklılık oluşturan parametrelerin F değerlerinin büyüklüğü incelendiğinde GFR parametresinin gruplar arasında en yüksek F değerine (F: 652,252) sahip olduğu görülmüştür. Bu değer ne kadar büyük olursa o parametrenin o oranda farklılığa katkı sağladığı anlaşılmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların başlangıç MPV ortalamalarının evreler arasındaki değişimi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Başlangıç Ortalama MPV Değerlerinin Evrelere Göre Değişim Grafiği

Çalışmada parametreler arasında tespit edilen farklılıkların hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek üzere, Post Hoc - Tukey HSD çoklu karşılaştırma test istatistiği veri setine uygulanmıştır. Buna göre; kreatinin, GFR, spot idrarda protein/kreatinin, hgb ve üre parametrelerinin ortalama değerlerinin Evre 3, 4 ve 5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. MPV ve PTH ortalama değerleri incelendiğinde; Evre 3 ve 5 ile Evre 4 ve 5 grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Evre 3 ve 4 arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Spot idrarda protein ve spot idrarda kreatinin parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde; Evre 3 ve 4 ile Evre 3 ve 5 grupları arasında anlamlı fark bulunurken Evre 4 ve 5 grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların 6. Ay sonunda laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler tek yönlü Anova testi ile incelenmiştir (Tablo 4.5).

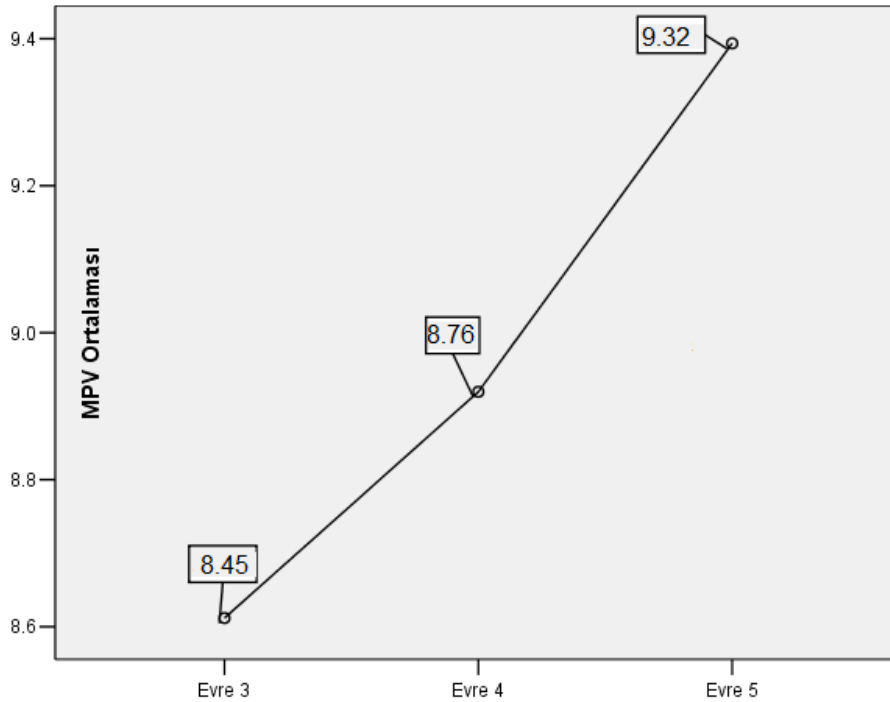
Tablo 4.5. 6. Ay Laboratuvar Bulgularının Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Parametreler	Grup	N	Ortalama±S.S	S.Hata	F	P
Glukoz	Evre 3 /30-59.99	85	124,27±49,76	5,40	2,949	0,050
	Evre 4 /15-29.99	51	116,71±37,19	5,21		
	Evre 5 /0-14.99	64	107,48±32,54	4,07		
Kreatinin	Evre 3 /30-59.99	85	1,50±0,28	0,03	269,988	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	2,48±0,64	0,09		
	Evre 5 /0-14.99	64	5,86±1,94	0,24		
GFR	Evre 3 /30-59.99	85	41,77±7,76	0,84	587,877	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	23,50±4,32	0,60		
	Evre 5 /0-14.99	64	9,20±3,12	0,39		
MPV	Evre 3 /30-59.99	85	8,45±1,01	0,11	11,019	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	8,76±0,92	0,13		
	Evre 5 /0-14.99	64	9,32±1,08	0,14		
PTH	Evre 3 /30-59.99	85	116,29±58,86	6,38	22,342	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	50	171,64±87,13	12,32		
	Evre 5 /0-14.99	64	254,52±195,17	24,40		
Spot idrarda protein	Evre 3 /30-59.99	85	50,18±96,77	10,50	11,020	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	103,51±125,05	17,51		
	Evre 5 /0-14.99	64	132,84±110,49	13,81		
Spot idrarda kreatinin	Evre 3 /30-59.99	85	91,08±52,18	5,66	10,333	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	76,25±41,23	5,77		
	Evre 5 /0-14.99	64	59,19±25,42	3,18		
Spot idrarda protein/kreatinin	Evre 3 /30-59.99	85	0,61±1,08	0,12	25,364	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	1,60±1,72	0,24		
	Evre 5 /0-14.99	64	2,49±2,04	0,25		
Wbc	Evre 3 /30-59.99	85	7,57±1,84	0,20	0,890	0,412
	Evre 4 /15-29.99	51	8,01±2,18	0,30		
	Evre 5 /0-14.99	64	7,61±1,98	0,25		
Hgb	Evre 3 /30-59.99	85	13,24±1,66	0,18	34,543	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	12,31±1,70	0,24		
	Evre 5 /0-14.99	64	11,08±1,30	0,16		
Plt	Evre 3 /30-59.99	85	228,49±66,26	7,19	3,462	<b>0,033</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	249,14±70,44	9,86		
	Evre 5 /0-14.99	64	217,42±57,43	7,18		
Üre	Evre 3 /30-59.99	85	54,54±15,10	1,64	246,229	<b>0,000</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	83,29±25,00	3,50		
	Evre 5 /0-14.99	64	162,64±44,54	5,57		
Ürik asit	Evre 3 /30-59.99	85	7,02±1,49	0,16	5,598	<b>0,004</b>
	Evre 4 /15-29.99	51	7,71±1,29	0,18		
	Evre 5 /0-14.99	64	7,65±1,31	0,16		

