

# Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacminin Tedavi Süresine Etkisi

## Association between Mean Platelet Volume and Treatment Duration in Children with Nephrotic Syndrome

Fethiye İnan Damar, Mahmut Çivilibal, Murat Elevli, Nilgün Selçuk Duru

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Giriş:** Çalışmamızın amacı steroid duyarlı nefrotik sendromlu (SDNS) çocuklarda ortalama trombosit hacmi (OTH) ile steroid tedavisine yanıt süresi arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Kliniğimizde tanı almış 32 SDNS'li çocuğun hastane kayıtları geriye dönük incelendi. Benzer yaş ve cinsiyetteki 32 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

**Bulgular:** SDNS'li çocukların (21'i erkek) yaş ortalaması 6,45±3,71 yıl ve kontrol grubundaki çocukların (20'si erkek) 6,81±1,97 yıl idi. Hastaların steroid tedavisine yanıt süresinin 14,7±6,8 gün olduğu belirlendi. Tedavi süresi ile OTH arasında ilişki saptanmazken, eritrosit sayısı tedavi süresini ters yönde etkilemekteydi ( $r=-0,484$ ,  $p=0,005$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın ana amacı olan nefrotik sendromlu çocuklarda OTH'nin tedaviye yanıt süresini etkilemediği ancak eritrosit sayısı azaldıkça tedaviye yanıt süresinin uzadığı belirlenmiştir. Eritrosit sayısındaki düşüklüğün dokulara oksijen sunumunu azaltarak tedaviye yanıt süresini etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir. (*Haseki Tıp Bülteni 2012; 50: 6-9*)

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, nefrotik sendrom, ortalama trombosit hacmi, tedaviye yanıt süresi

### Abstract

**Introduction:** The aim of our study was to determine the relationship between mean platelet volume (MPV) and duration of response to treatment in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS).

**Patients and Methods:** This is a retrospective study which included 32 children with SSNS. The control group consisted of 32 age- and gender-matched healthy children.

**Results:** The mean age of the children with SDNS (21 males) was 6.45±3.71 years and that of controls (20 males) 6.81±1.97 years. The duration of response to steroid therapy of the patients was 14.7±6.8 days. While there were no relationship between duration of treatment and the MPV, duration of treatment was inversely correlated with red blood cell count ( $r=-0.484$ ,  $p=0.005$ ).

**Conclusion:** There was not an association between the MPV and the duration of response to treatment. However, the response time to treatment was increased with a decrease in number of erythrocytes. We may interpret this situation as follows: a decrease in red blood cell count may result in reduced delivery of oxygen to tissues. (*The Medical Bulletin of Haseki 2012; 50: 6-9*)

**Key Words:** Child, nephrotic syndrome, mean platelet volume, the response time to therapy

### Giriş

Nefrotik sendrom (NS), masif proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem ile karakterize, hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin eşlik ettiği bir hastalıktır. Çocukluk çağı nefrotik sendromların yaklaşık %90'ı idiyopatik NS ve bunların yaklaşık %80'i steroid duyarlıdır (SDNS).

Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısı ve trombosit dağılım genişliğinde (TDG; PDW) artış olduğunu bildiren birçok çalışma olmasına rağmen, ortalama trombosit hacmi (OTH; MPV) ile ilgili bilgilerimiz çok sınırlıdır. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanısıra fonksiyon ve aktivasyonu trombosit büyüklüğüne

bağlıdır. Büyük trombositler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar (1,2). Bu durumda OTH ile nefrotik sendromun kliniği, komplikasyonları ve tedavi süresi arasında bir ilişki olması beklenebilir. Bu çalışmada, SDNS'li çocuklarda ortalama trombosit hacminin steroid yanıt süresi üzerine etkisi çalışıldı.

### Gereç ve Yöntem

Bu geriye dönük çalışma, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde son iki yıl içerisinde tanı almış 32 SDNS'li hastada yapıldı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri olarak; (1) masif proteinüri

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Mahmut Çivilibal

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +09 212 529 44 00 Fax: +90 212 589 62 56 E-posta: drcivilibal@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 09 Kasım 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Kasım 2011

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.*

(>40 mg/m<sup>2</sup>/saat) ve hipoalbuminemi (<2,5 gr/dl) varlığı ile kesin tanı konulmuş, (2) 1-10 yaş arasında ve ilk kez tanı almış, (3) ikincil nedenleri düşündürecek fiziksel ve laboratuvar bulguların yokluğu, (4) C3 ve C4 düzeylerinin normal ve (5) steroid tedavisine en geç 6 hafta içinde yanıt alınmış olması koşulları arandı. Tedavi süresinin net tayini için 3 gün üst üste proteinürinin negatif olması remisyon olarak kabul edildi. Hastalara ait bilgiler yatış dosyalarından, bilgisayar kayıt programından ve poliklinik izlem dosyalarından elde edildi.

Çalışmanın kontrol grubunu; bilinen kronik bir hastalığı olmayan, benzer yaş ve cinsiyetteki gönüllü 32 çocuk oluşturdu.

