

# NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA HİPERKOAGÜLABİLİTE

## HYPERCOAGULABILITY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Nejat AKSU  
Adnan ÜNVER  
Işın YAPRAK  
Sema ÖZİNEL  
Coşkun DORAK  
Hakan ERDOĞAN

### SUMMARY

It has been suggested that the thromboembolic tendency of nephrotic patients is related to changes of levels of coagulation factors, protein C, protein S, antithrombin III, platelet count and functions. The aim of this study was to evaluate the factors contributing to hypercoagulability state and the effect of treatment in nephrotic children

This study comprises a total of 24 patients with nephrotic syndrome, aged 2-13 years (mean age 8.37 ± 3.62 years) of whom 4 is female and 20 is male. Twenty healthy children matched for age and sex with patients were selected as control group. The study population was evaluated for physical examination, sedimentation rate, proteinuria, serum albumin, cholesterol, triglycerid, LDL, HDL, antithrombin III, protein C, protein S, fibrinogen and coagulation factors including factors V, VIII and X. The patients were initially studied during acute phase of their disease and after 8-10 weeks of steroid treatment. Renal biopsy was performed in sixteen patients. Statistical evaluation was made by  $\chi^2$ , t tests and correlation analysis.

Antithrombin III (60.2±25.3%) and factor X (89.4±21.4%) levels were significantly low in nephrotic patients (P<0.001, P<0.01). Protein C (122.8±26.0%), fibrinogen (589.1±188.4mg/dl), factor VIII (119.7±28.5%) levels and platelet count (430.8±110.4/mm<sup>3</sup>) were higher than control group (p<0.01). Protein S, factor V, prothrombin time and activated partial thromboplastin levels were not significantly different from normal values (p>0.05).

In conclusion, low antithrombin III and high fibrinogen levels are responsible for thromboembolic events in children with nephrotic syndrome. Increased levels of protein C may play some role in the prevention of these complications.

(Key Words: Antithrombin III-protein C-protein S-thrombosis-complication-hemostasis.)

Çocuk Klinikleri (Doç.Dr.I Yaprak, Kli.Şefi, Uz.Dr.N Aksu,  
Kli.Şef Yard., Uz.Dr.C Dorak, Uz.Dr.A.Ünver, Dr.H Erdoğan)  
Biyokimya Laboratuvarı (Uz.Dr.S Özinel)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Tepecik İZMİR

Yazışma: Uz.Dr.N Aksu

## ÖZET

Nefrotik sendromlu hastalarda görülebilen tromboembolik olaylardan koagülasyon faktörleri, protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri ile trombosit sayısı ve trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada nefrotik sendromlu çocuklarda hiperkoagülabiliteden sorumlu faktörleri araştırarak tedavi ile meydana gelen değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Çalışma 4'ü kız 20'si erkek toplam 24 hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş dağılımı 2-13 yaş arasında olup, yaş ortalaması  $8.37 \pm 3.62$  yıldır. Olgular yeni tanı almış veya son 6 aydır ilaç kullanılmamış olup atak ile gelen hastalardan seçilmiştir. Aynı yaş ve cinsiyet dağılımında 20 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Tüm hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 8-10.haftasında hemogram, sedimantasyon, 24 saatlik idrarda protein, serumda total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, antitrombin III, protein C, protein S, fibrinojen, Faktör V, VIII, X parametreleri ile değerlendirilmiştir. 16 olguya böbrek biyopsisi yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme  $\chi^2$ , t testleri ve korelasyon analizi ile yapılmıştır.

Nefrotik sendromlu olgularda antitrombin III (% $60.2 \pm 25.3$ ) ve Faktör X (% $89.4 \pm 21.4$ ) düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ). Protein C (% $122.8 \pm 26.0$ ), fibrinojen ( $589.1 \pm 188.4$ mg/dl) ve Faktör VIII (% $119.7 \pm 28.5$ ), düzeyleri ile trombosit sayısı ( $430.8 \pm 110.4$ /mm<sup>3</sup>) ise kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Protein S, Faktör V düzeyleri ile PZ ve APTZ değerlerinde iki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Hastalık sırasında düzeylerinde değişiklik saptanan parametreler, tedavi sonrası normal değerlerde saptanmıştır.

