

To cite this article: Yazılıtaş F, Çelikkaya E, Eroğlu FK, Can GG, Çakıcı EK, Güngör T, Bülbül M. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda eritrosit uyarıcı ajan kullanımının ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranına etkisi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(2): 193-199.  
<https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.417743>

## ■ Orijinal Makale

# Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda eritrosit uyarıcı ajan kullanımının ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranına etkisi

*The effect of erythrocyte stimulating agents on mean platelet volume, the platelet/lymphocyte ratio and the neutrophil/lymphocyte ratio in children with chronic kidney disease*

Fatma Yazılıtaş<sup>1\*</sup> , Evra Çelikkaya<sup>1</sup> , Fehime Kara Eroğlu<sup>1</sup> , Gökçe Gür Can<sup>1</sup> ,  
Evrin Kargın Çakıcı<sup>1</sup> , Tülin Güngör<sup>1</sup> , Mehmet Bülbül<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Babür Caddesi No: 44, Altındağ, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Fatma Yazılıtaş E-posta: [fmerymesra@yahoo.com](mailto:fmerymesra@yahoo.com) ORCID: 0000-0001-6483-8978

Gönderim: 22 Nisan 2018 Kabul: 16 Temmuz 2018

## ÖZ

**Amaç:** Kronik böbrek hastalığı anemi, azalmış trombosit üretimi, trombosit disfonksiyonu ve trombositoz gibi bazı hematolojik değişikliklerle ilişkilidir. İnflamatuvar belirteçler kronik böbrek hastalığı sürecinde artmaktadır. Ortalama trombosit hacmi, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı enflamasyonun göstergesidir. Eritrosit uyarıcı maddeler trombosit sayısını ve trombotik olayları arttırabilir. Bu çalışmada Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda eritrosit uyarıcı ajan tedavisi sonrası ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik böbrek hastalığı' tanısı alan ve 2013-2018 yılları arasında eritrosit uyarıcı ajan ile tedavi edilen 30 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 16 erkek ve 14 kız hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $10,6 \pm 5,4$  yıl idi (ortanca 12; 1-17 yaş). Hastaların 12'si diyaliz öncesi, 9'u hemodiyaliz ve 9'u periton diyalizi grubundaydı. Hastaların ortalama eritrosit uyarıcı ajan kullanım süresi ortanca 12,5 ay (aralık 1-127 ay) idi. Kronik böbrek hastalığı tanılı hastalarda eritrosit uyarıcı ajan ile tedavi sonrası ortalama trombosit hacmi değerleri tüm gruplarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Eritrosit uyarıcı ajan ile tedavi sonrası trombosit/lenfosit oranlarında anlamlı olarak farklılık gözlenmedi. Trombosit/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, beyaz hücre sayısı ve monosit sayıları ile anlamlı ancak ters bir korelasyona sahipti. Ortalama trombosit

hacmi ve nötrofil/lenfosit oranı ölçümleri diyaliz modalitesinden etkilenirken trombosit/lenfosit oranının etkilenmediği saptandı.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada, sonuçlarımızdaki nedensellik ve etki ilişkilerini raporlayamadık. Bununla birlikte, bu basit, ucuz, evrensel yöntemler nefrologlar tarafından hastaların değerlendirilmesinde ilk adım olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** kronik böbrek hastalığı, ortalama eritrosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı trombosit/lenfosit oranı, eritrosit uyarıcı ajan

## ABSTRACT

**Aim:** Chronic kidney disease is associated with some hematologic changes such as decreased platelet production, platelet dysfunction and thrombocytosis. The inflammatory markers increase in chronic kidney disease. Mean platelet volume, the ratio of neutrophil count to lymphocyte count, and the ratio of platelet count to lymphocyte count are indicative of inflammation. Erythrocyte stimulating agents can increase platelet count and thrombotic events. We aimed to determine the relationship between the use of erythrocyte stimulating agents and mean platelet volume, the neutrophil/lymphocyte ratio and the platelet/lymphocyte ratio in children with chronic kidney disease in this study.

