

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**PREDİYALİZ HASTALARINDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE
RENAL ULTRASONOGRAFİ BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. NAGİHAN SÖZEN GENCER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Erim GÜLCAN

KÜTAHYA-2017

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**PREDİYALİZ HASTALARINDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE
RENAL ULTRASONOGRAFİ BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Nagihan SÖZEN GENCER

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erim GÜLCAN

KÜTAHYA-2017

TEZ SAVUNMA RAPORU



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLOLAR DİZİNİ.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
TÜRKÇE ÖZET.....	V
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının evreleri

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında etyoloji

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığının klinik özellikleri

Tablo 4. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Tablo 5. Araştırma grubunun ortalama MPV değeri, böbrek fonksiyonları ve ultrason bulguları

Tablo 6. MPV ile ultrasonografik bulgular arasındaki ilişki

Tablo 7. MPV ile bazı bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 8. Evre 3 ve Evre 4 KBH'ında demografik, laboratuvar ve ultrasonografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 9. DM ile bazı bağımsız değişkenlerin ilişkisi

Tablo 10. DM hastalarında MPV ile renal ultrason bulguları arasındaki ilişki

Tablo 11. GFH ile renal ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ACR: Albümin/kreatinin oranı

ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ADP: Adenozin difosfat

AER: Albumin atılım hızı

ARB: Anjiotensin II Reseptör Blokerleri

AIPRD: Anjiotensin Converting Enzim Inhibition in Progressive Renal Disease

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities

AV: Arteriyovenöz

CKD: Chronic Renal Disease

CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey

CRP: C Reaktif Protein

C&G: Cockcroft ve Gault Formülü

C3: Kompleman 3

C5b-9: Kompleman 5b-9

DM : Diabetes Mellitus

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetikasit

EPO: Eritropoetin

GİS: Gastrointestinal sistem

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR:Glomerular Filtration Rate

HD: Hemodiyaliz

HGB: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

ICE: National Institute of Health and Clinical Excellence

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

ITP: İdiopatik trombositopenik purpura

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDOQI: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease

MI: Miyokard infarktüsü

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NKF: National Kidney Foundation

NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey

N MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PD: Periton diyalizi

PDGF: Platelet Derivating Growth Faktör

PG: Prostaglandin

PGC: Glomerüler kapiller hidrolik basınç

PLT: Platelet

PTH: Paratiroid hormonu

REIN: Ramipril Efficacy in Nephropathy SDBY :Son dönem böbrek yetmezliği

SNGFH: Tek nefron glomerüler filtrasyon hızı

SVO: Serebrovasküler Olay

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör alfa

TxA2: Tromboxan A2

USRDS: United States Renal Data System

vWF: Von villebrand faktör

fL: Femtolitre

μ m: Mikron

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, desteğini yanımda hissettiğim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kevser Onbaşı'ya ayrıca tez çalışmam olmak üzere ihtiyacım olan her konuda bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Erim Gülcan'a ve diğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Süleyman Coşgun'a, Yrd. Doç. Dr. Türkan Paşalı Kilit'e teşekkür ederim. Ayrıca Radyoloji ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Fatma Can'a da yaptığı katkılar için teşekkürü borç bilirim.

Başta Seval Yıldız ve Tamer Şahin olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; yardımlarından dolayı Seracettin Özdil'e ; hayatım boyunca bana her zaman değer veren ve bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve ablama; tanıştığım günden beri, beni bir an olsun yalnız bırakmayan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Burhan Gencer'e ve şans meleğim Sude'me sonsuz teşekkürlerimle;

Dr. Nagihan SÖZEN GENCER

ÖZET

PREDİYALİZ HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE RENAL ULTRASONOGRAFİ BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç

Kronik böbrek yetmezliğinde subklinik inflamasyon olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda inflamatuvar markırlar konusunda çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, son yıllarda MPV'nin farklı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, MPV seviyelerinin hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında değişebileceğine dair çalışmalar da yayınlanmıştır. Bununla birlikte, KBH'nin değişik aşamalarındaki böbrek ultrason bulguları ile MPV arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada prediyaliz hastalarında MPV ile renal ultrasonografik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi EAH Nefroloji Kliniği'nde takip edilen, en az 3 ay süreyle GFH değeri 60 ml/dk/1.73 m² altında olan prediyaliz hastalarının dosyaları çalışma amacıyla retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya KBH evre 3 (n=44) ve evre 4 (n=42) olan ve henüz diyalize girmeyen hastalar dahil edildi. DPÜ Evliya Çelebi EAH arşivi, Nefroloji BD arşivi kullanılarak hastaların demografik özellikleri (yaş, cins), ek hastalıkları, tam kan sayımı, inflamatuvar ve biyokimyasal parametreleri (hemoglobin, wbc, nötrofil, lenfosit, mpv, platelet, pdw, rdw, crp, bun, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin, parathormon), renal ultrasonografik bulguları (parankimal ekojenite, parankim kalınlığı, böbrek boyutları) dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Bu çalışmada, veriler statistical package for social science (SPSS) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular

MPV ile renal ultrasonografik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde, MPV ile korteks kalınlığı ($p=0,56$, $r=-0,06$) ve böbrek boyutu ($p=0,84$, $r=-0,02$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. MPV ile renal parankimal ekojenite arasında da önemli bir ilişki saptanmadı. MPV ile nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, wbc, rdw, kreatinin, albümin, ürik asit, pH, HCO₃ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. ($p>0,05$). MPV ile GFH, crp, sedim, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, ferritin, parathormon arasında negatif yönde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Diyabeti olan hastalarda MPV ve ultrasonografik bulgular arasındaki ilişki analizinde MPV ile böbrek boyutu ($p=0,23$, $r=-0,17$) ve MPV ile korteks kalınlığı ($p=0,20$, $r=-0,18$) arasında negatif korelasyon mevcuttu, ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. MPV ile renal parankimal ekojenite arasında ise anlamlı ilişki saptandı ($p=0.04$).

Sonuç

Sonuç olarak, prediyaliz KBH hastalarında MPV ile renal ultrason bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki tespit edilirken, diyabeti olan hastalarda MPV ile renal parankimal ekojenite arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak, bu sonuçların doğrulanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prediyaliz hastası, Ortalama Trombosit Hacmi, Renal ultrason bulguları

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN MEAN PLATELET VOLUME AND RENAL ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS IN PRE-DIALYSIS PATIENTS

Aim

It's known that subclinical inflammation is presented in chronic renal failure. Although there are various studies on inflammatory markers in these patients it has been reported in recent years that MPV can also be used as an indicator of inflammation in different inflammatory diseases. Studies have also published that MPV level may change in both pre-dialysis and dialysis patients. However, there are not enough studies on the relationship between CKD's renal ultrasonographic findings at different stages and MPV. In this study we aimed to evaluate the relationship between MPV and renal ultrasonographic findings in pre-dialysis patients.

Methods

The files of pre-dialysis patients has been retrospectively examined in Department of Nephrology, Evliya Celebi Training and Research Hospital, Medical Faculty of Dumlupinar University whose GFR value less than 60ml/min/1.73m² for at least 3 months. Patients with CKD stage 3 (n=44) and stage 4 (n=42) and who are not dialysed yet included in the study. Demographic characteristics of the patients (age, gender), additional diseases, complete blood count, inflammatory and biochemical parameters (hemoglobin, wbc, neutrophils, pdw, rdw, crp, bun, urea, creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphorus, uric acid, albumin, parathormone) renal ultrasonographic findings (parenchymal echogenicity, parenchymal thickness, kidney size) were obtained retrospectively from the archives

of Nephrology Department and Evliya Celebi Training and Research Hospital. In this study the datas were analyzed with Statistical Package for Social Science (SPSS) 18.0 package program.

Results

When the relationship between MPV and renal ultrasonographic findings were examined, no significant correlation was found between MPV and cortical thickness ($p=0.56$, $r=-0.06$) and renal dimension. ($p=0.84$, $r=-0.02$) Also there was no significant relationship between MPV and renal parenchymal echogenecity. There was no statistically significant correlation between MPV and neutrophil, neutrophil/lymphocytes ratio, wbc, rdw, creatinine, albumin, uric acid, pH, HCO₃. ($p>0.08$) Correlation between MPV and GFR, CRP, sediments, calcium, phosphorus, sodium, potassium, ferritin, parathormone was negative, but it was not statistically significant. ($p> 0.05$) There was negative correlation between MPV and renal size ($p=0.23$, $r=-0.17$) and MPV and cortical thickness ($p=0.20$, $r=-0.18$) when we analyzed the relationship between MPV and ultrasonographic findings in patients with diabetes. But no statical significance was found. In diabetic patients, the significant correlation was found only between MPV and renal parenchymal echogenicity. ($p= 0.04$)

Conclusion

In conclusion, while there was a statistically insignificant relationship between MPV and renal ultrasonographic findings in pre-dialysis patients with CKD, there was a significant relationship between MPV and renal parenchymal echogenicity in diabetic patients. In order to confirm these results there need to be more studies in this area, however.