Sonuç olarak, nefrotik sendromlu olgularda görülebilen tromboembolik komplikasyonlardan antitrombin III değerlerinin azalması ve fibrinojen düzeylerinin artması sorumludur. Bu komplikasyonların önlenmesinde protein C düzeyi artışının da rolü olabilir.

(Anahtar Sözcükler: Antitrombin III-Protein C- Protein S- Tromboz- Komplikasyon-Hemostaz.)

Nefrotik sendromda (NS) tromboembolik komplikasyonlara (TEK) oldukça sık rastlandığı bilinmektedir. Erişkin NS'lu olgularda TEK oranı %8.5 ile %44 arasında bildirilirken, çocuk olgularda bu oranın %1.8 ile %4 arasında değiştiği belirtilmektedir. Hiperkoagülabilité ve bunun sonucunda oluşan TEK'lardan pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler imm obilizasyon, diüretik ve kortikosteroidlerin kullanımı ile hemostatik sistem faktörlerinin serum düzeylerinde meydana gelen değişiklikler olarak bildirilmektedir (1,2).

Literatürde NS'lu olgularda hiperkoagülabilité ve TEK arasındaki ilişki araştırılmış ve protein yapısındaki doğal antikoagülan maddelerden olan antitrombin III (ATIII)'ün idrarla kaybına bağlı olarak azaldığı,

protein C (PC) ve protein S(PS) düzeylerinin, aksi yönde veriler bulunmakla birlikte, arttığı gösterilmiştir. Bunun yanında koagülasyon faktörlerinden küçük molekül ağırlıklı Faktör X, XI, XII'nin azaldığı, buna karşın Fibrinojen, Faktör V ve VIII'in arttığı saptanmıştır. Ayrıca trombosit sayısında artma ve fonksiyonlarındaki bozukluklardan da söz edilmektedir (3-7).

Bu çalışmada, nefrotik sendromlu çocuklarda hiperkoagülabilité nedenlerinden olan pıhtılaşma faktörlerinin ve doğal antikoagülan maddelerin serum düzeylerini, bunların serum total protein, albumin ve proteinüri derecesi ile ilişkilerini ve bu değerlerin remisyon sırasındaki durumlarını değerlendirmeyi amaçladık

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Nisan 1994 ile Nisan 1995 tarihleri arasında, İzmir SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniklerinde Primer Nefrotik Sendrom tanısı ile yatırılarak izlenen 4'ü kız, 20'si erkek toplam 24 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş dağılımı 2-13 yaş arasında olup, yaş ortalaması  $8.37 \pm 3.62$  yıldır. Olgular, yeni tanı almış veya daha önceden nefrotik sendrom tanısı alıp son altı aydır ilaç kullanmayan ve atakla gelen hastalardan seçilmiştir. Nefrotik Sendrom tanısı ve relaps kriteri olarak International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) çalışma grubunun önerdiği şiddetli proteinüri ( $>40 \text{mg/m}^2/\text{saat}$ ), hipoalbuminemi, yaygın ödem ve hiperlipidemi esas alınmıştır. Kontrol grubu 4'ü kız, 16'sı erkek toplam 20 sağlıklı olgudan oluşturulmuştur. Bu olguların yaş dağılımı 2 ile 14 yaş arasında olup, yaş ortalaması  $7.55 \pm 3.72$  yıldır.

Çalışmaya alınan olgulardan kan örnekleri sabah aç karnına ve venostaz oluşturmadan alınmıştır. Olgulardan hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, serum total protein, albumin, T. kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL, PZ, APTZ, antitrombin III, protein C, protein S Faktör V, VIII, X, fibrinojen çalışılmıştır. Total Protein kalorimetrik, albumin bromocoeselgreen yöntemi ile kalorimetrik; T. kolesterol, trigliserid enzimatik kalorimetrik; APTZ, PZ koagülometrik yöntem ile çalışılmıştır. Antitrombin III kinetik kalorimetrik, protein C kolorimetrik yöntemle BM Hitachi 911 ile; protein S, Clotting Assay; fibrinojen Clauss, Faktör V, VIII X One Stage Assay yöntemi ile Option 4 Koagülometre ile çalışılmıştır. İdrarda albumin modifiye Purdy yöntemi ile çalışılmıştır. Tüm olgularda el bilek grafisi, direk üriner sistem grafisi ve böbrek ultrasonografisi tetkikleri uygulanmıştır. Ayrıca 16 olguya böbrek biyopsisi yapılarak elde edilen materyal, ışık mikroskopu ve immün floresan yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tüm parametreler tedavi başlanmadan önce ve kontrollere gelmeyen 4 olgu hariç 20 olguda

