

Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromunda Ortalama Trombosit Hacminin Önemi

The Importance of Mean Platelet Volume in Children with Nephrotic Syndrome

Nilüfer Gökner^{1,2}, Mehmet Küçükkoç³, Ayşegül Doğan Demir⁴, Aysel Vehapoğlu⁴, Faruk Öktem¹

ÖZET

Amaç: Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısı pek çok kronik enflamatuar hastalıkta yüksek saptanmış ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada çocukluk çağı nefrotik sendromunda MPV'nin önemini ve steroide yanıt ile ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya nefrotik sendrom tanı kriterlerini dolduran 24'ü steroide dirençli 35'i steroide duyarlı olmak üzere toplam 59 çocuk alındı. Kontrol grubuna ise 34 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma grubunun proteinüri, C-reaktif protein (CRP), serum kolesterol ve albumin seviyesi kaydedildi. Hem kontrol hem çalışma grubunun trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi kaydedildi.

Bulgular: MPV düzeyi nefrotik sendromlu olgularda ($8,6 \pm 1,39$ fl), kontrole göre ($7,09 \pm 0,96$ fl) daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Trombosit sayısı nefrotik sendromlu olgularda ($406,092 \pm 125,891/\mu\text{l}$), kontrollere göre ($321,382 \pm 78,666/\mu\text{l}$) artmış saptandı ($p<0,001$). MPV düzeyi steroide dirençli olgularda $8,73 \pm 1,60$ fl, steroide duyarlı olgularda $8,63 \pm 1,23$ fl olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,798$). Trombosit sayısı steroide dirençli olgularda $394,565 / \mu\text{l}$, steroide duyarlı olgularda $414,645 / \mu\text{l}$ olarak saptandı ($p=0,56$).

Sonuç: Ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı çocukluk çağı nefrotik sendromunda artmış ancak steroide yanıt ile ilişkili bulunmamıştır. Nefrotik sendromda MPV artmış trombosit aktivitesini gösteren kolay, ekonomik ve önemli bir göstergedir.

Anahtar kelimeler: nefrotik sendrom, ortalama trombosit hacmi, steroid direnci

ABSTRACT

Objective: The importance of mean platelet volume (MPV) in chronic inflammation was demonstrated in many diseases. We aimed to evaluate the role of MPV in nephrotic syndrome of childhood and relation with steroid response.

Methods: We enrolled 59 children with nephrotic syndrome (24 steroid-resistance and 35 steroid-sensitive) and 34 healthy controls into the study. We evaluated total cholesterol, proteinuria, CRP, and albumin from study group and MPV and platelet count from both control and study group.

Results: MPV level was higher in children with nephrotic syndrome when compared with control (8.6 ± 1.39 fl versus 7.09 ± 0.96 fl, $p<0.001$). Also platelet count was elevated in study group ($406.092 \pm 125.891 / \mu\text{l}$ versus $321.382 \pm 78.666 / \mu\text{l}$, $p<0.001$). MPV level and platelet count was similar in control and study subjects ($p=0.798$ and $p=0.56$).

Conclusion: We demonstrated elevated MPV and platelet count in children with nephrotic syndrome. MPV is cheap, simple and important method to demonstrate platelet activation in nephrotic syndrome.

Key words: Nephrotic syndrome, mean platelet volume, steroid resistance

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Nefroloji, İstanbul, Türkiye

² Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji, İstanbul, Türkiye

³ Nizip Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları, Gaziantep, Türkiye

⁴ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Nilüfer Gökner,

Bağcılar EAH Merkez Mh., Mimar Sinan Caddesi, 6. Sokak, 34100 Bağcılar/İstanbul, Türkiye Email: nilufergoknar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 26.03.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 27.04.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Çocukluk çağıının sık görülen glomerüler hastalıklarından olan nefrotik sendrom (NS); proteinüri, hipalbuminemi ve ödem ile tanımlanır. Hiperkolesterolemi genellikle eşlik eder [1]. Olguların çoğunu minimal değişiklik hastalığı oluşturur ve steroide yanıtlıdır (%90). Fokal Segmental Glomerüloskleroz, MPGN ve Membranöz nefropati daha az sıklıkta görülür ve steroid direnci yüksektir. Steroide direnç önemli bir prognostik faktör olup, tromboemboli ve enfeksiyonlar gibi pek çok komplikasyona ve kronik böbrek yetmezliğine artmış yatkınlık vardır [2].