Anlamlı farklılık oluşturan parametrelerin F değerlerinin büyüklüğü incelendiğinde ise GFR parametresinin gruplar arasında en yüksek F değerine (F: 587,877) sahip olduğu görülmüştür. Bu değer ne kadar büyük olursa o parametrenin o oranda farklılığa katkı sağladığı anlaşılmaktadır.

Gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösteren başlangıç laboratuvar verilerinin çoklu karşılaştırmaları **Post Hoc - Tukey HSD** istatistiği ile incelenmiştir. Evre 3 , Evre 4 ve Evre 5 gruplarında kreatinin, GFR, PTH, spot idrarda kreatinin, spot idrarda protein/kreatinin, hgb ve üre parametrelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0,01$ ) oluşturduğu gözlenmiştir.

Glukoz parametresinin ortalama değerleri incelediğinde sadece Evre 3 ve 5 arasında anlamlı fark görülmüştür. Spot idrarda protein ve ürik asit parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde; Evre 3 ve 4 ile Evre 3 ve 5 grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Evre 4 ve 5 arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Spot idrarda kreatinin parametresinin ortalama değerleri incelendiğinde; Evre 3 ve 5 grupları arasında anlamlı fark bulunurken Evre 4 ve 5 ile Evre 3 ve 4 grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Plt parametresinin ortalama değerleri incelendiğinde; Evre 4 ve 5 grupları arasında anlamlı fark bulunurken Evre 3 ve 5 ve Evre 3 ve 4 grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. MPV parametresinin ortalama değerlerinin Evre 3 ve 5 ile Evre 4 ve 5 arasında anlamlı farklılık taşıdığı görülmektedir. Evre 3'den Evre 5'e doğru gidildikçe MPV değerinin ortalama değerinin artış gösterdiği görülmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. 6. Ay Ortalama MPV Değerlerinin Evrelere Göre Değişim Grafiği

GFR değerlerine göre gruplandırılan hastaların başlangıç ve 6. Ay sonundaki laboratuvar bulguları **Bağımlı Örneklem T-Testi** ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.6, 4.7 ve 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. **Evre 3’ ün Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması**

Parametreler	Başlangıç	6. ay sonunda	Test İstatistikleri		
	Ortalama±S.S	Ortalama±S.S	t	F	p
Glukoz	123,3 ±38,15	125,23 ± 49,87	-0,403	83	0,688
Kreatinin	1,49 ±0,29	1,50±0,29	-0,500	83	0,618
GFR	42,43 ±7,27	41,87±7,77	0,780	83	0,438
<b>MPV</b>	<b>7,66 ±1,04</b>	<b>8,45 ±1,01</b>	<b>-12,626</b>	<b>83</b>	<b>0,000</b>
PTH	119,35 ±67,93	115,28 ±59,01	0,746	83	0,458
Spot idrarda protein	45,79 ±69,08	52,11 ±97,62	-1,095	83	0,277
Spot idrarda kreatinin	94,76 ±51,54	91,33 ±52,40	0,664	83	0,509
Spot idrarda protein / Spot idrarda kreatinin	0,64 ±1,08	0,63 ±1,10	0,038	83	0,970
Wbc	7,55 ±2,07	7,60 ±1,81	-0,285	83	0,777
Hgb	13,11 ±1,54	13,23 ±1,67	-1,327	83	0,188
Plt	237,61 ±69,96	227,54 ±66,70	1,657	83	0,101
Üre	54,55 ±18,87	54,37 ±15,06	0,086	83	0,932
Ürik asit	7,20 ±1,67	7,03 ±1,50	1,110	83	0,270

Tablo 4.7. **Evre 4’ün Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması**

Parametreler	Başlangıç	6. ay sonunda	Test İstatistikleri	
	Ortalama±S.S	Ortalama±S.S	t	p
Glukoz	118,13±46,20	115,31±36,87	0,507	0,614
Kreatinin	2,44±0,50	2,46±0,65	-0,452	0,653
GFR	23,76±3,74	23,70±4,45	0,108	0,914
<b>MPV</b>	<b>8,07±1,19</b>	<b>8,76±1,05</b>	<b>-9,298</b>	<b>0,000</b>
PTH	161,68±92,50	172,21±85,75	-0,752	0,456
Spot idrarda protein	96,68±109,25	99,37±124,97	-0,185	0,854
Spot idrarda kreatinin	73,88±40,07	76,13±40,94	-0,352	0,727
Spot idrarda protein/kreatinin	1,41±1,42	1,54±1,73	-0,777	0,441
Wbc	7,78±2,10	8,06±2,14	-1,124	0,266
Hgb	12,41±1,57	12,35±1,70	0,430	0,669
Plt	247,63±75,83	250,29±69,25	-0,367	0,715
Üre	82,17±25,90	83,02±24,89	-0,280	0,780
Ürik asit	7,78±1,64	7,69±1,28	0,377	0,708