klasik steroid tedavisinin ( $2 \text{mg/kg/Gün-4}$  hafta,  $2 \text{mg/kg}$  Günaşırı-8 hafta) 8-10. haftasında çalışılmıştır.

İstatiksel değerlendirme Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde  $\chi^2$ , t testleri ve korelasyon analizi yapılmıştır.

## SONUÇ VE BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 2-13 yaş arasındaki toplam 24 primer nefrotik sendromlu olgunun yaş ortalaması  $8.37 \pm 3.62$  yıl olup, olguların 20'si (%83.3) erkek, 4'ü (%16.7) kızdır. 2-14 yaş arasındaki (yaş ortalaması  $7.55 \pm 3.72$ ) 20 sağlıklı olgu kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu olguların 16'sı (%80) erkek, 4'ü (%20) kızdır. Her iki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

**TABLO 1.** Nefrotik sendromlu hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

	NS	Kontrol	P
Olgu sayısı	24	24	>0.05
Erkek	20	16	>0.05
Kız	4	4	>0.05
Yaş Dağılımı	2-13 yaş	2-14 yaş	>0.05
Yaş Ortalaması	$8.37 \pm 3.62$	$7.55 \pm 3.72$	>0.05

Nefrotik sendromlu olgularda jeneralize ödem ve şiddetli proteinüri saptanmıştır. Olguların serum total protein ve albumin değerleri düşmüş, kolesterol ve trigliserid değerleri artmış olarak bulunmuştur. Olgularda ortalama serum total protein, albumin, T. kolesterol ve trigliserid değerleri sırasıyla  $4.51 \pm 0.50 \text{ g/dl}$ ,  $1.68 \pm 0.28 \text{ g/dl}$ ,  $442.1 \pm 79.3 \text{ mg/dl}$ ,  $401.7 \pm 191.4 \text{ mg/dl}$  olarak saptanmıştır (Tablo2).

Böbrek biyopsisi 16 hastaya yapılmıştır. Nefrotik sendromlu hastaların 7'sinde minimal lezyon hastalığı, 4'ünde fokal glomeru-

**TABLO 2.** Olguların ortalama laboratuvar değerleri

Parametre	Ort±SD
T. protein (gr/dl)	4.51±0.50
Albümin (gr/dl)	1.68±0.28
T. kolesterol (mg/dl)	442.1±79.3
Trigliserid (mg/dl)	401.7±191.4
Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> /sa)	46.08±31.25

loskleroz, 2'sinde membranoproliferatif glomerulonefrit, 2'sinde mezangioproliferatif glomerulonefrit ve 1'inde membranöz glomerulonefrit saptanmıştır.

Nefrotik sendromda hiperkoagülabiliteye neden olabilecek faktörlerden AT III, PC, PS, fibrinojen, Faktör V, VIII ve X çalışılmıştır.

Nefrotik sendromlu ve kontrol grubundaki olgularda, hiperkoagülabiliteye neden olabilecek hemostatik parametreler Tablo 3'de verilmiştir. Nefrotik sendromlu olgularda AT III (%60.2±25.3) ve Faktör X (%89.4±21.4) düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır (p<0.001, p<0.01). Nefrotik sendromlu olgularda protein C (%122.8±26.0), fibrinojen (mg/dl 589.1±188.4), Faktör VIII (%119.7±28.5) düzeyleri ve trombosit sayısı (mm<sup>3</sup> 430.8±110.4) kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (p<0.01).

Protein S, Faktör V düzeyleri, PZ ve APTZ değerleride iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Nefrotik sendromlu hastaların 20'si klasik steroid tedavisinin 8-10. haftasında tüm parametreler yönünden tekrar değerlendirilmiştir. Kontrolde gelmeyen 4 olgudan kontrol parametreleri alınmamıştır.