**Material and Method:** The files of 30 patients diagnosed with chronic kidney disease and treated with erythrocyte stimulating agents between 2013 and 2018 were reviewed retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients (16 boys and 14 girls) was  $10.6 \pm 5.4$  years (median 12; 1-17 years). Twelve of them were in pre-dialysis, 9 in hemodialysis and 9 in peritoneal dialysis group. The mean duration of use of erythrocyte stimulating agents was  $29.2 \pm 34.8$  months (median 12.5; 1-127 months). Mean platelet volume values after treatment with erythrocyte stimulating agents in chronic kidney disease patients were significantly higher in all groups. The platelet/lymphocyte ratio values after treatment with erythrocyte stimulating agents were not significant different in all groups. The platelet/lymphocyte ratio had a significant but opposite correlation with mean platelet volume, white cell count and monocyte counts. Mean platelet volume and the neutrophil/lymphocyte ratio measurements were affected by dialysis modality. However the platelet/lymphocyte ratio was not affected.

**Conclusions:** In this small retrospective study, we could not report causality and effect associations in our results. Nevertheless, these simple, cheap, universal methods may be used as the first step in the evaluation of patients by nephrologists.

**Keywords:** children, chronic kidney disease, mean platelet volume, platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak böbrek fonksiyonlarının kaybı ile karakterize, morbidite ve mortalite oranları yüksek, sık görülen, hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve mortaliteyi azaltmak için enflamasyonunun kontrol altına alınması oldukça önemlidir. KBH, eritrosit yapımında azalma, trombosit yapım ve fonksiyon bozukluğu, kanama bozukluğu, trombositoz ve monosit ve nötrofillerde fonksiyonel anormallikler gibi bazı hematolojik değişikliklerle birlikte gözlenebilmektedir [1].

Eritrosit uyarıcı ajanlar (ESA) ile tedavi, eritrosit yapımı artışında başlıca rolü üstlenmekte ve bu nedenle çocuklarda

hem diyaliz hem de diyaliz öncesi KBH ile ilişkili aneminin tedavisinde kullanılmaktadır. ESA ile tedavi ayrıca trombosit sayısı artışı ve trombotik olaylar da artışa yol açabilmektedir [2].

Trombosit boyutunun bir göstergesi olan Ortalama Trombosit Hacmi (OTH), trombosit yıkımı veya trombosit üretimindeki değişiklikleride yansıtır. Bu nedenle OTH trombosit fonksiyonunun bir belirleyicisidir [3]. İri trombositler küçük trombositlere göre daha fazla metabolik ve enzimatik aktiviteye sahiptir ve trombotik potansiyelleri daha yüksektir [4].

Son yıllarda hem OTH, hem de nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı (NLO) ve trombosit sayısının lenfosit sayısına

oranı (TLO) artışlarının sistemik enflamasyonun bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca birçok kardiyovasküler hastalık, renal arter stenozu, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi, maligniteler ve kronik enflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [5-8].

OTH, NLO ve TLO kan sayımı ile değerlendirilebildiğinden basit ve çok ucuzdur. KBH olan çocuklarda ESA kullanımının OTH ve NLO ve TLO üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [9,10].

Kronik ve sistemik enflamatuvar bir hastalık olan KBH'nda ESA kullanımının çocuklarda OTH, NLO ve TLO değerlerine etkisinin bir arada araştırıldığı bir çalışma bilgilerimize göre bulunmamaktadır. Çalışmamızda KBH olan çocuklarda ESA kullanımı ile OTH, NLO ve TLO arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi ve Diyaliz Bölümünde, 2013-2018 yılları arasında KBH tanısı ile izlenmekte olan ve ESA tedavisi kullanılan 30 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri <60 ml/dakika/1.73m<sup>2</sup> olan 1-17 yaş arasında KBH olan ve ESA tedavisi kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aktif enfeksiyonu saptanan KBH hastaları ve GFH ≥60 ml/dakika/1,73m<sup>2</sup> olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hemodiyaliz (HD) uygulanan hastalar, standart bikarbonat diyalizat ve biyo-uyumlu sentetik membran ile haftada 3 gün, 4 saat diyalize girmektedir. Periton diyalizi (PD) uygulanan hastalara ise %1,36 ve/veya 2,27 glukozlu PD solüsyonları ile kronik periton diyalizi (PD) uygulanmaktaydı.