Tablo 4. 8. Evre 5'in Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	Başlangıç	6. ay sonunda	Test İstatistikleri	
	Ortalama±S.S	Ortalama±S.S	t	p
Glukoz	114,16±48,83	107,48±32,54	1,323	0,191
<b>Kreatinin</b>	<b>5,04±1,50</b>	<b>5,86±1,94</b>	<b>-5,554</b>	<b>0,000</b>
<b>GFR</b>	<b>10,73±2,98</b>	<b>9,20±3,12</b>	<b>7,273</b>	<b>0,000</b>
<b>MPV</b>	<b>8,88±1,05</b>	<b>9,32±1,08</b>	<b>-5,773</b>	<b>0,004</b>
PTH	277,38±187,93	254,52±195,17	0,851	0,398
Spot idrarda protein	130,93±116,87	132,84±110,49	-0,203	0,840
Spot idrarda kreatinin	61,06±28,38	59,19±25,42	0,519	0,606
Spot idrarda protein/kreatinin	2,22±1,54	2,49±2,04	-1,438	0,155
Wbc	7,51±2,14	7,61±1,98	-0,596	0,553
Hgb	11,24±1,34	11,08±1,30	0,934	0,354
<b>Plt</b>	<b>228,84±69,05</b>	<b>217,42±57,43</b>	<b>2,197</b>	<b>0,032</b>
<b>Üre</b>	<b>145,75±46,88</b>	<b>162,64±44,54</b>	<b>-3,984</b>	<b>0,000</b>
Ürik asit	7,56±1,29	7,65±1,31	-0,544	0,589

#### 4.2 Hastaların Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkiler

Tüm hastaların başlangıç ve 6. Ay sonundaki laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10). Bu analiz sonucunda parametreler arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı da incelenmiştir. Birbiri ile kuvvetli korelasyona ( $p<0,01$ ) sahip parametreler için anlamlılık derecesini belirtmek için “\*\*\*” işareti kullanılmıştır. Daha zayıf korelasyonlar için ise “\*” işareti kullanılmıştır.

Tablo 4.9. Tüm Hastaların Başlangıç Laboratuvar Bulguları Arasındaki Pearson Korelasyon Tablosu

Parametreler	Glukoz	Kreatinin	GFR	MPV	PTH	Spot idrarda protein	Spot idrarda kreatinin	Spot idrarda protein / kreatinin	Wbc	Hgb	Plt	Üre
Glukoz	1											
Kreatinin	-,077	1										
GFR	,087	-,845(**)	1									
MPV	,081	,396(**)	-,413(**)	1								
PTH	,077	,345(**)	-,427(**)	,303(**)	1							
Spot idrarda protein	,215(**)	,391(**)	-,378(**)	,200(**)	,177(*)	1						
Spot idrarda kreatinin	,117	-,217(**)	,312(**)	-,113	-,207(**)	,025	1					
Spot idrarda protein / Spot idrarda kreatinin	,146(*)	,453(**)	-,473(**)	,233(**)	,233(**)	,845(**)	-,289(**)	1				
Wbc	,098	-,035	-,020	,090	-,095	,164(*)	,043	,084	1			
Hgb	,053	-,412(**)	,494(**)	-,264(**)	-,210(**)	-,120	,263(**)	-,282(**)	,083	1		
Plt	-,099	-,122	,031	-,330(**)	-,047	,106	-,040	,102	,372(**)	-,106	1	
Üre	,015	,855(**)	-,776(**)	,400(**)	,412(**)	,340(**)	-,232(**)	,395(**)	,023	-,381(**)	-,067	1
Ürik asit	,074	,105	-,148(*)	,036	,143(*)	,130	,052	,032	,281(**)	,061	,109	,210(**)

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Tablo 4.10. Tüm Hastaların 6. Ay Laboratuvar Bulguları Arasındaki Pearson Korelasyon Tablosu

Parametreler	Glukoz	Kreatinin	GFR	MPV	PTH	Spot idrarda protein	Spot idrarda kreatinin	Spot idrarda protein / kreatinin	Wbc	Hgb	Plt	Üre
Glukoz	1											
Kreatinin	-,145(*)	1										
GFR	,108	-,832(**)	1									
MPV	-,038	,327(**)	-,334(**)	1								
PTH	-,019	,404(**)	-,424(**)	,111	1							
Spot idrarda protein	,136	,297(**)	-,312(**)	,144(*)	,089	1						
Spot idrarda kreatinin	,133	-,258(**)	,265(**)	-,060	-,153(*)	-,018	1					
Spot idrarda protein / Spot idrarda kreatinin	,049	,422(**)	-,445(**)	,163(*)	,143(*)	,850(**)	-,293(**)	1				
Wbc	,190(**)	-,041	,000	,121	,023	,127	-,010	,126	1			
Hgb	,198(**)	-,455(**)	,525(**)	-,162(*)	-,344(**)	-,021	,266(**)	-,165(*)	,110	1		
Plt	-,083	-,106	,024	-,304(**)	-,015	,027	,022	,064	,406(**)	-,095	1	
Üre	-,088	,870(**)	-,828(**)	,326(**)	,465(**)	,277(**)	-,290(**)	,407(**)	-,057	-,528(**)	-,077	1
Ürik asit	,034	,196(**)	-,226(**)	-,012	,132	,094	,091	,037	,185(**)	-,041	,147(*)	,200(**)



Tablo 4.9’da görüldüğü üzere başlangıç MPV ortalamaları ile GFR arasında kuvvetli ve negatif bir korelasyon belirlenmiştir. Bu ilişki; GFR değeri artarken MPV değerinin düştüğünü göstermektedir. Ayrıca MPV ile kreatinin arasında kuvvetli ve pozitif bir ilişki görülmektedir. Kreatinin değeri artarken MPV değerinin de arttığını göstermektedir. Tablo 4.10’da 6. Ay MPV ortalamaları ile diğer parametreler arasında da benzer ilişkiler gözlenmiştir.