Nefrotik sendromlu olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemostatik parametreler Tablo 4'de gösterilmiştir. AT III (%104.9±27.2) düzeyinde kortikosteroid tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır (p<0.001). Olgularda tedavi öncesi yüksek olan protein C (%92.3 17.2), fibrinojen (mg/dl 365.8±167.8) ve trombosit sayısında (mm<sup>3</sup> 346.5±77.3) tedavi ile anlamlı düşme (p<0.01) saptanırken, Faktör VIII ve X düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır (p>0.05).

Tedavi sonrasında remisyona giren olguların parametreleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır (P>0.05). Tablo 5'de görüldüğü gibi, nefrotik sendromda atak sırasında azalmış antitrombin III (%60.2±25.3) düzeyinin remisyonda yükseldiği (%104.9±27.2), artan protein C, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısının ise normal değerlere düştüğü saptanmıştır. Nefrotik sendromlu olgularda

**TABLO 3.** Nefrotik sendromlu olgularda ve kontrol grubunda hemostatik parametrelerin değerlendirilmesi (ortalama±standart sapma)

Hemostatik Parametre		NS (s=24)	Kontrol (s=20)	P
Antitrombin III	%	60.2±25.3	107.1±14.0	<0.001
Protein C	%	122.8±26.0	90.4±11.2	<0.001
Fibrinojen	mg/dl	589.1±188.4	295.2±56.3	<0.001
Trombosit	mm <sup>3</sup>	430.8±110.4	340.0±102.9	<0.01
Protein S*	%	113.7±52.0	81.2±16.8	>0.05
Faktör V	%	113.3±28.3	109.4±19.8	>0.05
Faktör VIII	%	119.7±28.5	98.2±17.6	<0.01
Faktör X	%	89.4±21.4	107.1±16.4	<0.01
PZ	sn	13.9±1.31	13.7±1.12	>0.05
APTZ	sn	41.2±14.96	38.5±8.98	>0.05

\*NS (s=10), Kontrol (s=5)

**TABLO 4.** Nefrotik sendromlu olgularda hemostatik parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri (ortalama±standart sapma)

Hemostatik Parametre		Tedavi Öncesi s=24	Tedavi sonrası s=20	P
Antitrombin III	%	60.2±25.3	104.9±27.2	<0.001
Protein C	%	122.8±26.0	92.3±17.2	<0.001
Fibrinojen	mg/dl	589.1±188.4	365.8±167.8	<0.001
Trombosit	mm <sup>3</sup>	430.8±110.4	346.5±77.3	<0.01
Faktör V	%	113.3±28.3	97.8±17.1	<0.01
Faktör VIII	%	119.7±28.5	106.5±22.0	>0.05
Faktör X	%	89.4±21.4	89.6±12.4	>0.05
PZ	sn	13.9±1.31	13.6±1.22	>0.05
APTZ	sn	41.2±14.96	37.6±13.5	>0.05

tedavi sonrası Faktör VIII, X, PZ ve APTZ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Nefrotik sendromlu olgularda hemostatik parametrelerde meydana gelen değişimler proteinüri, serum albumin, total protein, T. kolesterol ve trigliserid değerleri ile de karşılaştırılmıştır (Tablo 6). Antitrombin III düzeyi ile albumin ve total protein düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0.626$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.442$ ,  $p<0.01$ ). Fakat antitrombin III düzeyi ile proteinürinin ağırlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.216$ ,  $p>0.05$ ).

Protein C ile serum albumini ve total protein arasında bir korelasyon saptanmamıştır ( $r=0.413$ ,  $p>0.05$ ;  $r=0.334$ ,  $p>0.05$ ). Antitrombin III ile protein C düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=0.543$ ,  $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

Nefrotik Sendrom'da enfeksiyonlardan sonra en sık görülen ve en önemli komplikasyon tromboembolik (TEK) olaylardır. İlk kez 1948 yılında Addis tarafından sıklığına dikkat çekilen bu komplikasyonlara erişkinlerde daha sık rastlanmaktadır (2). Çocukluk yaş gruplarında ise TEK'lerin daha nadir görüldüğü belirtilmektedir (8).