Keywords:Pre-dialysis patient, Mean Platelet Volume, Renal Ultrasonographic Findings.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Ülkemizde genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15,7'dir. Düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <60 ml/dk olan hasta oranı ise %5,1 olup her 20 yetişkinin birinde kritik düzeyde kronik böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır (1). KBH giderek artan sıklığı, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi ve tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü giderek artan bir hastalıktır (2-4).

Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir. Yapılan çalışmalarda KBH olan hastalarda ultrasonografik olarak değerlendirilen böbrek parankim ekojenitesinin, böbrek hastalığının derecesi ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir.

KBH'de subklinik bir inflamasyonun var olabileceği belirtilmektedir. Hem prediyaliz hastalarında hem de diyalize giren hastalarda CRP düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek seyrettiği bilinmektedir. Bu hastalarda özellikle CRP, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin yüksek seyrettiği bilinmektedir. Bu yüksek pro-inflamatuar protein düzeyleri hastalarda malnütrisyon gelişimi ve ateroskleroza neden olmakta, mortalite ve morbiditeye zemin hazırlamaktadır (5).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), tam kan sayımı analizörlerinde, rutin tam kan sayımı testinin bir parçası olarak çalışılmaktadır. MPV trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermek için kullanılan yaygın bir belirteç konumundadır (6,7). Son yıllarda MPV'nin farklı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabilirliği bildirilmiştir. Literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (8-10). Ayrıca, MPV seviyelerinin hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında değişebileceğine dair çalışmalar da yayınlanmıştır (11-13). Bununla birlikte, KBH'nin değişik aşamalarındaki böbrek ultrason bulguları ile MPV arasındaki

ilişkiyi inceleyen, bizim bildiğimiz kadarıyla bir araştırma literatürde mevcut değildir. Bu sebeple prediyaliz hastalarında MPV ile renal ultrasonografik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

KBH, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir hastalıktır. GFH'deki azalmanın süresi üç-altı aydan daha uzundur. GFH, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre değişiklikler gösterebilir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler hastalığının kronik olduğunun göstergeleridir. Bu özellikler KBH'yi, akut böbrek yetmezliğinden (ABY) ayırmada yardımcıdır (13).

Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması zordur. Ancak fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır (14). Klinikte glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır (15).

2.1.2. 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. İdrar toplamak hastalar için zahmetli ve zaman alan bir durumdur ve hasta uyumu gerektirir. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir (16).

Kreatinin klirensi (ml/dk) = İdrar kreatinin (mg/dl) x Günlük idrar hacmi (ml) / Serum kreatinin (mg/dl) x 1440

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 kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermeyebilir. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir (17).

C&G; GFH= (140- yaş) x vücut ağırlığı (kg) kilo x F / serum kreatinin (mg/dl) x 72
Hasta kadınsa F = 0,85, erkekse F=1 olarak alınır.

The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFH tahmini için daha doğru bir formül geliştirmek istenmiştir. Bu formülün bazı avantajları mevcuttur. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık 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 (16).

MDRD; GFH= 186 X Scr^{-1.154} X Yaş^{-0.203} X [0.742 kadın ise] X [1.212 siyah ırk ise]
Scr: serum kreatinin düzeyi, mg/dl

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzunda şu şekilde özetlenmiştir (17).

1. Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan, GFH’de azalma olsun veya olmasın

- Patolojik anormallikler
- Böbrek hasarı belirteçleri
- İdrar anormallikleri (proteinüri)

- Kan anormallikleri (renal tübüler sendromlar)
 - Görüntüleme testlerindeki anormallikleri
 - Böbrek transplantasyonu
 - Böbrek transplant alıcıları
2. Üç ay veya daha uzun süren GFH azalması (<60 ml/dk/1,73 m²),(böbrek hasarı olsun veya olmasın)

2.1.3. Evreleme

KBH'de evreleme, Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] 2012 kılavuzuna göre Tablo 1'de gösterilmiştir. 2008 yılında The U.K National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) KDOQI sınıflandırmasını modifiye etti. Evre 3'ü 3A ve 3B olacak şekilde iki alt gruba ayırdı. Ayrıca proteinürik hastaların evrelerinin başına 'p' ön harfinin belirtilmesini önerdi (18).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının evreleri

EVRE	TANIM	GFH(ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH	≥90
2	Hafif düşük GFH	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH	45-59
3b	Orta-şiddetli derecede azalmış GFH	30-44
4	Ağır derecede düşük GFH	15-30
5	Son Dönem Böbrek Yetmezliği	<15

KDIGO 2012 kılavuzunda KBH evrelemesine albuminüri düzeyi de eklenmiştir . Belirlenen GFH değeri normal populasyondaki genç erişkin bireylerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Tek başına G1 ve G2 evresi KBH tanısı koydurmaz.

2.1.4. Etyoloji

KBH etyolojisinde özellikle son 20 yılda rölâtif bir değişme olmuştur. Geçmişte glomerulonefrit KBH'nin en sık nedeni iken, günümüzde daha çok diyabetik ve hipertansif nefropatiler en sık nedenlerdir. Etyolojideki değişimin önemli nedenleri glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi ile birlikte diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyonu (HT) olan kişilerdeki azalmış mortalitedir. 2012 Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre, KBH etyoloji oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2- Kronik Böbrek Hastalığında etyoloji

TANI	%
Diyabetes Mellitus	36,6
Hipertansiyon	27,4
Glomerülonefrit	7,3
Polikistik Böbrek Hastalığı	4,2
Tübülointerstisiyel nefrit	2,7
Amiloidoz	1,8
Renal vasküler hastalık	0,9
Diğer	8,4
Etyoloji bilinmiyor	10,5

2.1.5. Epidemiyoloji

KBH hakkında gerçek insidansı ve prevalansı tespit etmek zordur. Çünkü çoğu zaman asemptomatik seyretmektedir ve kronik diyabilmek için en az 3 ay süreye ihtiyaç olup, çoğu epidemiyolojik çalışmalar hastaları bir kez görmektedir.

Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı [Chronic Renal Disease İn Turkey (CREDIT)] çalışması, KBH'nin ülkemiz açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymuştur. 2011 yılında yayınlanan 10748 kişinin tarandığı bu

çalışmada, ülkemizde KBH prevalansı % 15,7 olarak bulunmuştur. Bu oranın evrelere göre dağılımı ise; evre-1 % 5,4, evre-2 % 5,2, evre-3 % 4,7, evre-4 % 0,3 ve evre-5 % 0,2 şeklinde rapor edilmiştir.

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) epidemiyolojisine baktığımızda; ülkeden ülkeye, DM ve HT gibi hastalıkların oranına, sosyoekonomik kültür düzeyine, etnik kökene göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2012 United States Renal Data System(USRDS) Annual Data verilerine göre insidans 230.000'e, prevelans 681.000'e yaklaşmaktadır (19). SDBY'nin hem insidans hem de prevelans açısından etyolojisine baktığımızda ise birinci sırada DM, ikinci sırada HT olduğunu görmekteyiz. Ülkemizde ise 2012'de yayınlanan Registry Raporlarına göre insidans 1569, prevelans 53973 olarak tespit edilmiştir (20). SDBY'nin insidansı açısından etyolojisi incelendiğinde hem hemodiyaliz (HD) hem de periton diyaliz (PD) hastalarında birinci sırada DM, ikinci sırada HT yer almaktadır. Prevelans açısından araştırıldığında ise HD hastalarında birinci sırada HT, ikinci sırada DM yer almaktadır. PD'de ise durum bunun tam tersidir.