Hasta dosyalarındaki tıbbi kayıtlardan yaş, cinsiyet, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, tam kan sayımı parametreleri (beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları, ile PDW), ferritin düzeyi ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle nötrofil/lenfosit oranı (NLO); trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle trombosit/lenfosit oranı (TLO) elde edildi. Kan örneklerinden, HD hastalarında heparinizasyondan önce ve PD hastalarında ilk kez değişimden önce, hafta ortası diyaliz seansının bir sabahında gerçekleştirilen değerler kaydedildi. Tedavi öncesi olarak tanımlanan kan örnekleri hastalara ESA tedavisi başlandığı andaki ilk kan örneği, tedavi sonrası olarak tanımlanan kan

örnekleri hastanın ESA tedavisinin son dozunu aldığı en son kan örneği değerleri kabul edilerek kaydedildi.

Tam kan sayımı (hemogram), biyokimya ve CRP değerleri hastanemiz laboratuvarında çalışıldı.

ESA olarak hastalara 12 yaş altında Eritropoietin Alfa-Beta (100-150 Ü/kg/hafta), 12 yaş üzerinde ise Eritropoietin Alfa-Beta ve/veya Darbepoetin (0.13-0.35 mcg/kg/hafta) kullanıldı. Hedef hemoglobin değeri 12 gr/dL olarak kabul edildi. 12 yaş üzeri hastalarımıza hospitalize edildiklerinde hastanemizde darbepoetin olmadığı için geçici süre de olsa Eritropoietin Alfa ve/veya Beta kullanıldı.

KBH tanısı, The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline'da belirtilen KBH tanısı ve yaklaşımı önerileri temel alınarak konuldu [11].

## İstatistiksel Yöntem

Çalışmada kullanılan tüm istatistiksel hesaplamalar ve analizler için SPSS yazılım sürümü 20.0 (Statistical Packages for Social Sciences: SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Grupların ve verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır.

İki grubun parametrik verileri arasındaki farkın araştırılması için, verilerin normal dağılıma uygun olması durumunda Student's t-testi, verilerin normal dağılıma uyumsuzluğu durumunda Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İki grubun kategorik verileri arasındaki fark Ki-kare testi kullanılarak araştırılmıştır. Korelasyon analizi için, veriler normal dağılıma uygun olduğunda Pearson korelasyon testi, en azından bir veri normal dağılıma uygun olmadığında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Veriler değerlendirilirken p değerinin 0,05'den küçük olması "istatistiksel olarak anlamlı" kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda ESA tedavisi kullanan 30 hasta (16 erkek %53,3; 14 kız %46,7) değerlendirildi. Hastaların 12'si (diyaliz öncesi) diyaliz tedavisi almıyordu. Diğer 18 hastadan 9'u hemodiyaliz (HD) ve 9'u periton diyalizi (PD) tedavisi almaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 10,6±5,4 yıl (ortanca 12 yıl; 1-17 yıl) idi. Hastaların ortalama ESA kullanım süresi ortanca 12,5 ay (aralık 1-127 ay) idi.

Diyaliz tedavisi almayan, HD ve PD alan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (**Tablo 1**).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Diyaliz Öncesi Hastalar	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	p değeri
Hasta Sayısı	12	9	9	0,490
Yaş (yıl)	8,5±6,3 (9,5)	12,3±5 (14)	11,6±4 (13)	0,241
Cinsiyet (E/K)	8/4	4/5	4/5	0,696
ESA kullanım süresi (ay)	24,6±28,1 (15)	19,3±26,2 (8)	45,1±46,9 (21)	0,274