T-Testi ile çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tüm hastalıklarının başlangıç ve 6. Ay laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. KBY hastalarında DM ve Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık (ASKVH) olan ve olmayan hastaların başlangıç ve 6. Ay laboratuvar bulguları Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 11. **ASKVH Olan ve Olmayan Hastaların Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkiler**

Parametreler	Hastalık Durumu	N	Ortalama±S.S	t	p
Kreatinin (başlangıç)	hastalık yok	127	2,94±1,76	0,731	0,690
	hastalık var	73	2,75±1,82		
Kreatinin (6.Ay)	hastalık yok	127	3,26±2,24	0,946	0,659
	hastalık var	73	2,95±2,20		
GFR (başlangıç)	hastalık yok	127	26,28±14,61	-1,463	0,543
	hastalık var	73	29,43±14,79		
GFR (6.Ay)	hastalık yok	127	25,25±14,88	-1,777	0,523
	hastalık var	73	29,20±15,54		
<b>MPV (başlangıç)</b>	hastalık yok	127	8,15±1,28	0,328	<b>0,044</b>
	hastalık var	73	8,29±1,05		
MPV (6.Ay)	hastalık yok	127	8,99±1,07	0,799	0,797
	hastalık var	73	8,86±1,04		
Üre (başlangıç)	hastalık yok	127	91,75±49,53	0,306	0,556
	hastalık var	73	89,47±52,76		
Üre (6.Ay)	hastalık yok	127	97,94±54,86	0,496	0,925
	hastalık var	73	93,89±57,01		

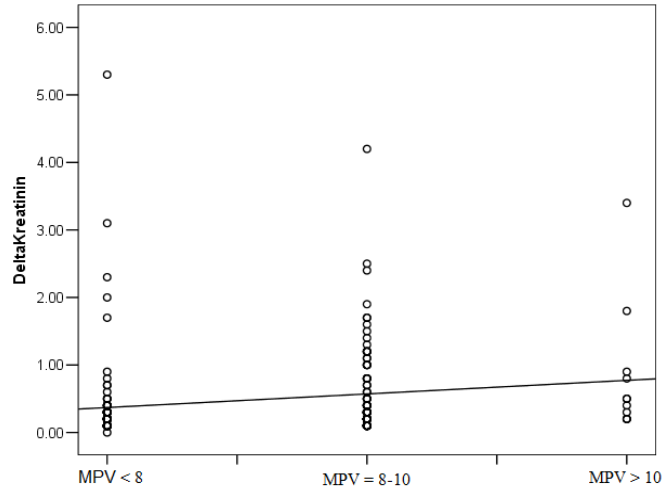
Tablo 4.12. **DM Olan ve Olmayan Hastaların Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkiler**

Parametreler	Hastalık Durumu	N	Ortalama±S.S	t	p
Kreatinin (başlangıç)	hastalık var	79	2,51±1,53	-2,366	0,031
	hastalık yok	121	3,11±1,90		
Kreatinin (6.Ay)	hastalık var	79	2,67±1,80	-2,441	0,002
	hastalık yok	121	3,45±2,42		
GFR (başlangıç)	hastalık var	79	30,65±14,84	2,533	0,312
	hastalık yok	121	25,33±14,31		
GFR (6.Ay)	hastalık var	79	29,32±14,89	1,993	0,646
	hastalık yok	121	24,97±15,23		
MPV (başlangıç)	hastalık var	79	8,98±1,15	2,083	0,378
	hastalık yok	121	8,66±1,00		
MPV (6.Ay)	hastalık var	79	8,97±1,02	0,970	0,628
	hastalık yok	121	8,83±0,96		
Üre (başlangıç)	hastalık var	79	88,16±46,97	-0,620	0,295
	hastalık yok	121	92,71±52,97		
Üre (6.Ay)	hastalık var	79	88,68±48,58	-1,607	0,028
	hastalık yok	121	101,55±59,30		

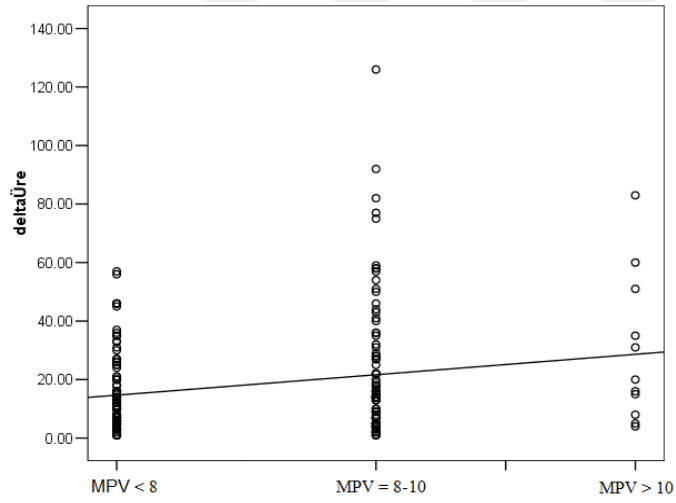
Tablo 4. 13’de MPV değerlerine göre kreatinin, üre ve GFR parametrelerinin başlangıç ve 6. Ay sonundaki ortalamaların farkları Tek Yönlü Anova Testi ile incelenmiştir. Gruplandırılan MPV değerlerine göre delta kreatinin, delta üre ve delta GFR parametrelerindeki değişim Şekil 4.3-5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. **Kreatinin, Üre ve GFR Parametrelerinin MPV Değerlerine Göre Değişim Tablosu**