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesi

KBH'nin ilerlemesi ile ilgili hipotez 1982 yılında Brenner ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Başlangıçta nefron kaybına cevap olarak geliştirilen kompensatuar hemodinamik mekanizmaların zamanla ilerleyici böbrek hasarına neden olduğunu ileri sürdüler. Renal hasarın progresyonu ile birlikte aferent arteriolar tonusun efferent arteriolar tonusa göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak artan glomerül içi basınca ikincil olarak her bir nefron tarafından oluşturulan filtrat miktarı artar ve hiperfiltrasyon gelişir. Hiperfiltrasyon gelişiminde birçok mekanizmanın ortak noktasında anjiyotensin II vardır. Anjiyotensin II hem efferent hem de aferent arteriolde vazokonstriksiyon yapar, ancak efferent arteriol üzerindeki vazokonstriktif etkisi daha belirgin olduğu için glomerüler hidrostatik basınç ve bunun sonucunda da ultrafiltrat miktarı artar. Glomerüler içi hidrostatik basıncın artması glomerüler membrandaki porların yarıçapının artmasına sebep olur. Glomerüler membranın makromoleküllere karşı olan boyut seçici geçirgenliği

bozulur ve proteinüri gelişir. Ayrıca proteinüri gelişiminde anjiotensin II'nin podositlerin direk kasılmasını uyarabilme yeteneğinin ve sonuçta diyafram yapısının bozulmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Anjiotensin II tübulointertisyel hücre proliferasyonunu düzenler. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretimini arttırarak extrasellüler matriks birikimini arttırır. Ayrıca direk makrofaj aktivasyonu yaparak kronik böbrek hasarını arttıran inflamasyonu tetikler. KBH'nin ilerlemesi ile ilgili yapılan birçok çalışma proteinürinin kendisinin de ilerleyici nefron hasarına katkısı olduğunu göstermektedir. Ayrıca proteinüri yukarıda bahsedilen glomeruler hiperfiltrasyonun sonucunda geliştiği için bozulmuş glomeruler bariyer bütünlüğünün göstergesidir. Proksimal tübül tarafından yeterli düzeyde emilemeyen ultrafiltrat proteinleri, tübüler fokal açıklıklardan interstisyuma sızar. Bunun sonucunda interstisyel alanda inflamasyon tetiklenir. İnterstisyel alandaki aşırı protein yükü olay yerine makrofaj göçünü sebep olur. Makrofajlardan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), endotelin 1, osteopontin ve hafıza T hücreleri ile monositler için seçici kemoatraktan sitokinlerin salınımı olur. Proteinürinin sebep olduğu intersitisyel hasarda kompleman sisteminin de katkısı mevcuttur. Proksimal tübüler hücrelerde kompleman 3(C3) ve kompleman 5b-9(C5b-9) birikimi tübüler yapılarda kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Kompleman aktivasyonu sonucu proinflamatuvar sitokin deşarjı, reaktif oksijen moleküllerinin oluşması ve hücre iskeletinde meydana gelen yapısal değişiklikler nedeniyle tübüler hasarlanma meydana gelmektedir. Podositlerdeki hasarlanmanın protein kaybına neden olduğu bilinmekle birlikte, podositlerdeki aşırı protein yükünün podosit fonksiyon kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (21).

2.1.6.1. Kronik Böbrek Hastalığının İlerleme Hızını Etkileyen Faktörler

KBH'nın ilerleme hızını etkileyen faktörler değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler olarak iki alt başlık altında incelenebilir. Yaş, cinsiyet, ırk, genetik

faktörler değiştirilemeyen faktörler arasında yer almaktadır. Tip I diyabetin başlangıç zamanı renal fonksiyon kaybının hızını etkilemektedir. Hastalık ne kadar erken başlarsa renal komplikasyonlar o kadar fazla olmaktadır. Glomerülo nefritlerde ise

hastalığın görüldüğü yaş grubu ilerledikçe GFH düşüşü daha hızlı olmaktadır. Bireyin aile öyküsünde HT tanısının olması çeşitli böbrek hastalıklarının progresyonunu olumsuz etkilemektedir. Birçok doku grubu antijenlerinin KBH ilerleme hızı üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir. Polikistik böbrek hastalığı için PKD1 genotipinin PKD2 genotipine göre ilerleme hızını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) polimorfizminin KBH ilerleme hızı ve antihipertansif tedavi yanıtı üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir. KBH ilerleme hızını etkileyen kontrol edilebilen risk faktörleri arasında sistemik HT, kan glukoz, ürik asit ve lipid düzeyleri, proteinüri, sigara, alkol tüketimi, opiat türevi analjezikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve kurşun gibi çevresel ajanlara maruziyet sayılabilir. Obezitenin önlenmesinin de renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. (22-24)

2.1.6.2. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinin Yavaşlatılması ve Önlenmesi

KBH'nin ilerlemesi, böbrekte meydana gelen yapısal hasarın ilerlemesi demektir. Günlük hekimlik pratiğinde böbrekteki yapısal hasarın direk olarak izlenmesi mümkün olmamaktadır. Proteinüri ve GFH renal hasarın ilerlemesinin izleminde kullanılabilir. MDRD çalışmasının iki yıllık izlem sonucunda oluşmuş verilerine dayanılarak, KBH'de yıllık ortalama 4 ml/dak/1.73 m² GFH azalması beklenmektedir. National Kidney Foundation(NKF) KDOQI KBH kılavuzunda, 4 ml/dak/1.73 m² den daha fazla bir yıllık azalma olmasını böbrek yetmezliğinin hızlı ilerlediğinin göstergesi olduğu tanımlanmıştır. Yine bu kılavuzlarda KBH ilerleme hızının yıllık 2 ml/dak/1.73 m²'e indirilmesi hedeflenmiştir. KBH progresyonu, altta yatan primer hastalığın aktivitesiyle ilişkisi olmayan birçok sekonder faktörden etkilenmektedir. Pek çok çalışmada KBH'nin ilerlemesinden sorumlu tutulan faktörlere müdahalenin renal hasarın progresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Proteinürisi fazla olan diyabetik ve non-diyabetik nefropatili hastalarda, KBH'nin ilerleme hızını en fazla anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı yavaşlatmıştır (25).

Kan basıncı kontrolünün ve proteinürinin engellenmesinin KBH progresyonunu engellemedeki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. KBH’de proteinürinin 1 gr/gün azaltılmasının GFH’nin azalma hızını 1-2 ml/dk/yıl azalttığı MDRD ve Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) çalışmalarında gösterilmiştir (26,27).MDRD, Anjiotensin Converting Enzim Inhibition in Progressive Renal Disease (AIPRD) çalışmalarında proteinüri değeri 1gr/gün’ün üzerinde olan hastalarda, KBH’nin ilerlemesinin yavaşlatılması için daha düşük sistolik kan basıncı değerlerinin hedeflenmesi önerilmektedir (25). Ancak KBH progresyonu ile kan basıncı ve proteinüri arasındaki ilişkiyi araştıran bir metaanalizde, sistolik kan basıncının 110 mmHg’ nin altında olmasının hastalık progresyonuna neden olabileceği belirtilmiştir. Diyastolik kan basıncı ile KBH ilerleme hızı arasında bir korelasyon bulunamamıştır (28-31). Eğer proteinüri gelişmişse, etkin tedavi seçenekleriyle başlangıç değerlerinin %60 azaltılmasının hedeflenebileceği önerilmektedir (25). Günümüzde genel görüş KBH’de kan basıncı ve proteinürinin kontrolüne yönelik agresif tedavilerin gerektiğidir. Bu kaniya, KBH’de proteinürinin engellenmesinin ve kan basıncı kontrolünün sağlanmasının artmış kardiyovasküler riski olumlu etkilediği ve renal koruma sağladığının birçok çalışma ile gösterilmesi sonucunda varılmıştır. (32,33). Tedaviye ADE-inhibitörleri veya ARB’ler ile başlanması önerilmekle birlikte, kılavuzlarda önerilen hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için genellikle çoklu ilaç tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır (33).

2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri

KBH’de birçok sistem etkilenmektedir. Bu nedenle karşımıza geniş bir yelpazede semptom ve bulgular çıkar. Tablo 3’de semptom ve bulgular etkilenen sistemlere göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığının klinik özellikleri

SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi

SİNİR SİSTEMİ

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit

HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ

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

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

PULMONER SİSTEM

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem CİLT Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz

METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

KEMİK

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit

DİĞER

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

2.2. MPV

1980'lerden beri trombosit hacim parametreleri otomatik tam kan sayımı ile bakılabilmektedir (34,35). Trombosit hacim parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir. Ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (36). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV ölçülmektedir (37). Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (7). Normal değeri 4,5-8,5fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL) (37). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksek olarak ölçülebilmektedir (7). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel siklusan etkilenmedikleri düşünülmektedir (7,36,37). Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikası (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişmektedir (7,38). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine sebep olmaktadır. Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir (40).

MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (36,41). Bu heterojenite dolaşımında yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktifler (41). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (7,38). Tromboz eğiliminde protrombotik faktör tromboksan A2'nin artmasına bağlı olarak trombosit fonksiyonları ve dolayısıyla MPV artar (42,43). Trombosit fonksiyonunda MPV, trombosit sayısından daha değerlidir (44).

2.2.1 MPV'nin klinik önemi

Platelet faktör-4, β -tromboglobulin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleridir. MPV'nin bu faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (40,45). Trombositlerin boyutu ve şekli, bazı trombosit hastalıklarını belirlemede yol göstericidir (45). İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) veya sepsise bağlı

trombosit yıkımına bağılı trombositopenik hastalıklarda MPV artar. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir (45). Kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide trombositopeni olmadan artmış MPV görülürken, kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir (40,45). Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (36). DM, akut koroner sendrom, inme, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (36,37,46).

Vasküler hastalıklar: Trombositlerin aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombüs gelişiminde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (36,37,41,47,48). Trombosit hacmi ne kadar büyükse trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir (49). Büyük trombositler adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. Artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (50,51). MPV miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Miyokard infarktüsünden 6 ay sonra yüksek MPV'nin reinfarkt için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36,39,52,53). Ayrıca perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (51). KAH hastalarında bu anlamda antiplatelet tedavinin yararının olabileceği düşünülebilir (54).

Kanser: Kanser hücreleri ile trombositler arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Kanser hastalarında trombosit aktivasyonu ve tromboembolik olaylar sık ortaya çıkmaktadır (55,56). Akciğer kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser hastalarında trombositoz sık görülmekte ve trombosit sayısının artması kötü survi ile ilişkili bulunmuştur (57,58). Pedersen LM ve ark.'ı 1115 akciğer kanseri hastasında trombositozu araştırmışlar ve bu hastalardaki trombositoz prevalansını %32 olarak bulmuşlar (57). 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 bulunmuştur (59). Tiroid kanserli hastalar ile sağlıklı hastalardaki MPV değerlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, tiroid kanserli hastalardaki MPV değerlerinin normal hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60). Endometrium kanseri ile MPV ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada endometrium kanserli hastalarda

MPV'nin sağlıklı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca ileri evre endometrium kanserli hastalardaki MPV değerlerinin tüm gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (61). Pankreas kitleleri ile yapılan başka bir çalışmada ise, rezeksiyon sonrası patolojileri malign olan hastalardaki MPV değerleri, benign olanlara göre daha yüksek saptanmıştır (62).

Sigara: Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (48). Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV'nin %10 azaldığı saptanmıştır. Sigara nedeniyle artan MPV'nin aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (48).

Gebelik: Normal gebelik sırasında MPV'nin sabit olduğu, preeklampsi riskini saptamada MPV'nin kullanılabileceği ve 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11 fL'den büyük olmasının preeklampsi gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7,34,36,37).

Hipertansiyon: Hipertansif hastalarda, trombositlerin normotansiflere göre daha aktif olduğu (63,64), esansiyel HT'de MPV değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV'nin artmış olduğu kabul edilmiştir (37).

Hiperlipidemi: Tip-IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastalarda ateroskleroz ve trombotik komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu hastaların trombositlerinin agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlı olduğu ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 ürettikleri ileri sürülmektedir (65). Ayrıca Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositlerin olduğu bağı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değiştiği ve trombositlerin daha sensitifleşerek agregasyona daha yatkın hale geldikleri kabul edilmektedir (65). Tedavide kullanılan kolesterol düşürücü tedavilerin trombositlerin agregasyonunu azalttıkları gösterilmiştir (65-67).

Serebrovasküler hastalıklar: İnmeden 1 ay sonra bakılan tahlillerde azalmış trombosit sayısı ve artmış MPV bulunmuş ve bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlanmaktadır (7,37). MPV'deki her 1fL artışın iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (36). Ayrıca MPV'nin, inmenin altıncı gününde maksimum değere ulaştığı ve 45. günde normale döndüğü gösterilmiştir (68).

Diyabetes mellitus; DM'de büyük trombositlerin olduğu ve bu megatrombositlerin bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu düşünülmüş ancak Tip 1 ve Tip 2 DM arasında MPV farklılığının olmadığı gösterilmiştir (7,37). 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 (37).

Kullanılan ilaçların MPV'ye etkileri: Vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır ancak esansiyel HT tedavisinde kullanılan propranolol'ün MPV'yi artırırken kinapril'in MPV'ye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (64). Ancak diğer beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin böyle bir etkisi saptanamamıştır (69). Serotonine bağlı artmış MPV, dokzazosin ile azaltılabilir (63,709). Losartan'ın TXA2'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunun inhibe ettiği (64) tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen, en az 3 ay süreyle GFH değeri 60 ml/dk/1.73 m² altında olan prediyaliz hastalarının dosyaları çalışma amacıyla retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya KBH evre 3 (n=42) ve evre 4 (n=44) olan, henüz diyalize girmeyen hastalar dahil edildi.

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivi ve Nefroloji bilim dalı arşivi kullanılarak hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ek hastalıkları, biyokimyasal parametreleri (hemoglobin, wbc, nötrofil, lenfosit, mpv, platelet, rdw, crp, bun, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin, parathormon), renal ultrasonografik bulguları (parankimal ekojenite, parankim kalınlığı, böbrek boyutları) dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların MPV değerleri ile renal ultrasonografik bulguları karşılaştırıldı. KBH evre 1, evre 2, evre 5 hastalar, aktif enfeksiyon öyküsü, romatolojik hastalık, kanser öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'dan 80558721/G-271 sayılı kararı ile onay alındı.

İstatistiksel Yöntem:

Bu çalışmada veriler SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Chicago, Illinois) istatistik paket programı ile analiz edildi. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama \pm standart sapma, % olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olanlarda parametrik testler (bağımsız T test, One-Way ANOVA), normal dağılıma uygun olmayanlarda ise non-parametrik testler (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis) kullanıldı. Kategorik ve nümerik özellikteki

verilerin birbirleri ile ilişkilerinin analizinde ise Pearson Ki-Kare ve Pearson Korelasyon testleri kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Araştırma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Bu çalışmada araştırma grubunu 40'ı erkek ve 46'sı kadın olmak üzere toplam 86 hasta oluşturmaktadır. Grubun yaşa göre dağılımına baktığımızda; %3,5'inin 18-35 yaş grubunda, %7'sinin 36-50 yaş grubunda, %38,4'ünün 51-65 yaş grubunda, %29,1'inin 66-74 yaş grubunda ve %22,1'inin 75 ve üzeri yaş grubunda olduğu görüldü (Tablo 4).

Araştırma grubunda yer alan kişilerin %30,2 'si sigara kullanıyorken, alkol kullananların oranı %0' dır (Tablo 4).

Araştırma grubunda yer alan kişilerden primer böbrek hastalığı; HT olanların oranı %37,2, DM olanların oranı %2,3, HT ile beraber DM olanların oranı ise %55,8'dir. Eşlik eden hastalıkların dağılımlarına baktığımızda; KAH olanların oranı %25,6, KOAH olanların oranı %15,1 iken hem KAH hem de KOAH olanların oranı ise %17,4'dr (Tablo 4).

Tablo 4. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri

		Sayı (N)	Yüzde (%)
Yaş	18-35	3	3,5
	36-50	6	7,0
	51-65	33	38,4
	66-74	25	29,1
	>75	19	22,1
Cinsiyet	Erkek	40	46,5
	Kadın	46	53,5
Sigara	Var	26	30,2
	Yok	60	69,8
Alkol	Var	0	0
	Yok	86	100
Primer Böbrek Hastalığı	Yok	4	4,7
	HT	32	37,2
	DM	2	2,3
	DM+HT	48	55,8
Eşlik Eden Hastalık	Yok	36	41,9
	KAH	22	25,6
	KOAH	13	15,1
	KAH+KOAH	15	17,4
Toplam		86	100

Araştırma grubunun böbrek fonksiyonlarına ve böbrek ultrason değerlerine baktığımızda; ortalama GFH değeri $33,8 \pm 11,9$ ml/dk, ortalama böbrek boyutu $101,1 \pm 11,3$ cm, ortalama korteks kalınlığı $10,9 \pm 2,1$ cm, böbrek parankim ekojenitesi grade 0 olanların oranı % 26,7, grade 1 olanların oranı % 48,8, grade 2 olanların oranı % 17,4 iken grade 3 olanların oranı % 7,0 saptandı. Araştırma grubunda KBH evre 3 hastaların oranı % 48,8 iken KBH evre 4 hastaların oranı %51,2 idi (Tablo 5).