p ≤ 0,05: istatistiksel olarak anlamlı

Kısaltmalar; E: erkek; K: kız

**Tablo 2.** ESA ile tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar tetkik sonuçları

Laboratuvar Tetkikleri	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
Kan Üre Azotu mg/dL	65,7±35,5 (57,0)	45,7±30,9 (37,5)	0,131
Kreatinin mg/dL	4,6±2,8 (3,5)	4,2±2,7 (3,3)	0,992
Ürik Asit mg/dL	6,5±2,4 (6,6)	4,7±2,6 (4,7)	0,089
Beyaz Küre Sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL)	8,7±3,8 (8,8)	7,1±3,2 (6,2)	0,057
Hemoglobin g/dL	8,6±1,5 (8,8)	10,1±2,1 (9,8)	0,024*
Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL)	264,8±102,6 (248)	261,5±100,5 (268,5)	0,910
Ortalama Trombosit Hacmi fL	7,9±0,6 (7,8)	8,5±0,6 (8,5)	<0,001*
Trombosit/Lenfosit Oranı	128,2±63,6 (120,2)	137,6±75,9 (123)	0,214
Nötrofil Sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL)	5,3± 3,1(4)	4,7±2,4 (3,7)	0,165
Lenfosit Sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL)	2,6±1,5 (2,6)	2,6±1,8 (2,8)	0,280
Nötrofil/Lenfosit Oranı	2,8±1,8 (3,1)	2,3±1,5 (2,1)	0,164
Monosit Sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL)	0,3±0,1 (0,3)	0,3±0,7 (0,4)	0,133
Eozinofil Sayısı (x10 <sup>3</sup> /μL)	0,3±0,1 (0,3)	0,2±0,1 (0,2)	0,681
PDW (Trombosit Dağılım Genişliği)	37,2±12,3 (41,9)	40,6±10,5 (41,5)	0,137
Ferritin Düzeyi (ng/mL)	394,6±212,8 (448,1)	405,9± 299,3(359,0)	0,092

p ≤ 0,05: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 3.** ESA öncesi ve sonrası ortalama trombosit hacmi değerleri

Diyaliz tedavisi	Ortalama Trombosit Hacmi fl		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Diyaliz Öncesi Hastalar	8,2±0,7 (8,0)	8,7±0,8 (8,7)	0,002*
Periton Diyalizi	7,5±0,4 (7,7)	8,4±0,5 (8,5)	0,008*
Hemodiyaliz	7,7±0,4 (7,8)	8,2±0,2 (8,3)	0,007*
p değeri	0,551	0,244	

p ≤ 0,05: istatistiksel olarak anlamlı

ESA ile tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında ortalama trombosit hacmi değerleri aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (**Tablo 2**). Ayrıca ESA ile tedavi sonrası hemoglobin değerleri istatistiksel olarak arttığı gözlemlendi (p=0,024). Ferritin düzeylerinde artış gözlemlenmiş fakat bu artış istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,092).

ESA ile tedavi öncesi ve sonrası ortalama trombosit hacmi değerleri karşılaştırıldığında diyaliz tedavisi almayan 12 hastanın OTH düzeyleri, diyaliz tedavisi alan 18 hastaya göre

**Tablo 4.** ESA öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranları

Diyaliz tedavisi	Nötrofil/Lenfosit Oranı		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Diyaliz Öncesi Hastalar	1,5±0,97 (1,5)	1,9±1,1 (1,6)	0,182
Periton Diyalizi	4,3±4,9 (3,4)	2,8±1,0 (3,1)	0,365
Hemodiyaliz	3,1±1,9 (3,1)	2,3±2,3 (1,9)	0,031*
p değeri	0,113	0,386	

p ≤ 0,05: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 5.** ESA öncesi ve sonrası trombosit/lenfosit oranları

Diyaliz tedavisi	Trombosit/Lenfosit Oranı		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Diyaliz Öncesi Hastalar	94,5±38,5 (91,8)	100,2±45,5 (105,5)	0,722
Periton Diyalizi	171,5±78,2 (168,5)	194,8±96,3 (172,3)	0,260
Hemodiyaliz	130±50,3 (118,5)	130,2±47,3 (140,2)	0,961
p değeri	0,401	0,401	

p ≤ 0,05: istatistiksel olarak anlamlı

daha yüksekti, ancak aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,551 ve p=0,244) (**Tablo 3**). ESA ile tedavi sonrası OTH değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0,002, p=0,007 ve p=0,008).

ESA ile tedavi öncesi ve sonrası KBH grupları arasında NLO değerlerinin anlamlı farklı olmadığı görüldü (p=0,113 ve p=0,386) (**Tablo 4**). HD uygulanan hastalarda ESA sonrası NLO değerlerinin istatistiksel anlamlı düşük olduğu (p=0,031), diyaliz öncesi hastalar ve PD uygulanan hastalarda ise anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,182 ve p=0,365).