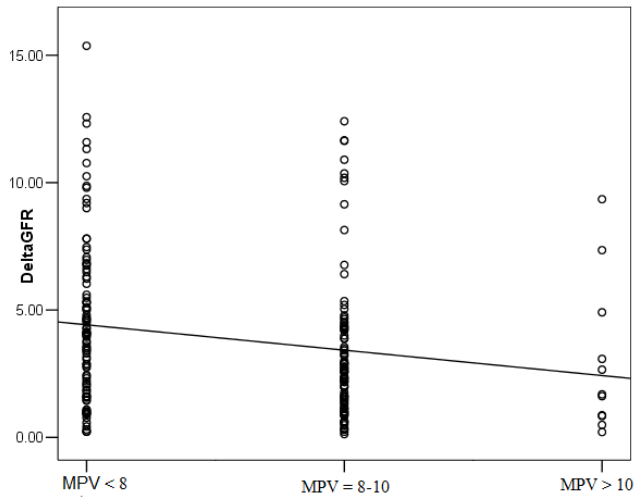
		N	Ortalama± S.S	df	F	p
ΔKreatinin	MPV<8	96	0,38±0,68	2	3,12	<b>0,046</b>
	MPV=8-10	93	0,56±0,65	197		
	MPV>10	11	0,84±0,97	199		
ΔÜre	MPV<8	96	14,81±13,11	2	4,76	<b>0,010</b>
	MPV=8-10	93	21,38±23,13	197		
	MPV>10	11	29,82±25,46	199		
ΔGFR	MPV<8	96	4,49±3,21	2	4,18	<b>0,017</b>
	MPV=8-10	93	3,29±2,81	197		
	MPV>10	11	3,01±3,00	199		



Şekil 4.3. MPV Değerlerine Göre Delta Kreatinin Değişim Grafiği



Şekil 4.4. MPV Değerlerine Göre Delta Üre'nin Değişim Grafiği



Şekil 4.5. MPV Değerlerine Göre Delta GFR'nin Değişim Grafiği

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile RRT almayan predializ KBY hastalarında Evre 3'ten Evre 5'e doğru MPV değerlerinde artış gözlenmiş olup MPV ile GFR arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Başlangıç ve 6. Ay sonunda belirlenen MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Sevinç ve arkadaşları tarafından 2017 yılında 53 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada Evre 3-4 KBY hastalarında MPV ortalamaları incelenmiş ve evreler arasında MPV ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşımadığı görülmüştür (123). Çalışmamızda ise Evre 3-5 KBY hastalarında evreler arasında MPV ortalamalarındaki farklılığın  $p<0,01$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda GFR ile MPV arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıda olup bu çalışmalar genellikle diyaliz tedavisi alan hastalarda yapılmıştır (124 -127). Diyaliz tedavisi almayan Evre 5 KBY hastalarında MPV ve GFR ilişkilerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır (128). Ju ve arkadaşları tarafından 2015 yılında 553 hasta ile yapılan çalışmada, 268 Evre 3, 147 Evre 4 ve 74 Evre 5 RRT almayan KBY hastasında sırasıyla MPV ortalamaları  $10.34\pm 0.08$ ,  $10.86\pm 0.09$ ,  $11.19\pm 0.11$  fL olarak bulunmuştur (128). Çalışmamızda ise 84 Evre 3, 52 Evre 4 ve 64 Evre 5 diyaliz almayan KBY hastalarında başlangıç ve 6. Ayda ölçülen MPV değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Başlangıç MPV ortalamaları sırasıyla  $7.66 \pm 1.04$ ,  $8.07\pm 1.19$  ve  $8.88\pm 1.05$  fL, 6. Ay ortalamaları ise  $8.45 \pm 1.01$ ,  $8.76\pm 1.05$  ve  $9.32\pm 1.08$  fL olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da Evre 3'ten Evre 5'e doğru MPV ortalamasında artış olduğu görülmektedir.

Ju ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Evre 2-5 KBY hastalarında GFR ile MPV arasında  $p<0.001$  düzeyinde negatif korelasyon (-0.553) olduğu belirtilmiştir (128). Luca ve arkadaşlarının 2016 yılında 1044'ü KBY hastası olan toplam 3712 hasta ile yaptıkları çalışmada da KBY (GFR değeri ortalama olarak 60 altında olan ve RRT almayan) hastalarında GFR ile MPV arasında  $p<0.001$

düzeyinde negatif korelasyon (-0.103) olduğu söylenmiştir (129). Çalışmamızda hastaların başlangıç ve 6. Ay MPV ortalamaları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Hastaların başlangıç MPV ortalamaları ile GFR arasında  $p<0.01$  düzeyinde kuvvetli negatif korelasyon (-0.413) tespit edilmiştir. Benzer şekilde 6. Ay MPV ortalamaları ile GFR arasında da  $p<0.01$  düzeyinde kuvvetli negatif korelasyon (-0.334) görülmüştür. Tüm hastaların başlangıç MPV değeri ile kreatinin (0.396), PTH (0.303), spot idrarda protein (0.200), spot idrarda protein/kreatinin (0.233) ve üre (0.400) arasında  $p<0.01$  düzeyinde pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca başlangıç MPV değeri ile hgb (-0.264) ve plt (-0.330) bulguları arasında  $p<0.01$  düzeyinde negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Tüm hastaların 6. ay MPV değeri ile kreatinin (0.327), spot idrarda protein (0.144), spot idrarda protein/kreatinin (0.163) ve üre (0.326) arasında kuvvetli pozitif korelasyonlar belirlenmiştir. Ayrıca hastaların 6. ay MPV ortalamaları ile hgb (-0.162) ve plt (-0.304) arasında kuvvetli negatif korelasyonlar bulunmuştur.