Araştırma grubundaki hastaların ortalama MPV değerlerinin $8,45 \pm 1,10$ fL olduğu tesbit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Araştırma grubunun ortalama MPV değeri, böbrek fonksiyonları ve ultrason bulguları

	GRUP (N=86)
MPV (fL) (ort \pm ss)	8.45 \pm 1.10
GFH (ml/dk) (ort \pm ss)	33.8 \pm 11.9
Böbrek boyutu (cm) (ort \pm ss)	101.3 \pm 11.3
Korteks kalınlığı (cm) (ort \pm ss)	10.9 \pm 2.1
Parankimal ekojenite (%)	
Grade 0	23 (%26.7)
Grade 1	42 (%48.8)
Grade 2	15 (%17.4)
Grade 3	6 (%7.0)
KBH (%)	
Evre3	42 (%48.8)
Evre4	44 (%51.2)
Toplam	86 (%100)

4.2.1. MPV ile renal ultrason sonuçlarının karşılaştırılması

Araştırma grubundaki hastaların MPV ile renal ultrason sonuçlarını karşılaştırdığımızda; MPV ile korteks kalınlığı ($p=0,56$, $r=-0,06$) ve böbrek boyutları ($p=0,84$, $r=-0,02$) arasında negatif yönde çok zayıf bir korelasyon mevcuttu ve istatistiki olarak anlamlı değildi. MPV ile renal parankimal ekojenite evresi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,30$) (Tablo 6).

Tablo 6. MPV ile ultrasonografik bulgular arasındaki ilişki

	P değeri	R değeri (Korelasyon katsayısı)	Test
KORTEKS KALINLIĞI	0,56	-0,06	Pearson korelasyon
BÖBREK BOYUTU	0,84	-0,02	Pearson korelasyon
RENAL PARANKİMAL EKOJENİTE	0,30	--	Kruskal-Wallis

4.2.2. MPV ile bazı bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

Araştırma grubunda yer alan kişilerde MPV değerlerinin DM hastalığı varlığına göre değişimine baktığımızda DM hastalığı olanlarda MPV değeri istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0.008$). Çalışmamızda sigara kullanan toplam 26 hastanın MPV değeri ile kullanmayan 60 hastanın MPV değeri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,48$). KBH evresi ile MPV ilişkisini değerlendirdiğimizde de anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,47$) (Tablo 7).

KAH olanlarda MPV değerleri daha yüksek izlendi, ancak istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,83). Yaş ve GFH ile MPV arasındaki ilişki de istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,37), (p=0,07). MPV ile kan değerleri ilişkisine baktığımızda platelet sayısı dışında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu ilişki negatif yönde zayıf bir korelasyon idi (p=0,04 r=-0,30) (Tablo 7).

Tablo 7. MPV ile bazı bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

MPV		N	fL (ort ± ss)	P değeri	R değeri	Test
DM	Var	50	8.6 ± 1.0	0,008	--	Mann-Whitney U
	Yok	36	8.1 ± 1.1			
SİGARA	Var	26	8.5 ± 1.1	0,48	--	T – Test
	Yok	60	8.4 ± 1.0			
KBH	Evre 3	42	8.4 ± 1.1	0,47	--	T – Test
	Evre 4	44	8.4 ± 1.0			
KAH	Var	37		0,83	--	
	Yok	49				
GFH	--	86		0,37	-0,09	Pearson korelasyon
YAŞ	--	86		0,07	0,19	Pearson korelasyon
PLT	--	86		0,04	-0,30	Pearson korelasyon

4.3. Alt Grup Analizleri

4.3.1 KBH Evre 3 – Evre 4 karşılaştırma

KBH Evre 3 ile evre 4 arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sigara kullanımının evrelere göre dağılımına baktığımızda da evre 3 ve evre 4 arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,12$) (Tablo 8).

KBH evresi ile kan değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda evre ile albümin ve PTH arasında anlamlı ilişki ($p=0,04$, $p=0,0$), evre ile sedim arasında ise sınırda anlamlı ilişki ($p=0,05$) saptandı (Tablo 8).

DM hastalığı varlığının KBH evrelerine göre dağılımına baktığımızda evre 3'de yer alan hastaların yarısının DM hastası olduğu görüldü. Evre 4'de yer alan hastaların ise %66'sında DM hastalığı olduğu görülmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı ($p=0,13$) (Tablo 8).

Evre 3 ve 4 arasında renal ultrason bulguları incelendiğinde böbrek boyutu ve korteks kalınlığı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Renal parankimal ekojenite açısından ise sınırda anlamlı farklılık izlendi ($p=0,048$) (Tablo 8).

Tablo 8. KBH Evre 3 – Evre 4 karşılaştırma

		EVRE-3 (n=42)	EVRE-4 (n=44)	Toplam (n=86)	P değeri
YAŞ		64,7 ± 13,6	64,1 ± 12,0	64,4 ± 12,7	>0,05
CİNSİYET	Kadın	20	26	46	0,28
	Erkek	22	18	40	
SİGARA	Var	16	10	26	0,12
	Yok	26	34	60	
HGB (g/dL) ±ss		12,6 ± 1,6	11,7 ± 2,5	12,1 ± 2,2	>0,05
PLT (1000/μL) ±ss		256 ± 81	248 ± 72	252 ± 76	>0,05
MPV (fL) ±ss		8,4 ± 1,1	8,4 ± 1,0	8,45 ± 1,10	>0,05
Wbc (1000/μL) ±ss		8,0 ± 2,4	9,1 ± 3,6	8,5 ± 3,1	>0,05
Nötrofil (1000/μL) ±ss		5,3 ± 2,2	6,1 ± 3,5	5,7 ± 2,9	>0,05
Nötrofil / Lenfosit		3,6 ± 2,8	3,9 ± 5,8	3,8 ± 4,6	>0,05
CRP (mg/L) ±ss		12,6 ± 28,8	17,9 ± 29,1	15,3 ± 28,9	>0,05
Sedim (mm/saat) ±ss		33,7 ± 25,9	43,1 ± 25,7	38,5 ± 26,0	0,05
Albümin (g/dL) ±ss		3,9 ± 0,6	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,5	0,04
Ferritin (mg/L) ±ss		78,3 ± 104,7	104,5 ± 118,5	91,7 ± 112,1	>0,05
Ürik asit (mg/dL) ±ss		7,1 ± 1,7	6,4 ± 1,9	6,7 ± 1,8	>0,05
PTH (pg/ml) ±ss		106,2 ± 74,2	208,0 ± 139,6	158,3 ± 123,0	0,00
DM	Var	21	29	50	0,13
	Yok	21	15	36	
BÖBREK BOYUTU (cm) ±ss		103,4 ± 10,9	99,0 ± 11,3		>0,05
KORTEKS KALINLIĞI (cm) ±ss		11 ± 1,8	10,8 ± 2,3		>0,05
PARANKİMAL EKOJENİTE (grade)	0	16	7		0,048
	1	20	22		
	2	5	10		
	3	1	5		

4.3.2. DM ile bazı bağımsız değişkenlerin karşılaştırması

DM ile kan değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; DM ile wbc (p=0,003), nötrofil (p=0,003), MPV (p=0,008), sedim (p=0,04) ve ürik asit (p=0,01) arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 9).

DM hastalarında ortalama GFH değeri daha düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlılık düzeyinde değildi (p=0,32) (Tablo 9).

DM hastalarında renal ultrason değerleri incelendiğinde; böbrek boyutu ve korteks kalınlığı ile DM arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05), ancak DM ile renal parankimal ekojenite arasında sınırdan anlamlılık mevcuttu (p=0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. DM ile bazı bağımsız değişkenlerin ilişkisi

	DM VAR (n=50)	DM YOK (n=36)	P değeri
MPV (fL) ±ss	8,6 ± 1,0	8,1 ± 1,1	0,008
Wbc (1000/μL) ±ss	9,1 ± 2,5	7,8 ± 3,7	0,003
Nötrofil (1000/μL) ±ss	6,0 ± 2,2	5,1 ± 3,7	0,003
Sedim (mm/saat) ±ss	43,5 ± 27,9	31,7 ± 21,6	0,04
Ürik asit (mg/dL) ±ss	6,8 ± 2,1	6,7 ± 1,4	0,01
GFH (ml/dk) (ort ± ss)	32,0 ± 11,2	36,4 ± 12,5	0,32
BÖBREK BOYUTU (cm) ±ss	103,0 ± 11,0	98,6 ± 11,2	0,98
KORTEKS KALINLIĞI (cm) ±ss	11,0 ± 2,1	10,7 ± 2,1	0,82
PARANKİMAL EKOJENİTE (grade)			0,05
0	18	5	
1	24	18	
2	5	10	
3	3	3	

DM hastalarında MPV ile renal ultrason bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde MPV ile korteks kalınlığı ve böbrek boyutları arasında DM olmayanlara göre negatif yönde daha güçlü bir korelasyon olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0,20$, $r=-0,18$), ($p=0,23$, $r=-0,17$). DM hastalarında MPV ile renal parankimal ekojenite arasındaki ilişki ise anlamlı düzeyde idi ($p=0,04$) (Tablo 10).