Tromboembolik komplikasyonlar arasın-

da en sık renal ven trombozu, daha nadir olarak da derin ven trombozlarının ve pulmoner tromboembolilerin görülebildiği bildirilmektedir. Sıklıkla asemptomatik seyirli olabilen bu komplikasyonların saptanmasında Doppler ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin yardımına gerek duyulmaktadır. Arteriyel trombozların ise daha nadir görüldüğü belirtilmektedir (9-12).

Nefrotik Sendrom'da TEK'lerin gelişmesine neden olan hiperkoagülabilitede anahtar rolü AT III'ün oynadığı düşünülmektedir. Karaciğerde sentezlenen bu protein pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek etkili olmaktadır. Vaziri (3) ve Kauffman (13), NS'lu olgularda yaptıkları çalışmalarda serumda ATIII düzeyini düşük olarak saptadıklarını belirtmektedirler. Topaloğlu ve arkadaşları (14) ise NS'lu çocuk hastalarda yaptıkları çalışmalarında AT III düzeylerini normal veya düşük saptamışlardır. Literatürde NS'lu olgularda serum AT III düzeyinin artmış olarak saptandığı da bilinmektedir (15,16). Bu çelişkili bulguların farklı ticari AT III kitlerinden kaynaklanabileceği ve bazı AT III kitlerinin NS'da artmış alabilen  $\alpha_2$ -makroglobulin ve  $\alpha_1$ -antitripsin ile çapraz reaksiyon verdiği belirtilmektedir (3). Çalışmamızda ise NS'lu olgularda serum AT III düzeyi (260.2±25.3) kontrol grubuna (%107.1±14.0) göre anlamlı olarak düşük bu-

**Tablo 5.** Ns'li olguların tedavi sonrası değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.

Hemostatik Parametre		Tedavi Sonrası s=20	Kontrol s=20	P
Antitrombin III	%	104.9±27.2	107.1±14.0	>0.05
Protein C	%	92.3±17.2	90.4±11.2	>0.05
Fibrojen	mg/dl	365.6±167.8	295.2±56.3	>0.05
Trombosit	mm <sup>3</sup>	346.5±73.3	340.0±102.9	>0.05

**TABLO 6.** Nefrotik sendromlu olgularda hemostatik parametreler ile proteinüri, serum total protein, albumin, T. kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.

	Proteinüri mg/m <sup>2</sup> /sa	Total Protein gr/dl	Albumin gr/dl	Kolesterol mg/dl	Trigliserid mg/dl
Antitrombin III	0.216	<b>0.442</b>	<b>0.626</b>	-0.401	-0.317
Protein C	-0.176	0.334	0.413	0.063	0.174
Fibrinojen	-0.095	0.195	0.124	0.181	0.071
Trombosit	0.062	0.308	0.156	0.183	0.255
Faktör V	0.193	0.256	0.027	0.001	-0.137
Faktör VIII	-0.136	-0.221	<b>-0.460</b>	0.387	0.116
Faktör X	0.225	0.166	0.174	0.046	0.077
PZ	-0.037	0.067	0.020	-0.317	-0.386
APTZ	-0.222	-0.400	-0.176	-0.056	0.018
	r=+/-0.423	p<0.05			
	r=+/-0.537	p<0.01			

lunmuştur (p<0.001). Bu olgularda idrarda AT III düzeylerini ölçmemekle birlikte, molekül ağırlığının ( $\approx$ 58 kd) albuminle eşdeğerde olması nedeniyle, hastalarımızdaki serum AT III düşüklüğünün idrarla kaybına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yapılan çalışmalarda serum AT III düzeyi ve serum albumin düzeyi arasında iyi bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da serum AT III düzeyi ile total protein ve albumin düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (r=0.442, p<0.01; r=0.626, p<0.01).