Ju ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Evre 3-5 KBY hastalarında KAH veya SVH olan hastaların MPV ortalamaları sırasıyla;  $10.62\pm 0.86$ ,  $11.05\pm 0.82$  ve  $11.39\pm 0.68$  fL, olmayanların ise sırasıyla  $10.14\pm 0.62$ ,  $10.68\pm 0.71$  ve  $11.24\pm 0.72$  fL bulunmuştur. Böylelikle KAH veya SVH olan ve olmayan KBY hastalarının MPV değerleri karşılaştırılması sonucunda MPV'nin KBY hastalarında artan KAH veya SVH riskini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir. (128). Yukarıdaki çalışmaya benzer olarak çalışmamızın sonucunda ASKVH olan KBY hastalarının MPV ortlaması  $8.29\pm 1.05$  fL, ASKVH olmayanların ise  $8.15\pm 1.28$  fL olduğu ve bunun istatistiksel olarak  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı olduğu bulunmuştur.

Şengül ve arkadaşlarının yaptığı 95 hastanın olduğu çalışmada, diyabetik (n:42) KBY hastalarında MPV ortalamasının  $9.58\pm 1.89$  fL, non-diyabetik (n:53) hastalarda ise  $8.86\pm 1.21$  fL olduğu belirtilmiştir (130). Yenigün ve arkadaşları tarafından 2016 yılında 812 hasta ile yapılan benzer bir çalışmada KBY hastalarında diyabetik olanların (n:299) MPV ortalaması  $9.5\pm 1.3$  fL, non-diyabetiklerin (n:513) ortalamasının ise  $9.3\pm 1.3$  fL olduğu belirtilmiştir (124). Yapmış olduğumuz çalışmada da benzer olarak; diyabetik olan (n:79) KBY hastalarının ortalama MPV

değerinin ( $8.98 \pm 1.15$  fL), diyabetik olmayan ( $n:121$ ) KBY hastalarının MPV değerinden ( $8.66 \pm 1.0$  fL) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hasta sayımız yeterli sayıya ulaşırsa DM olan ve olmayan hastalarda MPV değerleri arasında daha anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilebilir.

Ülkemizde KBY etiyojisi incelendiğinde ilk sırada DM, ikinci sırada HT yer almaktadır (17). Çalışmamızda ise KBY etiyojistik faktörü olarak HT ilk sıradaydı.

Çalışmamızın güçlü yönlerini; KBY tanısı olup ek komorbid hastalığı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, hastaların çok sayıda laboratuvar parametresinin aynı anda incelenmesi, Evre 5 KBY tanısı olup RRT almayan hastaların incelenmesi ayrıca diğer çalışmalara göre RRT almayan Evre 5 KBY tanılı hasta sayısının yüksek oranda olması oluşturmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları göz önüne alındığında ise tek merkezli olması, çalışmamızın retrospektif gerçekleştirilmiş olması nedeniyle MPV ölçüm zamanlarının standardize edilememiş olması, sigara kullanımı ve inflamasyon varlığı gibi MPV düzeyini etkileyen çok sayıda faktörün kontrol edilememesidir.

MPV her yerde bakılabilecek maliyeti düşük ve kolay yapılabilir bir testtir. Sonuç olarak, böbrek fonksiyonunu ölçmek için mevcut testlere alternatif olarak MPV gibi rutin tam kan sayımı içinde bakılabilen bir test ile KBY hastalarının progresyonu hakkında kolaylıkla bilgi elde edebiliriz. Aynı zamanda MPV'nin KBY tanılı hastalarda ASKVH açısından riskin belirlenmesi için potansiyel bir belirteç olarak da kullanımı düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

- 1) Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2012*. Ankara, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2013
- 2) Kızıltan G, Türker P. *Böbrek Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi*. In: Prof. Dr. Emel Tüfekçi Alphan editors. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2013. p.639-697.
- 3) Rettig RA, Norris K, Nissenson AR. Chronic kidney disease in the United States: a public policy imperative. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2008, 3(6): 1902-1910.
4. KDIGO 2012 “Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.” *Kidney Int Suppl*. 2013, 3: 1-150.
- 5) Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. *Primer on Kidney Diseases*. 3 ed: NKF; 2001, p. 38596.
- 6) K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002, 39 (2 Suppl 1): S1-266.
- 7) Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney disease (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003, 42:617-622.
- 8) Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Seccombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC, Narva AS. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*. 2009, 55:24-38.
- 9) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, E Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011, 80;17-28.
- 10) Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. *Am J Med*. 2002;112(8):684.
- 11) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.

- 12) Lumb EJ, Price CP. Kidney function tests. (In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 5th ed., Elsevier 2012, pp. 669-707.
- 13) Collins AJ, Kasiske B, Herzog C et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42:1-230.
- 14) Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T. Prevalance and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2015, 19:54-64.
15. Lederer E, Ouseph R. Chronic kidney disease, *Am J Kidney Dis.* 2007, 49: 162-71.
16. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012, 379: 165-80.
17. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon- Registry 2015. Ankara: *Türk Nefroloji Derneği*, 2016.
- 18) Kutner NG, Johansen KL, Kaysen GA, Pederson S, Chen SC, Agodoa LY, Eggers PW, Chertow GM. The comprehensive dialysis study (CDS): A USRDS special study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009, 4: 645-50.
- 19) Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. End-stage renal disease-Global demographics in 2005 and observed trends. *Artif Organs* 2006, 308: 95-97.
- 20) Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, Ankara, 2013.
- 21) Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998, 21:518-24.
- 22) Kenny SJ, Aubert RE, Geiss LS. Prevalence and incidence of non-insulin independent diabetes. In: National Diabetes Group, ed. *Diabetes in America*, Bethesda, MD: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, 1995, 47-68.
- 23) Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:946, Ankara, 2014:5-10.
- 24) United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.