Tablo 10. DM hastalarında MPV ile renal ultrason bulguları arasındaki ilişki

	P değeri	R değeri (Korelasyon katsayısı)	Test
KORTEKS KALINLIĞI	0,20	-0,18	Pearson korelasyon
BÖBREK BOYUTU	0,23	-0,17	Pearson korelasyon
RENAL PARANKİMAL EKOJENİTE	0,04	--	Kruskal-Wallis

4.3.3. GFH ile renal ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki

GFH ile renal ultrason bulguları ilişkisini incelediğimizde; GFH ve böbrek boyutları arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($p=0,01$, $r=0,27$). GFH ile böbrek korteks kalınlığı ve renal parankimal ekojenite arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,76$, $p=0,13$) (Tablo 11).

Tablo 11. GFH ile renal ultrasonografi bulguları arasındaki ilişki

	P değeri	R değeri (Korelasyon katsayısı)	Test
KORTEKS KALINLIĞI	0,76	0,03	Pearson korelasyon
BÖBREK BOYUTU	0,01	0,27	Pearson korelasyon
RENAL PARANKİMAL EKOJENİTE	0,13	--	Kruskal-Wallis



5. TARTIŞMA

Kronik diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektiren son dönem böbrek yetmezliği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızlı bir şekilde artış göstermektedir. MPV tam kan sayımı analizörlerinde, rutin tam kan sayımı testinin bir parçası olarak çalışılmaktadır ve trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermek için kullanılan bir belirteçtir (6,7). Son yıllarda MPV'nin farklı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. Literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (8-10).

Çalışmaya KBH evre 3 (n=44) ve evre 4 (n=42) olan, henüz diyalize girmeyen hastalar dahil edildi. Hastaların MPV değerleri ile renal ultrasonografi bulguları karşılaştırıldı. Gruplar arası MPV, ultrasonografik bulgular (parankimal ekojenite, parankim kalınlığı, böbrek boyutları) ve diğer biyokimyasal parametreler (hemoglobin, wbc, nötrofil, lenfosit, mpv, platelet, rdw, crp, bun, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin, pH, HCO₃, parathormon) incelendi.

Bizim çalışmamızda KBH etiolojisinde ilk sırayı HT almaktadır. Ülkemizde KBH etiolojisi incelendiğinde ilk sırayı DM, ikinci sırayı HT almaktadır (1).

MPV ile renal ultrasonografik bulgulara baktığımızda, MPV ile korteks kalınlığı ve böbrek boyutu arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. MPV ile renal parankimal ekojenite arasında da ilişki saptanmadı. Bunun nedeni ek hastalık gibi durumların MPV düzeyini etkilemiş olması olabilir. Daha net sonuçlar için hasta sayısının fazla olduğu kontrol grubunu da içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. MPV ile yaş, hemoglobin, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, wbc, rdw, kreatinin, albümin, ürik asit, pH, HCO₃ arasında pozitif yönde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. MPV ile GFH, crp, sedim, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, ferritin, parathormon arasında negatif yönde korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KBH'nin subklinik inflamatuvar bir durum olduğu bilinmektedir. MPV ile inflamasyon arasındaki ilişki özellikle sepsisli hastalarda ve kronik inflamatuvar hastalıklarda araştırılmıştır. Çeşitli alışmalarda MPV artışının akut lokalize enfeksiyon/septisemi ayırımında kullanılabilecek yararlı bir inflamasyon belirteci olabileceği bildirilmekte ve gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun ve sepsise gidişin habercisi olabileceği belirtilmektedir (72-74). Diğer yandan özellikle kronik inflamasyon durumlarında, CRP yuğsek iken MPV nin d'uşuk bulunduğu ve hastalık aktivasyonunun bir g'ostergesi olduğu bildirilmektedir (75,76). Çalışmamızda CRP ile MPV ilişkisi araştırılmış negatif y'onde bir korelasyon saptanmış ancak, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki g'osterilememiştir.

Fizyolojik olarak ve birçok patolojik durumda trombosit sayısı ile MPV arasında zıt y'onde bir ilişki vardır ve bu ilişki genellikle sabit olarak kanda dolaşan bir trombosit k'uťlesini sağlar (77). Bu zıt ilişkinin genellikle, trombosit yapımının uyarılarak dolaşımdaki trombosit sayısının arttığı, ancak b'y'uk hacimli trombositlerin inflamasyon b'olgesine g'oc ederek bu b'olgelere t'uťetildiđi inflamatuvar hastalıklarda g'or'u'd'uđ'u bildirilmiştir. Ayrıca defektif trombopoezis, artmış yıkım ve dolaşımdaki trombositlerin reaktif maddelerden zengin ortamda şişmesi gibi durumlar da trombosit sayısı ile MPV arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Bir başka çalışmada ise, bu farklılığın nedeni, trombosit sayısı ile MPV'nin çoklu ve değişken fakt'orler tarafından ve birbirinden bağımsız olarak belirlenmesine bağlanmıştır (40). Bizim alışmamızda da literat'urle uyumlu olarak prediyaliz hastalarında MPV ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı d'uzeyde negatif korelasyon izlendi.

Kario K ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba g'ore yuğsek olduğu tespit edilmiştir (48). Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan bir-u ay sonra MPV'nin %10 azaldığı saptanmıştır. Bizim alışmamızda MPV ile sigara arasında ilişki saptanmadı. Bunun nedeni, sigara içen hasta oranının içmeyen hasta oranına g'ore daha az olması veya eksik ya da yanlış beyana bağlı da olabilir. Ayrıca MPV'nin sigara ile ilişkisine bakarken hastalar ateroskleroz olup olmamasına g'ore gruplara ayrılmadı.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan nefropati günümüzde KBH'nin en sık nedeni haline gelmiştir. Diyabetik nefropatinin karmaşık fizyopatolojisinde metabolik ve hemodinamik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Bu faktörlere ek olarak nefropati gelişiminde inflamasyonun da rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Yapılan deneysel ve klinik araştırmalarda, inflamasyonun diyabetik nefropatinin patogenezinde yer aldığı anlaşılmıştır. Tip 2 DM hastalarında böbrek biyopsisinde saptanan lezyonların artmış inflamasyon göstergelerine eşlik ettiği bildirilmiştir. İnflamasyon göstergelerinden TNF-alfa'nın glomerül, mezengium ve epitel hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Ayrıca, diyabetik hastalarda idrardaki TNF-alfa düzeyleri ile proteinüri arasında yakından bir ilişki olduğu saptanmıştır. Jabeen ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, diyabeti olan hastalar MPV ve hsCRP değerleri açısından sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve diyabeti olanlarda bu parametreler anlamlı yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da DM hastalarında; wbc, nötrofil, sedimentasyon, MPV, ürik asit değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu durum diyabetik nefropati patogenezindeki inflamasyon varlığını desteklemektedir.

Trombosit fonksiyon bozuklukları diyabetik hastalarda vasküler hastalıkların gelişimini etkilemektedir. Sistemik inflamasyon, oksidatif stres, değişmiş kalsiyum metabolizması, nitrik oksit biyoyararlanımında azalma ve hücrel proteinlerin artmış fosforilasyonu diyabetik hastalardaki trombosit aktivasyonundan, proinflamatuvar ve protrombotik maddelerin salınımında sorumlu olan nedenlerdir (79,80). Yapılan çalışmalarda trombosit büyüklük ve şeklinin trombosit aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalardaki önemli bulgulardan birisi de MPV'nin mikro ve makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda komplikasyonu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunun saptanmasıdır (81,82). Papanas ve ark.'ın yaptıkları 416 olguyu kapsayan bir çalışmada ise hastalar diyabeti olmayan, diyabetik ve komplikasyonu olmayan, diyabetik ve mikrovasküler komplikasyonu olan şeklinde 3 gruba ayrılarak, grupların MPV değerleri karşılaştırılmıştır (83). Çalışma sonucunda diyabetik iki grubun MPV değerleri, diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha dikkat çekici olan ise diyabetik olan 2 grup arasında komplikasyonlu grubun MPV değerlerinin, komplikasyonsuz olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş

olmasıdır. Bu çalışmalar ışığında, diyabetik KBH'de MPV'deki artışın kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Şengül ve arkadaşlarının yaptığı 95 kişilik çalışmada diyabetik ve non-diyabetik KBH'de MPV değerine bakılmış ve DM'si olan grupta MPV değerleri anlamlı yüksek saptanmış. Bizim çalışmamızda MPV ile DM arasındaki ilişkiye baktığımızda benzer şekilde DM'si olanlarda MPV istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bütün bu verilere göre diyabetik nefropati hastalarında artan inflamasyonun ve mikrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesinde, maliyeti düşük bir indeks olan MPV'nin günlük pratikte kullanımı düşünülebilir.