Trombositler trombogenezde önemli rol oynar. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit boyutunu gösterir ve trombosit aktivitesinin önemli göstergelerinden biridir [3]. Daha büyük trombositler daha fazla granül ve daha fazla protrombotik maddeler içermektedir. Aktive trombositlerde hücre içi tromboxane A₂, prokoagulan p-selektin ve glikoprotein IIIa seviyesi artmıştır [4]. Son yıllarda MPV' nin inflamasyonun önemli göstergelerinden biri olduğu konusunda araştırmalar vardır. Yüksek MPV seviyeleri obezite, glomerülo nefrit ve sepsis gibi enflamatuvar olaylar ile ilişkili bulunmuştur [5-7].

Nefrotik sendromda MPV ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada nefrotik sendromlu çocuk olgularda MPV düzeyinin önemini ve prognoz üzerine etkisini araştırdık.

YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Çalışmaya Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi' nde nefrotik sendrom tanısı alan hastalar dahil edildi. 24 saatlik idrar analizinde 40 mg/m²/saat üzerindeki değerler nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. Hastalar steroide duyarlı nefrotik sendrom ve steroide dirençli nefrotik sendrom olmak üzere iki gruba ayrıldı. Steroid direnci 4 hafta sonunda 60 mg/m²/gün prednizolon ve 3 pulse metilprednizolon tedavisine yanıtızlık olarak kabul edildi. Remisyon proteinürininin <4 mg/m²/saat' in altına gerilemesi ve albumin seviyesinin normale dönmesi olarak kabul edildi [1]. Steroid tedavisine dirençli olgularda aile onamı alınanlardan biyopsi yapıldı. Kontrol grubu-

na rutin kontroller için başvuran sağlıklı çocuklar dâhil edildi. Eşlik eden hastalığı olanlar; inflamatuvar barsak, hipertansiyon veya geçirilmiş tromboemboli öyküsü vb. çalışmaya alınmadı.

Günlük prednizolon 60 mg/m²/gün üç bölünmüş dozda bir ay verildikten sonra ardışık gün tek doza geçildi. Dördüncü haftanın sonunda steroid dirençli olgulara pulse metilprednizolon 30 mg/kg, maksimum 1gram olarak 3 kez uygulandı. Ardından siklofosfamid veya siklosporin tedavisi verildi.

Hastaların başvuru yaş, cinsiyet, kreatinin, albumin, kolesterol, MPV ve proteinüri düzeyleri kaydedildi. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, MPV ve trombosit düzeyleri kaydedildi. Tam kan sayımı EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden çalışıldı (Abbott celldyn 3700). MPV için 6-11 fl arası değerler normal olarak kabul edildi.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya alınan hastaların ailelerinden yazılı ve sözel onam alındı.

İstatistiksel analiz

SPSS 17.0 kullanıldı (SPSS, Chicago, IL). Parametrik verilerin kıyaslanmasında student t-test kullanıldı, non-parametrik verilerde Man-Witney U testi uygulandı. Pearson korelasyon analizi değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek için kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 59 nefrotik sendromlu olgunun 24' ü erkek ve 35' i kız idi. Ortalama yaş: 6,6 ± 3,5 yıl idi. Kontrol grubundaki toplam 34 çocuğun 17' si kız ve 17'si erkekti. Ortalama yaş 5,41 ± 3,5 yıl idi. Yaş ve cinsiyette istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). MPV düzeyi nefrotik sendromlu olgularda (8,6 ± 1,39 fl), kontrole göre (7,09 ± 0,96 fl) daha yüksek saptandı (p<0,01). Trombosit sayısı nefrotik sendromlu olgularda (406,092 ± 125,891 / µl), kontrollere oranla (321,382 ± 78,666 / µl) daha yüksek saptandı (p<0,001).

NS' lu olguların 24'ü steroide dirençliydi. Bu olguların biyopsi ile yedisi FSGS, beşi MPGN, ikisi minimal değişiklik, biri membranöz nefropati tanısı aldı.