Helsinki Bildirisi'ne uygun yerel etik kurul onayı, tüm ebeveynlerden imzalı "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmamızla ilgili bir çıkar çatışması yoktur ve herhangi bir kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

### İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada normal dağılıma uygunluk testi (Kolmogorov Smirnov testi) yapıldı. Çoklu varyans analizinde Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile belirlendi. Hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar, gruplar homojen dağılım gösterdiğinde bağımsız Student t testi ile homojen dağılım göstermediğinde Mann Whitney-U testi ile uygulanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonu belirlemede Sperman korelasyon analizi yapıldı. Bu yöntemle anlamlı ilişki saptanan parametrelere multiple linear logistic regression analizi uygulanarak, bağımsız prediktörler belirlendi. Tüm istatistiksel analizler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc; Chicago, IL, USA) for Windows versiyon 16.0 paket program ile yapıldı. P<0,05 olarak belirlenen değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Nefrotik sendromlu 32 hastanın (21'i erkek) yaş ortalaması 6,45±3,71 yıl ve kontrol grubundaki 32 çocuğun (20'si erkek) ise 6,81±1,97 yıl idi. İki grubun yaş, cinsiyet, tartı (hasta grubunda tedavi sonrası kuru ağırlıkları), boy ve vücut kitle indeksi ortalamaları benzerdi.

NS'li hastaların 10'u anazarka tarzı ödem, geri kalanı bufissür ve/veya pretibial ödem ile başvurmuştu. Başlangıçta 30 hastada oligüri, 6 hastada makroskopik hematüri saptanmış ve bir haftadan kısa sürede düzelmişlerdi. SDNS'li hastaların trombosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve OTH iki grup arasında farklı değildi (Tablo 1).

Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri ile OTH arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. OTH'nin, proteinüri miktarı ile doğrusal (r=0,479; p=0,006) ve serum albumin düzeyi ile ters ilişkili (r=-0,386; p=0,029) olduğu belirlendi.

Çalışmamızdaki hastaların steroid tedavisine yanıt süresi 14,7±6,8 gün (dağılımı, 7-28 gün) idi. Tedavi süresi ile hastaların klinik bulguları arasında bir ilişki saptanmaz iken, eritrosit sayısının tedavi süresi ile ters ilişkili olduğu belirlendi (r=-0,484, p=0,005). Ancak çalışmamızın ana amacı olan OTH ile tedaviye yanıt süresi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

### Tartışma

Steroide duyarlı nefrotik sendrom, çocukluk çağıının en sık görülen nefrotik sendrom şeklidir, çoğunluğu 2-6 yaş arasında ortaya çıkar ve erkeklerde daha yaygındır (3). Çalışmamızda hastaların 2/3'ü erkek çocuklardan oluşmaktaydı. SDNS'li hastalarda steroid tedavisine yanıt süresi üzerine etkili faktörler halen net olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmayı yapma fikri, büyük

**Tablo 1.** Steroide duyarlı nefrotik sendromlu hastalar ve sağlıklı çocukların kan sayımlarının karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=32)	P
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	7721±2164	6827±1699	AD
Eritrosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	4,76±0,48	4,61±0,35	AD*
Hemoglobin (gr/dl)	12,5±1,82	12,7±0,97	AD
Hematokrit (%)	36,7±4,86	37,9±3,05	AD
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	75,4±4,2	76,2±4,4	AD
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	451468±221891	314593±76942	0,002
Ortalama trombosit hacmi (fL)	7,4±1,5	7,8±0,8	AD
Steroid tedavisine yanıt süresi (gün)	14,7±6,8		

\*AD, anlamlı değil

trombositlerin küçüklere göre fiziksel ve kimyasal açıdan daha aktif, adezyona ve agregasyona daha yatkın olmaları bilgisinden doğmuştur.

SDNS'li hastalarımızın %47'sinde trombosit sayısının normalin üstünde ( $>450,000/\text{mm}^3$ ) olduğu ve ortalama trombosit sayısının sağlıklı çocuklarınkine göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Bu sonuç önceki araştırmalarla yakın benzerlik gösteren klasikleşmiş bir bilgidir (4,5). Fakat, halen günümüzde nefrotik sendromlu hastalarda trombosit sayısındaki yüksekliğin kesin nedenleri ve mekanizmaları net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Bu hastalarda, hipoalbuminemi ve hiperkolesteroleminin trombosit agregasyonunu artırarak trombosit sayısının yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir (6,7). Çalışmamızda trombosit sayısı ile albumin ve kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (sırasıyla  $p=0,388$ ,  $p=0,606$ ). Ayrıca, çocuklarda yapılan bir nefrotik sendrom çalışmasında hipoalbumineminin trombosit hacmini etkilediği bildirilmiş olmasına rağmen (8), çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmadı.