Diyabetik KBH'li hastaların renal usg bulguları diğer nedenlere bağlı KBH'li hastalardan oldukça farklıdır. Nishimura ve ark. (84) diyabetik KBH hastalarında böbrek büyüklüğünün sağlıklı bireylerden biraz daha düşük ancak diyabetik olmayan KBH hastalarından daha yüksek olduğunu saptamıştır. Başka bir çalışmada da diyabetik KBH'lilerde böbrek boyutunun diğer nedenlere bağlı KBH'lerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (85). Bizim sonuçlarımız bu çalışmaları desteklemektedir. Böbrek boyutu ve böbrek parankim kalınlığı diyabetik KBH'de non-diyabetik KBH'den daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark seviyesine ulaşmadı. Renal parankimal ekojenite açısından baktığımızda ise sınırda anlamlılık saptandı. Diyabetik hastalar böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında en zorlu hasta grubudur. Diyabetik KBH'lilerin sonografik özellik olarak ABY ve KBY grupları arasında yer aldığı söylenebilir. Bu nedenle, DM varlığının böbrek sonografik bulguları hakkında yorum yapmadan önce bilinmesi yararlı olacaktır.

KBH olan DM hastalarında MPV artışı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. MPV ile renal ultrason bulguları arasında ilişki olup olmadığı ise araştırmaya açık bir konudur. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanması durumunda KBH hastalarını takipte kolay, ekstra maliyet oluşturmayan, hemogramdan bakılabilen MPV kullanılabilir. Bizim çalışmamızda diyabeti olan hastalarda MPV ve ultrasonografik bulgular arasındaki ilişkiye baktığımızda ise MPV ile böbrek boyutu ve korteks kalınlığı arasında negatif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni DM hastalarında böbrek boyutu ve korteks kalınlığının DM'si olmayan hastalara göre daha yüksek olması olabileceği gibi vaka sayısının yetersiz olması da olabilir. Daha geniş çaplı araştırmalarla anlamlı ilişki saptanabilir. MPV ile

renal parankimal ekojenite arasında ise anlamlı ilişki saptandı. Bütün bu verilere göre DM hastalarında MPV, ultrason bulguları arasında renal parankimal ekojenite artışının takibinde kullanılabilir sonucuna varılmış olup daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza prediyaliz (KBH evre 3 ve evre 4) hastaları aldık. Evre ile kan parametreleri arasındaki ilişkiye baktık. Evre ile wbc, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, plt, MPV, rdw, crp, ferritin arasında ilişki saptanmadı. Evre ile sedimantasyon arasında sınırda ilişki saptanırken; evre ile albümin, parathormon arasında anlamlı ilişki saptandı.

KBH ilerledikçe GFH'de azalma beklenen bir bulgudur. Yaş ilerledikçe GFH'de azalma da beklenen bir bulgudur. Bizim çalışmamızda GFH ile yaş arasındaki ilişkiye baktığımızda negatif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bunun nedeni çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının benzer olması düşünülebilir. Diyabeti olanlar ve olmayanlar olarak hastaları ayırdığımızda; GFH, DM hastalarında daha düşük saptandı. Bunun nedeni evre 4 KBH'de DM oranının daha yüksek olmasına bağlandı. GFH ve ultrason bulgularını kıyasladığımızda GFH ile böbrek boyutu arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. GFH ile parankim kalınlığı arasında da pozitif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı. Bu durum DM hastalarının parankim kalınlığının DM'si olmayanlardan daha fazla olmasından kaynaklanabilir. GFH azaldıkça renal parankimal ekojenitenin artması beklenen bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. GFH'nin azalmasıyla birlikte KBH gelişirken oluşan inflamatuvar süreçte, inflamasyon belirteçleri de önem kazanmaktadır. Böbrek yetmezliği ile ilgili mikroi inflamasyon oksidatif stresi de indüklemektedir (86-88). Çalışmamızda akut faz reaktanlarından ferritin, GFH ile ilişkisine baktığımızda GFH azaldıkça ferritinde artış mevcuttu ve sınırda anlamlılık saptandı. CRP, RDW ile GFH arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Negatif akut faz reaktanı olan albümin ile GFH arasında pozitif yönde korelasyon vardı ve anlamlı düzeydeydi. WBC, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, sedimantasyon ile GFH arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ancak anlamlı

düzyeyde değildi. KBH olgularında GFH azaldıkça CRP'deki artış çeşitli çalışmalarda gösterilen inflamatuvar süreci desteklemiştir.

Son yıllarda MPV'nin farklı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. Literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (8-10). Bizim çalışmamızda GFH ile MPV arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ancak anlamlı değildi. Bu sonuçlar ışığında, KBH'de ve ona bağılı gelişebilecek patolojileri önceden tahmin etmede MPV'nin yararlı bir belirteç olmadığı; ancak daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarla daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği söylenebilir.

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre hem ABY hem de SDBY hastalarında en sık mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (89). Bu nedenle KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri açısından dikkatli olunmalıdır. Üremik hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres birlikte artmaktadır. Oberg ve ark. (90) evre 3-5 KBY olan hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin sağlıklı insanlara göre artmış olduğunu göstermişlerdir. Üremide artmış olan oksidatif stres ve inflamasyon, üremik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışından sorumlu olabilir. Üremik hastalarda yüksek inflamasyon göstergelerinin (özellikle IL-6 ve hs-CRP) gelişecek olan kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (91). Sağlıklı kontrol, DM, ateroskleroz ve DM+ateroskleroz gruplarını içeren bir çalışmada da MPV'nin diyabetik durumdan çok ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada artmış megakaryosit ploidisinin DM ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ateroskleroz için bir taraftan artmış megakaryosit ploidisi ve trombosit sayısının diğer taraftan artmış MPV'nin bağımsız risk faktörleri olabileceğinin üzerinde durulmuştur (92). Evrelere göre KAH hastalarına baktığımızda evre 4'de KAH oranı daha yüksekti. Bunun nedeni KBH ilerledikçe artan KAH riski olabileceği gibi KAH eşdeğeri olan DM'nin evre 4'de daha fazla rastlanması olabilir. Bizim çalışmamızda KAH ile MPV arasında ilişki saptanmadı. Ancak hastaların DM, HT gibi ek hastalıkları bu durumu etkilemiş olabilir bu nedenle daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ve sınırlılıklarına baktığımızda, öncelikle MPV'nin ölçümünü etkileyebilecek faktörlere bakmamız gerekmektedir. Her ne kadar günümüzde MPV tam kan sayımının bir parametresi olarak rapor ediliyor olsa da tam kan sayım tüplerinde bulunan EDTA'nın trombositlerde yol açtığı şekil değişiklikleri nedeni ile güvenilir ölçülebilirliği tartışmalıdır. İmpedans teknolojinin kullanıldığı tam kan sayımlarında EDTA, MPV değerlerinde zamanın bir fonksiyonu olarak artışa sebep olmaktadır. MPV, EDTA ile temas sonrası ilk beş dakika içerisinde %30'a kadar, sonraki iki saatte %10-15 daha artmaktadır (34). Optik teknolojinin kullanıldığı tam kan sayımlarında ise MPV değerleri yaklaşık olarak %10 kadar azalmaktadır (93). Lance ve arkadaşları impedans teknoloji ile EDTA kullanılarak yapılan tam kan sayımı ölçümlerinde en uygun MPV ölçüm zamanının kan alımı sonrası 120. dakika olduğunu bildirmişlerdir (94). Diğer taraftan, MPV dahil tüm trombosit parametrelerinin ölçümü otomatik tam kan sayım cihazlarının kullandığı teknolojiye özgü olup, farklı model ölçüm cihazlarının kullanıldığı çalışmalarda cihazlar arasında %40'lara kadar varan ölçüm farklılıkları bildirilmiştir. Bu çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olup, MPV ölçüm zamanlarının standardize edilememiş olduğu açıktır ve mevcut hali ile bu araştırmadaki MPV verilerinin güvenilirliği tartışmalıdır. Son yıllarda MPV'nin farklı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. Buna dayanarak MPV yi etkilememesi için aktif enfeksiyon öyküsü ve romatolojik hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Anlamlı fark olmaması amacıyla evre 3 ten 44 evre 4 ten 42 hasta alındı. Yaşları birbirine benzer hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sonuç olarak, MPV ölçümünün standart bir hale getirildiği ve deney gruplarına sağlıklı kontrol grubunun da dahil edildiği kapsamlı prospektif çalışmalar diyabetin eşlik ettiği ve etmediği kronik böbrek yetmezliği olgularında trombosit üretiminin durumu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