MPV düzeyi steroide dirençli olgularda $8,73 \pm 1,60$ fl, steroide duyarlı olgularda $8,63 \pm 1,23$ fl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,798$). Trombosit sayısı steroide dirençli olgularda $394,565 /\mu\text{l}$, steroide duyarlı ol-

gularda $414,645/\mu\text{l}$ olarak saptandı ($p=0,56$). Ortalama kreatinin, albumin, trombosit, CRP ve proteinüri seviyeleri Tablo 1 de verilmiştir. MPV düzeyi ile trombosit sayısı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde korele bulunmadı ($p=0,780$).

Tablo 1. Steroide dirençli ve duyarlı olguların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Steroide Dirençli NS	Steroide Duyarlı NS	p
Kreatinin (mg/dl)	$0,58 \pm 0,49$	$0,26 \pm 0,17$	0,003
Albumin (g/dl)	$2,09 \pm 0,811$	$1,41 \pm 0,712$	0,003
Total kolesterol (mg/dl)	$314,33 \pm 112,427$	$370,97 \pm 128,34$	0,13
Proteinüri mg/24 saat	4130 ± 4866	4074 ± 5589	0,61
Trombosit sayımı $/\mu\text{l}$	$394,565 \pm 136,116$	$414,645 \pm 119,309$	0,56
MPV (fl)	$8,73 \pm 1,60$	$8,63 \pm 1,23$	0,79
CRP mg/dl	$0,40 \pm 0,71$	$0,36 \pm 0,76$	0,93

NS: Nefrotik sendrom, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein

TARTIŞMA

Tromboembolik olaylar çocukluk çağı nefrotik sendromunun ciddi komplikasyonlarından. Artmış fibrinojen, hiperlipidemi, azalmış antitrombin 3 üretimi yanı sıra artmış trombosit sayısı ve trombosit aktivasyonunun da patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Trombosit sayısındaki artışın nedeni net bilinmemekte ancak hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemi suçlanmaktadır [8,9]. Bu çalışmada nefrotik sendromlu olgularda kontrollere göre artmış MPV ve trombosit sayısı olduğunu gösterdik. Ancak steroide duyarlı ve dirençli olgularda MPV ve trombosit sayısında farklılık saptamadık.

NS'da immün sistemi ilgilendiren kompleks bozukluklar patogeneizde önemli rol oynar. Artmış kompleman aktivitesi, interstisyel inflamasyon ve dolaşan geçirgenlik gibi faktörlerin nefrotik sendromun progresyonunda önemli olduğu bilinmektedir. Yine immünsupresif tedaviye iyi yanıt vermesi de NS'un immün sistemi ilgilendiren bir hastalık olduğunu ve inflamasyonun patogeneizde önemli olduğunu göstermektedir [10]. Trombositlerin doğal ve edinilmiş immünitede önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Trombositlerin T ve B hücre yanıtı ve kompleman üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu da glomerüler hastalıkları immünoinflamatuvar yanıtının patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Aktive trombositlerden daha fazla içeriklerini salgıladıkları için kemotaksi ve proliferasyonu uyarırlar ve glomerüler filtrasyon membranı

ve endoteli zedelerler [11,12]. Zdrojewski ve ark. glomerül hasarında trombosit aktivasyonunu ve artmış trombosit hacminin önemini belirtmiştir [13]. Bu çalışmada da sağlıklı kontrollere göre nefrotik sendromlu olgularda trombosit sayısını ve MPV düzeyini artmış olarak saptadık.

Trombosit hacmi kemik iliğinde megakaryositlerden trombosit oluşumu sırasında belirlenir ve dolaşımında olan trombositlerde değişiklik olmaz. Kemik iliğini uyanan enfeksiyon, enflamasyon gibi etmenler genç trombosit üretiminin artmasına ve ortalama trombosit hacminin artmasına neden olur [14]. Son yıllarda pek çok çalışmada MPV'nin önemi araştırılmış ve trombosit sayısından çok daha iyi bir şekilde trombosit fonksiyonlarını yansıttığı gösterilmiştir [5-7]. MPV tam kan sayımında bildirilmekte ve tüm laboratuvarlarda çalışılabilen kolay ve ucuz bir yöntemdir. MPV ile ilgili teknik ile ilişkili bazı endişeler vardır. İlki kan alımından çalışma zamanına kadar geçen süredir. Bu konuda net bir standardizasyon yoktur. Özellikle hangi antikoagulanın tercih edildiği de önem taşır. Çünkü beklemiş EDTA'lı örneklerde trombosit şişmeye neden olabilir. Diğer bir konuda çalışma yöntemine göre farklı normal aralıklar farklı laboratuvarlarca bildirilmiş olmasıdır [15].