Nefrotik Sendrom'lu olgularda düşük AT III düzeylerine rağmen her zaman trombotik epizodların görülmemesi, muhtemelen güçlü bir antikoagülan ve fibrinolitik bir madde olan K vitaminine bağımlı PC'nin bu hastalarda aynı zamanda yükselmesine bağlanmak istenmiştir. Vaziri (3) ve Mannucci (17)

ile Topaloğlu ve arkadaşları (14) araştırmalarında, NS'lu olgularda PC düzeyleriyle, antijenite ve aktivitesinin arttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da NS'lu çocuk hastalarda PC aktivitesi (%122.8±26.0), kontrol grubuna (%90.4±11.2) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0.001).

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, küçük molekül ağırlıklı (62 kd) PC'nin NS'lu olgularda idrarla kaybının olmadığı bilinmektedir. Ayrıca tübüler geri emiliminin artması, AT III'e göre daha az anyonik olması nedeniyle glomerüler bazal membranı (GBM) geçememesi ve karaciğerde sentezinin artmasının PC'nin serum düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (18). Çalışmamızda PC aktivitesindeki artış ile proteinüri derecesi, serum total protein ve albumin düzeyleri arasında ilişki aranmış

olup, bu parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Nefrotik sendrom'da PC'nin kofaktörü olan PS'nin de, aksi yönde veriler bulunmakla birlikte, serum düzeyinin arttığı belirtilmektedir (19). Çalışmamızda serum PS düzeyi açısından, NS'lu olgular ( $113.7 \pm 52.0$ ) ile kontrol grubu ( $81.2 \pm 16.8$ ) kıyaslandığında, hastalarda PS düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Nefrotik Sendrom'lu olgularda trombosit sayısında artışın yanında, trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneklerinde artma saptandığı da bildirilmektedir. Trombosit fonksiyon bozukluklarından, trombosit agregasyonunu inhibe eden bazı protein yapısındaki maddelerin idrarla kaybı sorumlu tutulmaktadır (2). Araştırmamızda, trombosit fonksiyonlarını çalışmamakla birlikte, trombosit sayısı NS'lu olgularda ( $430.8 \pm 110.4 / \text{mm}^3$ ) kontrol grubuna ( $340.0 \pm 102.9$ ) kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). NS'lu olgularda hiperkoagülabilité durumunun oluşmasında muhtemelen trombosit sayısındaki artma da katkıda bulunmaktadır.

Nefrotik Sendrom'lu hastalarda koagülasyon faktörlerinin kan düzeylerinde de değişiklikler saptanmıştır. Küçük molekül ağırlığına sahip faktörlerin (F IX, X, XI, XII) idrarla kayıpları sonucu kan düzeyleri azalmaktadır. Buna karşın büyük molekül ağırlıklı faktörlerin ise (Fibrinojen, FII, V, VIII) GBM'ı kolayca geçemedikleri için kan düzeylerinde artış saptanmaktadır (15,16). Çalışmamızda, NS'lu olgularda fibrinojen ( $589.1 \pm 188.4 \text{mg/dl}$ ) ve Faktör VIII'in ( $119.7 \pm 28.5$ ) arttığı, Faktör X'un ( $89.4 \pm 21.4$ ) azaldığı, buna karşın faktör V düzeyinde ( $113.3 \pm 28.3$ ) ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Tablo 3).

Benzer şekilde pıhtılaşma faktörlerinin kan düzeylerinde meydana gelen değişme-

lere bağlı olarak PZ ve APTZ değerleri de değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda PZ'nin normal, APTZ'nin uzanmış veya normal olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda PZ ve APTZ değerlerinde NS'lu hasta ile kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Ueda (20), kortikosteroid ilaçların hemostatik parametrelere etkilerini göstermek için yaptığı çalışmada, NS'lu olgularda remisyon sağlanınca AT III düzeyinin yükseldiğini, PC ve fibrinojen düzeyleri ile trombosit sayısının azaldığını bildirmektedir. Araştırmamızda atak sırasında düşük bulunan AT III düzeyinin remisyonda yükseldiği, artmış bulunan PC'nin ise normal düzeye düştüğü saptanmıştır. Ayrıca remisyonda fibrinojen ve Faktör V düzeyi ile trombosit sayısı azalırken, Faktör VIII ve X düzeyleriyle PZ ve APTZ değerlerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Tablo 4).