6. SONUÇ

Prediyaliz hastalarda MPV ile renal ultrasonografik bulguların değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar;

- MPV ile korteks kalınlığı ve böbrek boyutu arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. MPV ile renal parankimal ekojenite arasında da ilişki saptanmadı.
- MPV ile diğer kan parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- MPV ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon izlendi.
- DM hastalarında wbc, nötrofil, sedimantasyon, MPV, ürik asit değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.
- Böbrek boyutu ve böbrek korteks kalınlığı diyabetik KBH'de non-diyabetik KBH'den daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark seviyesine ulaşmadı.
- DM hastalarında MPV ile böbrek boyutu ve korteks kalınlığı arasında negatif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. MPV ile renal parankimal ekojenite arasında ise anlamlı ilişki saptandı.
- GFH ile böbrek boyutu arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu. GFH ile parankim kalınlığı ve GFH ile renal parankimal ekojenite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- CRP, RDW ile GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi. Albümin ile GFH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu.

7. KAYNAKLAR

1. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
2. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331-40. 75
3. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. CKD: common, harmful, and treatable - World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):175-9.
4. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3736-41.
5. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(7):953-60
6. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? *Am J Clin Pathol* 2002; 118(5): 787-93.
7. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(2): 157-61.
8. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(1):47-58.
9. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy. *Rheumatol Int*. 2010; 30(8): 1125-9.
10. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010; 21(2): 122-5.

11. 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):143-7. doi: 10.3109/09537104.2014.890179. Epub 2014 Mar 28.
12. 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 Feb;36(1):69-72. doi: 10.3109/0886022X.2013.832310. Epub 2013 Sep 13.
13. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. *Primer on Kidney Diseases*. 3 ed: NKF; 2001. p. 385-96.
14. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. *Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitapevi*; 1996. p. 769-76.
15. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. In: Brenner BM, Rector FC, editors. *The kidney*. 4 ed. Philadelphia: W.B Saunders company; 1991. p. 1997-2018.
16. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. *Am J Med*. 2002;112(8):684.
17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
18. National Collaborating Center for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Clinical guideline 73
19. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda Md: National Institutes of Health: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2012
20. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, et al. Türkiye’de Renal Replasman Tedavisi (RRT): Genel Bilgiler/Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2011. 24, İstanbul: Yorum Danışmanlık, 2012:3-4
21. *Primer on Kidney Diseases Forth Edition; Section X: Chronic Kidney Disease and its Therapy, Chapter 52: Pathophysiology of Chronic Kidney Disease*

22. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003;163: 1417-1429.
23. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.
24. Koch M, Beien A, Fusshaller A, Zitta S, Haastert B ,Trapp R. Impact of age, body mass index, insülin resistance and proteinuria on the kidney function in obese patients with Type 2 diabetes and renal insufficiency .*Clin Nephrol* 2008;69: 10-17.
25. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient level metaanalysis. *Ann Intern Med* 2003;139: 244-52.
26. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51: 1908-19.
27. Porter AM. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. *Lancet*1997; 350: 736-7.
28. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao S, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: A commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3217-3232.
29. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS, Jr.Rovin BH. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2000; 59: 1211-1226.
30. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, EneIordache B, Turturro M, et al. Blood Pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
31. Wight JP, Brown CB, el Nahas AM. Effects of control of hypertension on progressive renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 39: 305-311.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560-2572.
33. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl1): S1-290.
 34. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993;7:104-13.
 35. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993;13:937-50.
 36. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.
 37. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11: 379-87
 38. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 431-36.
 39. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70: 687-90.
 40. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
 41. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
 42. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J: the biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megacaryocyte nuclear DNA concentration *Thromb Res* 1983;1:443-460
 43. 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
 44. 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

45. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-13.
46. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Q J Med.* 1993;86: 739-42.
47. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-17.
48. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-87.
49. 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
50. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
51. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301
52. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339:1000-01.
53. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-25
54. Kurtoğlu N, Akçay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87:777-9
55. 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.
56. Miller SP, Sanchez-Avalos J, Stefanski T, Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. *Cancer* 1967; 20:1452-65.
57. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9:1826-30.

58. Cox G, Walker RA, Andi A, Steward WP, O'Byrne KJ. Prognostic significance of platelet and microvessel counts in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29:169-77.
59. Hindawi Publishing Corporation *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2013, Article ID 401623 Clinical Study Platelets and Inflammatory Markers in Patients with Gastric Cancer Joanna Matowicka-Karna, Zbigniew Kamocki² Beata Polińska, Joanna Osada, and Halina Kemonia
60. Mean Platelet Volume Could be a Possible Biomarker for Papillary Thyroid Carcinomas Suleyman Baldane, Suleyman H Ipekci, Mehmet Sozen, Levent Kebapcilar *Asian Pac J Cancer Prev* 2015, 16 (7), 2671-2674
61. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer; T. Oge, O. T. Yalcin, S. S. Ozalp & T. Isikli *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, April 2013; 33: 301–304
62. Kerem Karaman, Erdal Birol Bostanci, Erol Aksoy, Mevlut Kurt, Bahadır Celep, Murat Ulas, Tahsin Dalgic, Ali Surmelioglu, Mutlu Hayran, Musa Akoglu, The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011) e95–e98
63. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on thrombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-94.
64. Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermmann I, Eide I et al. Increased thrombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401.
65. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, Coppo M, Abbate R, Gensini GF et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in thrombosits from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
66. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997,28:115.
67. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases thrombosit

- activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-49.
68. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecci E, Mazzuoli GF. The trombosit count, mean trombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11-14.
 69. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human trombosit. *J Human Hypertension* 2001;15:203-207.
 70. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosit. *Ann Hematol* 1992;64: 196-201.
 71. Ece A, Güneş A, Tan Ğ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S ve ark. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi, *Dicle Med. J.* 2013; 40 :95-99
 72. Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.
 73. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 749-756.
 74. Dastugue N, Picheloup F, Sie P, Genestal M, Cathala B, Boneu B. Increase in mean platelet volume in shock-related thrombocytopenia. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 2899-2901.
 75. Douba T, Bures J, Rejchrt S, Kopacova M, Pecka M, Maly J. [mean platelet volume (mpv) in chronic disease patients]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-873.
 76. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781.
 77. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR, Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981;76:289-293.
 78. Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F, Pak J. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type2 diabetic patients. *Med Sci* 2013;1:152-6.

79. Schäfer A, Bauersachs J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6:52-60.
80. El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a review. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41:119-23
81. Tavil Y, Sen N, Yazici H, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *Platelets* 2010; 21: 368-72
82. Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, et al. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabetic patients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 391-7.
83. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Greece Platelets* 2004;15:475-8
84. Nishimura M, Terawaki H, Hoshiyama Y, Joh K, Hamaguchi K, Yamada K (2003) Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol* 59(3):174-179
85. Hellström M, Svensson MH, Bengtsson U (2002) Clinical and radiological renal characteristics of patients with terminal uraemia. *Scand J Urol Nephrol* 36(6):455-463
86. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V: Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001;59(suppl78):S108–S113.
87. Kalousova´ M, Zima T, Tesar´ V, Lachmanova´ J: Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purification*, 2002;20: 531–536.
88. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K: Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity (‘carbonyl stress’). *Kidney Int* 2001; 59(suppl 78):S25–31.
89. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2009. 1. Baskı, İstanbul: Metris Matbaacılık, 2010: 3-28.

90. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.
91. Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 10: 53-61.
92. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Apr;17(4):802-7.
93. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol* 2008; 130:104-16.
94. Lancé MD, van Oerle R, Henskens YM, et al. Do we need time adjusted mean platelet volume measurements? *Lab Hematol* 2010; 16:28-31.