- 25) Kramer A, Pippias M, Stel VS et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clinical Kidney Journal*, 2016, 1–13.
- 26) Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, *Lippincott Williams & Wilkins*, 2001, 1765-1783.
- 27) Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, *Lippincott Williams & Wilkins*, 2001: 1793-1802
- 28) Mohammed NMS, Khalil HBE. D-dimer Levels in Patients Chronic Kidney Disease in Sudan. *American Journal of Medicine Sciences* 2016, 6(3):120-122.
- 29) Gold RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. *JAHIMA* 2006, 77:76-80.
- 30) McGonigle RJS, Wallin JD, Shadduk RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int.* 1984, 25:437-444.
- 31) Oğuzhan N, Utaş C. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyon, Türkiye Klinikleri *J Nephrol-Special Topics* 2009, 2(2):26-33.
- 32) Watnick S, Dirks T. Chronic kidney disease. Current Medical Diagnosis & Treatment 52 ed. by Papadakis MA, McPhee SJ, (Editors.) New York, NY: *Lange McGraw-Hill Medical*. 2013.
- 33) Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney international* 2013, 84:622-3
- 34) Topçu A, Tip 2 Diyabetes Mellitus'a Bağlı Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Serum Paratiroid Hormon Düzeyi ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişki. Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, 2014, 27-29.
- 35) Inker LA, Levey AS. Staging and Management of Chronic Kidney Disease. Weiner DE, Gipson DS, Tonelli M, Gilbert S, Perazella MA. National Kidney Foundation Primer on Kidney Disease, sixth edition. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2014, 459-466.
- 36) Fleming GM. Renal replacement therapy review, Past, present and future. *Organogenesis*. 2011, 7(1): 2-12.
- 37) United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.

- 38) Gómez CG(1), Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quirós AG, Mojón M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Perit Dial Int.* 1999, 19:471.
39. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(1): S2.
- 40) Sidawy A.N, et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *Journal of vascular surgery*, 2008, 48(5):2-25.
- 41) Post T.W. and Rose BD. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. UpToDate, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, 2012.
- 42) Foundation, N.K., KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002: *National Kidney Foundation*. New York, NY, 1-266.
- 43) Foundation, N.K., KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015, 66:884.
- 44) Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: Diyaliz hakkında genel bilgiler. In: Akpolat T, Utaş C, (Eds.) Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2. Baskı, Kayseri: *Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı, Anadolu Yayıncılık*, 2001, 20-306.
- 45) Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Benjamin IJ. Andreoli And Carpenter's Cecil Essentials Of Medicine Türkçe 7'nci Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2008.
- 46) Skorecki K, Grenn J. Chronic renal failure. Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th Edition by Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson *Publisher: McGraw-Hill Professional*; 16 edition. 2004, 2919-2934.
- 47) Schrier Robert W. Nefroloji El Kitabı. Çev. Ed. Süleymanlar G. 2000.
- 48) Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. *American Journal of Kidney Diseases.* 2012, 59(3):400-408.
- 49) N. Arık KA, Süleymanlar G, Tonbul HZ, Türk S, Yıldız A. Hekimler İçin Hemodiyaliz Kaynak Kitabı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2009.
50. Farrington K, Greenwood R, Ahmad S. Hemodialysis: mechanisms, outcome, and adequacy. *Comprehensive Clinical Nephrology 2nd ed Edinburgh: Mosby.* 2000, 975-90.
51. Nissenson A, Fine R. Diyaliz Tedavisi (Türkçesi). Süleymanlar G, Erek E (Editörler). Güneş Kitabevi; Ankara, 2004.

- 52) Radic J, Ljutic D, Radic M, Kovačić V, Šain M, Dodig-ğurkovic K. Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? *Renal failure* 2011, 33(6):641-9.
- 53) Türkmen F. Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, s:52-67, *Deniz Ofset Matbaacılık*, İstanbul, 2002.
- 54) Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporu , Türk Nefroloji Derneği yayınları, Ankara, 2016.
- 55) Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later-Progress, challenges and promises. *N Engl J Med.* 2004, 351:2761.
- 56) Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, *Güneş Kitapevi*, 1996, 769- 776.
- 57) Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell Urology, 8th Ed. *Published by Saunders*, 2002.
58. Akoğlu E, Süleymanlar G, Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds) Temel İç Hastalıkları Kitabı. Baskı 3. 1. Cilt Güneş Kitabevi, 2012, 1157-1158.
- 59) Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices, *Am J KidneyDis.* 2004, 44(5):39-46.
- 60) Milcic TL. The Complete Blood Count Neonatal Netw. 2010, 29(2):109-15.
- 61) Milli Eğitim Bakanlığı. Tam Kan Sayımı-1-2. Ankara 2011, 725TTT122-123.
- 62) Blumenreich MS. The White Blood Cell and Differential Count, Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. *3rd edition. Chapter 153:724-727.*
- 63) Kutlar A, Huisman THJ. Detection of hemoglobinopathies. In: Hommes FE, ed. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual. New York: Wiley Liss Inc.* 1991, 519-560.
- 64) Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986.
- 65) Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. Wintrobe’s Clinical Hematology; 9.Baskı,1993-Philadelphia-London.

- 66) Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation. 390-397.
- 67) Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.*1992, 39(2):110-27.
- 68) Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol.* 2002, 89: 10D
- 69) Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The platelet as a sponge: A review. *Blood* 1961, 17:767-774.
- 70) Flad H.D and Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2010, 67(14):2363-2386.
- 71) Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. UKHCDO. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006, 135(5):603-33.
- 72) Kaptan K., Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım, 5. İlk Basamak Kursu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, 2009, 11-15
- 73) Hoffmann JJ. Reference range of mean platelet volume. *Thrombosis Research.* 2012, 129(4):534-5.
- 74) Tracy I George, Editor. Stanley L Schrier, MD. Editor-in-Chief Automated hematology instrumentation, <https://www.uptodate.com/contents/automated-hematology-instrumentation>.
- 75) Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *British journal of haematology*, 1981, 48(1):31-7.
- 76) Dow RB. *The clinical and laboratory utility of platelet volume.* Aust J Med Sci. 1994, 15:1-15.
- 77) Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1996, 7.157-161.
- 78) Bancroft AJ, Abel W, McLaren M, Belch JJ. Mean Platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer.*Trombosis* 2000, 11:379-387
- 79) Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *JLab Clin Med.* 1983, 101:205-213.
- 80) Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988, 72:1-8.