İmmünolojik kökenli birçok hastalıkta trombosit sayısının arttığı ve OTH'nin azaldığı bildirilmiştir (9,10). Günümüzde immünolojik mekanizmaları çok net ortaya konulmuş olan nefrotik sendromlu çocukları incelediğimiz bu çalışmada, trombosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmasına rağmen, OTH sağlıklı çocuklarınkinden farklı değildi ve hastaların trombosit sayısı ile OTH arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Wasilewska ve arkadaşları (8) nefrotik sendromlu çocuklarda düşük OTH ve yüksek trombosit sayısını trombosit-kökenli büyüme faktörünün (PDGF) artışına bağlamışlardır. Ayrıca, bu değişikliklerin serum albumin düzeyi ile ters ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda OTH'nin, hastaların proteinüri miktarı ile doğrusal ve serum albumin düzeyi ile ters ilişkili olduğunu saptanması yukarıdaki çalışmayı destekler niteliktedir.

SDNS tedavisindeki ana hedefler, remisyonun en kısa zamanda sağlanması, mümkün olduğu kadar relapsların önlenmesi ve tedavinin yan etkilerinin en az düzeyde tutulmasıdır. Tedavi süresi hakkında ortak bir görüş olmamakla birlikte genelde uygulanan ve "International Study of Kidney Disease in Children" (ISKDC) tarafından kabul edilen  $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  dozda prednizolonun dört hafta kullanılması, ardından yanıt alınan olgularda güneşarı dozlarda ve azaltılarak kesilmesi şeklindedir. Bu tedavi ile hastaların büyük kısmı ilk 10-15 gün içinde remisyona girer (11). Çalışmamızda SDNS'li hastalarda steroid tedavisi ile remisyona girme süresinin en erken 7 gün, en geç 28 gün olmak üzere ortalama 14,7 gün olduğu belirlendi ve bu değer diğer çalışmalarla benzerdir (11,12).

Hastalarımızın başvuru yakınmalarının yanı sıra klinik ve laboratuvar bulgularının steroid tedavisine yanıt süresini etkileyip etkilemediğini de araştırdık. Tedaviye yanıt süresi ile başvuru yakınmaları ve klinik bulguları arasında anlamlı

ilişki yokken laboratuvar bulgularından eritrosit sayısının tedavi süresini ters yönde etkilediğini belirledik ( $r=-0,484$ ,  $p=0,005$ ). Trombosit sayısı ve OTH'nin tedaviye yanıt süresini etkilemediğini saptadık.

SDNS'li hastalarda tedaviye yanıt süresinin hastaların eritrosit sayısından etkileniyor olması çalışmamızın bizi de şaşırtan önemli bir sonucu olmuştur. Bunu destekleyen veya aksini gösteren nefrotik sendrom çalışması olmamasına rağmen, aneminin böbrek hastalıklarında prognozu olumsuz etkilediği ve iyi tedavi edilmesiyle böbrek yetersizliğinin ilerlemesinin yavaşladığı çok iyi bilinmektedir (13,14). Eritrosit sayısındaki düşüklük dokulara oksijen sunumunu azaltır, oksidatif stresi artırır ve bunların sonucunda tübüler hasarı ve interstisyel fibrozisi artırır (13-15). Bizim çalışmamızda eritrosit sayısı yükseldikçe tedavi süresinin kısalması bu düşüncüyü desteklemektedir.

Sonuç olarak, nefrotik sendromlu çocuklarda OTH hastaların proteinüri miktarı ve serum albumin düzeylerinden etkilenir. Fakat, çalışmamıza göre hastaların trombosit sayısı ve OTH tedaviye yanıt süresini etkilemez. Bize göre çalışmamızın en önemli ve ilginç sonucu eritrosit sayısı ile tedavi süresi arasında ters yönde bir ilişkinin bulunmuş olmasıdır. Bunun geniş çaplı ve ileri dönük çalışmalarla desteklenmesi, bu konudaki karanlık yönleri aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;3:301-6.
2. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1215-8.
3. Anochie I, Eke F, Okpere A. Childhood nephrotic syndrome: change in pattern and response to steroids. *J Natl Med Assoc* 2006;98:1977-81.
4. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10(Suppl 1):63-8.
5. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987;110:862-7.
6. Goubran F, Maklady F. In vivo platelet activity and serum albumin concentration in nephrotic syndrome. *Blut* 1998;57:15-7.
7. Jackson CA, Greaves M, Patterson AG, Brown CB, Prestan FE. Relation between platelet aggregation, thromboxane synthesis and albumin concentration in nephrotic syndrome. *Br J Haematol* 1983;52:69-77.
8. Wasilewska AM, Zoch-Zwierz WM, Tomaszewska B, Biernacka A. Platelet-derived growth factor and platelet profiles in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:36-41.
9. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiradaki A, Potamianan SG, Kontroubakis IE, Koukoulmalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.

10. Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein (a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1995;6:397-402.
11. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-57.
12. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769-76.
13. Kim SM, Lee CH, Oh YK, et al. The effects of oral iron supplementation on the progression of anemia and renal dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011;75:472-9.
14. Agarwal AK, Singh AK. Therapy with erythropoiesis-stimulating agents and renal and nonrenal outcomes. *Heart Fail Clin* 2010;6:323-32.
15. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev* 2010;24:39-47.