MPV-nefrotik sendrom ilişkisi az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Koçyiğit ve arkadaşları MPV'nin tedaviye yanıt ile ilişkisini değerlendirdiği çalışmada MPV'nin steroide dirençli olgularda

artmış olduğu gösterdi. Yine MPV' nin proteinüri, artmış CRP ve albumin düşüşü ile korele olduğu belirtti [10]. Gulleroglu ve arkadaşları ise trombosit sayısı ile MPV nin ters orantılı olduğunu ve MPV'nin nefrotik sendromun aktif döneminde hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu belirtti [16]. Wasilewska ve arkadaşları da çocukluk çağı nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısını arttığını ve MPV'nin azaldığını gösterdi [9]. Bizim sonuçlarımızda ise nefrotik sendromda artmış trombosit sayısı ve MPV değerlerini gösterdik.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. İlki antikoagulan olarak EDTA'nın kullanılmasıdır. Bu metod ile MPV daha yüksek saptanabilir. Diğer limitasyon ise hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak MPV' nin hem inflamasyon ile ilişkili olması hem de trombosit fonksiyonlarını göstermesi nedeni ile bu çalışmada nefrotik sendromlu olgularda araştırdık. Sağlıklı çocuklara göre MPV ve trombosit sayısının artmış olması trombosit aktivasyonunun nefrotik sendrom patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ancak steroide dirençli olgularda duyarlı olgular ile benzer sonuçlar saptandığı için MPV'nin prognozda yol gösterici olduğunu düşündümemektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Gbadegesin R, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia; 2008. p.205-216.
- Büscher AK, Kranz B, Büscher R, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin Am Soc Nephrol 2010;5:2075-2084.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996;7:157-161.
- Mertin 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;32:443-460.
- Özkan EA, Khosroshahi HE, Serin HI, et al. The evaluation of carotid intima-media thickness and mean platelet volume values and correlation with cardiac functions in obese children. Int J Clin Exp Med. 2015; Dec 15;8:22557-22563
- Zdrojewski Z, Raszeja-Specht A, Kustos J, et al. Evaluation of factors influencing platelet aggregation in patients with chronic glomerulonephritis. Przegł Lek. 1996;53:434-438.
- Tajaremmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, et al. The role of mean platelet volume as a predictor of mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Res Pract 2016;2016:4370834.
- Sclegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic syndrome. Semin Thromb Hemost. 1997;23:271-280.
- Wasilewska AM, Zoch-Zwierz W, Tomaszewska B, Biernacka A. Platelet derived growth factor and platelet profiled in childhood nephrotic syndrome. Pediatric Nephrol 2005;20:36-41.
- Kocyigit I, Yılmaz MI, Şimşek Y, et al. The role of platelet activation in determining response to therapy in patients with primary nephrotic syndrome. Platelets 2012; 24:474-479.
- Taraboletti G, Morigi M, Figliuzzi M, et al. Thrombospondin induced glomerular mesangial cell adhesion and migration. Lab Invest 1992; 67:566-571.
- Barnes JL, Camussi G, Tetta C. Glomerular localization of platelet cationic proteins after immune complex-induced platelet activation. Lab Invest 1990;63:755-761.
- Zdrojewski Z, Lizakowski S, Raszeja-Specht A, Skibowska A, Rutkowski B. Influence of spontaneous platelet aggregation on progression of glomerular disease. Nephron 2002;92:36-42.
- Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. Thromb Res 2004;114:447-453.
- Kartal O, Kartal AT. MPV: a reliable method to determine the prognosis. Ren Fail 2015;27:184.
- Gulleroglu K, Yazar B, Sakalli H, et al. Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome. Ren Fail 2014;36:663-665.