- 81) Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2001, 24:405-408.
- 82) Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982, 50:509-519
- 83) Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *International journal of laboratory hematology.* 2009;31(3):277-97.
- 84) Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2010, 8(1):148-56.
- 85) Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J: the biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res.* 1983, 1:443-460
- 86) Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187:1337-1342
- 87) Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV. Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *S Afr Med J.* 1988, 73:36-39.
- 88) Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997, 10: 109-23.
- 89) Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987, 58:714-7
- 90) Choi CU, Seo HS, Kim YK, Na JO, Lim HE, Kim JW, et al. Can mean platelet volume predict coronary vasospasm? *Platelets.* 2011;22(3):173-8.
- 91) Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol.* 2005, 28:145-8.
- 92) Kurtoğlu N, Akçay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol.* 2001, 87:777-9.
- 93) Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002, 117: 399-404.
- 94) Cihan G, Yılmaz MB, et al. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003, 10: 529

- 95) Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *Br Med J*. 1984, 289:1576-8.
- 96) Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004, 18:173-6.
- 97) Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002, 13:301-6.
- 98) Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol*. 1999, 101:140-4.
- 99) West R, Mc Neill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000, 55: 987-99
- 100) Chandler MA, Rennard SI. Smoking cessation. *Chest*, 2010, 137(2): 428-35.
- 101) Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean thrombocyte volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992, 14: 281-7.
- 102) Hocanlı İ, Abakay A, Tanrikulu AC, Selimoglu Sen H, Palancı Y, Abakay O. Effects of Smoking Cessation on MPV, *Archive of Medical Investigations / Tıp Araştırmaları Arşivi*, 2016, 1 (1): 1-5
- 103) Sun NC, McAfee WM, Hum GJ, Weiner JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies. *Am J Clin Pathol* 1979, 71:10-6.
- 104) Miller SP, Sanchez-Avalos J, Stefanski T, Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. *Cancer* 1967, 20:1452-65.
- 105) Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*. 1996, 9:1826-30.
- 106) Schwarz RE. Platelet counts and prognosis of pancreatic cancer. *Lancet* 1999, 353:2158-9.
- 107) Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax*. 1988;43(1):61-4.
- 108) O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995, 26(6):995-9.
- 109) Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Mean Platelet Volume and Peripheral Blood Count Response in Acute Ischemic Stroke. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*. 2008, 25(2):130-5

110) Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004, 35(3):622-6.

111) Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouscchek W. Is Elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004, 35(7):1688-91.

112) Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polinska B, Osada J, Kemonia H, Platelets and Inflammatory Markers in Patients with Gastric Cancer. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, Article ID 401623.

113) Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, Kebapcilar L. Mean Platelet Volume Could be a Possible Biomarker for Papillary Thyroid Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015, 16 (7), 2671-2674

114) Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, Isikli T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013, 33: 301-304

115) Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E, Kurt M, Celep B, Ulas M, Dalgic T, Surmelioglu A, Hayran M, Akoglu M. The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas. *European Journal of Internal Medicine*, 2011, 22:95-98

116) Jagroop IA, Mikhailidis DP. Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan. *J Human Hypertension*, 2000, 14:581-585.

117) Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I et al. Increased thrombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987, 5:401.

118) Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.*1993, 70: 687-690.

119) Wojewodzka- Zeleznikowicz M, Chabielska E, Mogielnicki A, Kramkowski K, Karp A, Opadczuk A, Domaniewski T, Malinowska-Zaprzalka M, Buczek W. Antithrombotic effect of tissue and plasma type angiotensin converting enzyme inhibitors in experimental thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2006, 57: 231-245.

120) Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991, 338: 1409-1411.

121) Fernandez Hernandez R, Carvajal AR, Guerrero. Pajuelo J, Armas de Hernandez MJ, Armas Padilla. MC, Barragan O. The effect of doxazosin on thrombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J.* 1991, 121:389-94.

- 122) Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schäfer RM, Keller F, Kochsiek K. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosits. *Ann Hematol* 1992, 64:196-201.
- 123) Yilmaz G, Sevinc C, Ustundag S, Yavuz YC, Hacibekiroglu T, Hatipoglu E. The relationship between mean platelet volume and neutrophil / lymphocyte ratio with inflammation *and* proteinuria in chronic kidney disease, *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017, 28(1):90-94
- 124) Yenigun EC, Aypak C, Turgut D, Piskinpasa SV, Koksal Cevher S, Koc E, Dede F, Is there a relation between mean platelet volume and chronic kidney disease stages in diabetic patients? *Int J Clin Exp Med* 2016, 9(1):330-335.
- 125) Bilen Y, Cankaya E, Keles M, Gulcan E, Uyanik A, Turkeli M, Albayrak B, Yildirim R. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients?, *Ren Fail*, 2014, 36(1):69-72.
- 126) Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean Platelet Volume and Coronary Heart Disease in Hemodialysis Patients, *Kidney Blood Pressure Res.* 2002, 25:103-108.
- 127) The Relationship Between Inflammation, Blood Pressure, and Mean Platelet Volume in Chronic Kidney Disease, Altun E, Paydas S, Kaya B, Seydaogulları G. *Saudi J Kidney Dis. Transpl.* 2016, 27(4):836-838.
- 128) Ju HY, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, Choi SJ, Hwang SD, Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease?, *Platelets*, 2015, 26(2): 143–147.
- 129) Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Bellomo G, Marino P, Luca G De. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study, *Thrombosis Research*, 2016, 141: 139–144.
- 130) Şengül E, Öğütçen Z, Kılıç Halhallı GS, Sevener D. Mean platelet volume in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease, *Medical Journal of Kocaeli*, 2013, 3:14-17.