ESA ile tedavi öncesi ve sonrası KBH grupları arasında TLO değerlerinin anlamlı farklı olmadığı görüldü (her ikisi için p=0,401) (**Tablo 5**). Hastaların tamamında ESA sonrası TLO değerlerinin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,722; p=0,260 ve p=0,961).

TLO'nun beyaz küre sayısı ve monosit sayıları ile anlamlı ancak ters yönlü bir korelasyon gösterdiği bununla birlikte kan üre azotu, kreatinin ve yaş ile anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği gözlemlendi. NLO; eozinofil sayısı ile anlamlı ters yönlü bir korelasyon göstermekteydi (Tablo 6). CRP ile OTH, NLO ve TLO değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. OTH'nin NLO ile herhangi bir korelasyon göstermediği ancak TLO ile anlamlı ve ters yönlü bir korelasyonu tespit edildi. NLO ve TLO arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (**Tablo 6**).

**Tablo 6.** OTH, NLO, TLO ile hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

Veriler	OTH		TLO		NLO	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
Yaş	0,482	-0,133	0,002*	0,544	0,073	0,332
Cinsiyet	0,919	-0,019	0,832	0,041	0,612	0,097
BUN	0,575	0,107	0,420	-0,156	0,503	0,127
Kreatinin	0,404	-0,158	0,001*	0,994	0,749	0,061
Ürik asit	0,826	-0,042	0,001*	0,995	0,662	0,083
WBC	0,801	-0,048	0,012*	-0,459	0,634	-0,091
Hemoglobin	0,430	-0,150	0,830	-0,042	0,213	0,234
Monosit	0,558	-0,111	0,034*	-0,396	0,726	-0,067
Eozinofil	0,014**	-0,444	0,183	-0,254	0,010*	-0,460
PDW	0,342	0,180	0,091	-0,320	0,674	-0,080
Parathormon	0,187	0,247	0,123	-0,293	0,468	-0,138
Ferritin	0,405	0,161	0,518	-0,128	0,393	-0,165

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

\*p ≤ 0,05: istatistiksel olarak anlamlı

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, ESA tedavisi alan 30 çocuk KBH hastasında ESA tedavisi sonrası OTH düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı, bu artışın özellikle diyaliz tedavisi uygulanmayanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ESA tedavisi ile birlikte saptanan yüksek OTH; KBH olan çocukların, metabolik ve enzimatik olarak daha aktif, aynı zamanda daha fazla protrombotik özelliği olan genç trombositlere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca sonuçlarımız megakaryositlerde Eritropoetin (EPO: EPO: Böbrekte üretilen bir hormondur ve eritrosit uyarıcı ajan olarak kullanılmaktadır) reseptörlerinin olduğu ve EPO'nun megakaryositlerin büyüme ve farklılaşmasında rolü olduğunu gösteren çalışmaları da desteklemektedir [12,13,18,19].

Diyaliz tedavisi uygulanmayan hastalarda OTH'nin daha belirgin olması KBH'nin erken döneminde daha fazla enflamasyon veya tromboza eğilim olması ile ilişkili olabilir. Üremik toksinler, volüm artışı, pro-enflamatuar sitokinlerde artış, kalsiyum-fosfor metabolizma bozukluğu kronik enflamasyondan sorumlu olabilir. Erken dönem KBH olan çocuk ve adolesanda da enflamatuar belirteçlerin arttığı daha önce bildirilmiştir [14]. KBH, trombositleri aktive eder ve tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bu hastalarda glikoprotein IIb/IIIa ve glikoprotein Ib reseptörlerinin anormal aktivasyonu, azalmış protein C düzeyleri, artmış vWF düzeyi, artmış fibrinojen düzeyleri ve üremik toksinler trombotik durumdan sorumlu tutulmuştur [15].