Nefrotik Sendrom'da steroid kullanımıyla remisyon sağlanınca AT III'ün idrarla kaybı azalmakta ve serum düzeyi normal değerlere başlamaktadır. Atak sırasında yüksek saptanan serum PC düzeyi ise bu maddenin karaciğerdeki sentezinin normale dönmesiyle, remisyonda normal sınıra erişmektedir. Nitekim hastalarımızda 8-10 haftalık steroid kullanımı sonucu sağlanan remisyon anındaki hemostatik parametreler, kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo V).

Sonuç olarak, NS'lu olgularda görülebilen hiperkoagülabilité durumundan esas olarak serum AT III düzeyindeki azalma sorumludur. Fibrinojen, Faktör VIII düzeyleri ile trombosit sayısındaki artış TEK oluşumuna katkıda bulunmakta, ancak doğal bir antikoagülan olan PC düzeyindeki artışın ise tromboz oluşumunda koruyucu bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayırıcı NS'lu olgularda profilaktik olarak AT III kullanımı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis. *Am J Med.* 1980 ; 69 : 819-27.
- 2- Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985 ; 28 : 429-39.
- 3- Vaziri ND, Paule P, Toohey J, Hung G, Alikhani S, Darwish R, Pahl MV. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med.* 1984 ; 144 : 1802-3.
- 4- Blavy G, Koffi D. Protein C and renal pathology in Ivory Coast population. *Nowv Rev Fr Hematol.* 1991 ; 33 : 359-61.
- 5- Fasching P, Lechner K, Niessner H et al: High levels of plasma protein C in nephrotic syndrome. *Thromb Haemost.* 1985 ; 53 : 5-7.
- 6- Rowinski M, Rydzewski A, Malyszka JS, Malyzosko J, Mysliwiec M. Evaluation of selected parameters of haemostasis in patients with nephrotic syndrome. *Pri Zegl Lek.* 1994 ; 51(2) : 77-81.
- 7- Lau SO, Thachunch JY, Hasegawa DK, Edson JR. Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *J Pediatr.* 1980 ; 96(3) : 390-2.
- 8- Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog V, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: Differences from adults. *J Pediatr.* 1987 ; 110 : 862-7.
- 9- Ruggeri M, Milon M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with the nephrotic syndrome. *Hematologia.* 1993 ; 78(6) : 47-51.
- 10- Rostaker G, Texier JP, Jeondal B et al. A symptomatic renal vein thrombosis in adult nephrotic syndrome ultrasonography and urinary fibrin/fibrinogen products. *Eur J Med.* 1992 ; 1(1) : 19-22.
- 11- Harris RC, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1994 ; 23 (4) : 477-97.
- 12- Tarry WC, Moser AJ, Mokhouh RG. Peripheral arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Surgery.* 1993 ; 114(3) : 618-23.
- 13- Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Tilburg NH. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med.* 1978 ; 65 : 607-13.
- 14- Topaloğlu R, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Bassoy N, Bassay V. Evaluation of the Hypercoagulable state by measuring protein C and antithrombin III levels in nephrotic syndrome and in familial mediterranean fever related amyloidosis. *Turkish J Pediatr.* 1992 ; 34 : 15-20.
- 15- Pannicucci F, Sogriponti A, Vispi M, Pinari E, Leacchini L, Barsatti G, Giovanetti S. Comprehensive study of hemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron.* 1983 ; 33 : 9-13.
- 16- Kanfer A, Kleinknecht D, Broyer M, Josso F. Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. *Thromb Diath Haemor.* 1970 ; 24 : 562-71.
- 17- Mannucci PM, Valsecchi C, Battaso B, Angello A, Costatil S, Ponticelli C. High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost.* 1986 ; 55 : 31-3.
- 18- Sala N, Oliver A, Estivill X, Moreno R, Feles J, Ruthland M. Plasmatic and urinary protein C levels in nephrotic syndrome. *Thromb Haemost.* 1986 ; 56 : 900.
- 19- Vaziri ND, Alikhani S, Patel B, Nguyen Q, Barton CH, Gonzales EV. Increased levels of protein C activity, Protein C concentration, total and free protein S in nephrotic syndrome. *Nephron.* 1988 ; 49 : 20-3.
- 20- Ueda N: Effect of corticosteroids on same hemostatic parameters in children with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron.* 1990 ; 56 : 374-8.