Erişkin diyaliz hastalarında Sharpe ve ark. [9]'nın yaptıkları çalışmada EPO kullanımından sonra OTH düzeylerinde anlamlı artış olduğu ancak bu artışın diyaliz tipinden ve EPO

dozundan bağımsız olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada HD uygulananlarda ESA tedavisinin yüksek dozda kullanımı sonrası OTH düzeyinin arttığı gösterilmiştir [10]. Başka bir çalışmada ise yüksek doz ESA kullanılan çocuk HD hastalarında OTH'nde belirgin artış saptanmışken, düşük doz ESA kullanılan HD hastalarında artış gözlenmemiş ve PD hastalarında ESA dozu ile OTH düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir [16]. Bilen ve ark [17], KBH olan 200 hasta (50 böbrek transplantasyonu, 50 HD, 50 PD ve 50 Evre 3-4 KBH) ile yaptıkları çalışmanın sonucunda, OTH için gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.

Sistemik enflamasyonda dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma ve nötrofil sayısında artış olduğu bilinmektedir [18]. Bu çalışmada ESA ile tedavi edilen ve henüz diyaliz tedavisi almayan KBH hastalarında NLO yüksek iken diyaliz tedavisi alanlarda bu oran azalmış ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda bu azalmanın anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca, KBH olan hastalarda NLO'nun ESA tedavisi öncesi yüksek olduğunu, tedavi sonrası bu yüksekliğin düştüğünü ancak bu azalmanın istatistiksel anlamlı olmadığını ve NLO'nun kreatinin düzeyinden etkilenmediğini tespit ettik. Bu bulgularımız erken evre KBH'nda enflamasyonun daha belirgin olması ile uyumludur. ESA tedavisinin immün fonksiyonlarda düzelleme yaptığı gerçeğini de desteklemektedir [19]. KBH olgularında nötrofil/lenfosit oranının yüksek olduğu daha önce de gösterilmiştir [8]. Son çalışmalar, NLO'nun enflamasyon için bir gösterge olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır [20].

Hastalarımızın ESA uygulama sonrası trombosit sayısının artmadığı görüldü. Literatürde de erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda da ESA kullanımı ile trombosit sayısında değişiklik olmadığı bildirilmektedir [9,10]. KBH tanılı hastalarda damarların duvarındaki hasara karşı meydana gelen trombosit cevabı bozulmuş olup bununla birlikte, HD uygulaması esnasında kanın diyaliz membranıyla temas etmesi ile uyarılan "uzun süreli trombosit aktivasyonu" sonucu tromboz gelişimine yatkınlık oluşmaktadır [21]. Diyaliz hastalarında megakaryopoezde rolü olan eritropoetin de tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir [22]. ESA'nın bir sitokin gibi etki ederek megakaryositlerdeki reseptörleri üzerinden bir büyüme faktörü gibi görev yaptığı, megakaryositlerin büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir [22-23]. Çalışmamızda ESA kullanımıyla trombosit sayısında değişiklik olmaması da bu görüşleri desteklemektedir. Fabris F. ve ark. ise ESA ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olan çocuklarda trombosit sayısında belirgin bir artış ve ortalama trombosit hacminin azaldığını gözlemledi [24]. Farelerde yapılan bir çalışmada ESA, azalmış trombosit

sayılarına neden olmuş ve ESA'nın büyük, kronik dozlarının eritropoezi artırdığını ve trombo-sitopoezi azalttığını gösterilmiştir [25].

Çalışmamız sonucunda ESA sonrası TLO değerlerinde artış olmasına rağmen bu artışın istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür. Ancak TLO ile kan üre azotu ve kreatinin arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Ayrıca en düşük TLO diyaliz tedavisi almayan hastalarda gözlemlendi. Bu durum KBH ilerlemesi ile TLO artışını göstermektedir. Trombosit-lenfosit oranının, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, nötrofil-lenfosit oranına göre, enflamasyonu daha iyi öngördüğü bildirilmiştir [7]. Ancak bizim çalışmamızda OTH, NLO ve TLO değerlerinin CRP ile ilişki göstermediği görüldü. Bununla birlikte TLO'nun CRP ile pozitif ilişkisinin olması psoriasis hastalarında enflamasyon markeri olarak OTH ve NLO'den daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir [26].

Bu çalışmada ESA ile tedavi sonrası beklendiği gibi hemoglobin değerleri istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Ancak ferritin düzeylerinde artış istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Ferritin düzeyinin istatistiksel anlamlı artmamasının sebebi erken evrede bile KBH'nda ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak subklinik enflamasyon ile birlikte artmış olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. Birincisi, bu, OTH, NLO ve TLO arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif bir çalışmadır. İkincisi, hasta sayısı nispeten küçüktür. Bu, ileriye dönük ve kontrollü bir çalışma olmadığından ayrıca hastalarımızda tromboz gözlenmediğinden sonuçlarımızdan nedensellik ve etki ilişkileri bildiremiyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışma ile HD tedavisi uygulanan çocuklarda ESA tedavisi ile OTH düzeylerinin etkilendiği gösterildi. KBH hastalarında OTH ve NLO ölçümlerinin diyaliz modalitesinden etkilendiği, fakat TLO'nun ise etkilenmediği gösterilmektedir. OTH yüksekliği tromboz eğilimi için uyarıcı olabilir, ancak hastalarımızda tromboz gelişmediğinden böyle bir yorum yapılamamaktadır. Bu konuda daha fazla hasta ile prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Basit, nispeten ucuz ve evrensel olan bu yöntemler hastaların ilk değerlendirilmesinde nefrologlar tarafından kullanılabilir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Suresh M, Mallikarjuna RN, Sharan SM, Hari KB, Shravya KG, Chandrasekhar M. Hematological changes in chronic renal failure. *Int J Sci R Pub* 2012; 2: 9.

2. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, ve ark. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: A possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 727-36.
3. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change on human platelet-measurements with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets* 2000; 11: 28-32.
4. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000 Nov; 11: 379-87.
5. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, ve ark. The relation between atherosclerosis and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016 Jul; 22: 405-11
6. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, ve ark. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1204-12.
7. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, ve ark. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; 17: 391-6.
8. Sharpe PC, Desai ZR, Morris TCM. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol* 1994; 47: 159-61.
9. Yilmaz G, Sevinc C, Ustundag S, ve ark. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 Jan-Feb; 28: 90-4.
10. Erçoban HS. Kronik böbrek yetmezliğinde ortalama trombosit hacmini etkileyen faktörler ve klinik önemi. *Yan Dal Uzmanlık Tezi. Başkent Üniversitesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı*, 2008.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease," *Kidney Int* 2012; 3: 1-150.
12. Ishibashi T, Kimura H, Uchida T, Kariyone S, Friese P, Burstein SA. Human interleukin 6 is a direct promoter of maturation of megakaryocytes in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Aug; 86: 5953-7.

13. Berridge MV, Fraser JK, Carter JM, Lin FK. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the rat. *Blood* 1988; 72: 970-7.
14. Sylvestre LC, Fonseca KP, Stingham AE, Pereira AM, Meneses RP, Pecoits-Filho R. The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 864-73.
15. Harmon JP, Zimmerman DL, Zimmerman DL. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with chronic kidney disease: risks versus benefits review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 624-8.
16. Özdemir K, Kara OD, Dinçel N, Bulut İK, Yılmaz E, Mir S. Effect of erythropoietin use on mean platelet volume in children undergoing chronic dialysis. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2014; 5: 415-9
17. Bilen Y, Cankaya E, Keles M, ve ark. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients? *Ren Fail.* 2014 Feb; 36: 69-72. (doi: 10.3109/0886022X.2013.832310). Epub 2013 Sep 13.
18. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
19. Bakkaloğlu S, Tumer N, Ekim M, Yalçınkaya F. Anemi and erythropoietin treatment in chronic renal failure. *Türk Nefrol Diyal ve Transplant Derg /Office Journal of the Turkish Nephrology, Association* 1998; 2: 54-8
20. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, ve ark. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5: 2.
21. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-89.
22. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS, ve ark. Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 235-9.
23. Carter JM, Lin FK. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and a platelet production in the rat. *Blood* 1988; 72: 970-7.
24. Fabris F, Cordiano I, Randi ML, ve ark. Effect of human recombinant erythropoietin on bleeding time, platelet number and function in children with end-stage renal disease maintained by haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1991 Mar; 5: 225-8.
25. McDonald TP, Clift RE, Cottrell MB. Large, chronic doses of erythropoietin cause thrombocytopenia in mice. *Blood* 1992 Jul 15; 80: 352-8.
26. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, ve ark. Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis.

