

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA KALİTSAL
TROMBOFİLİ RİSK FAKTÖRLERİ VE RENAL VEN
TROMBOZU SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Melisa ŞAHİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA KALİTSAL
TROMBOFİLİ RİSK FAKTÖRLERİ VE RENAL VEN
TROMBOZU SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Melisa ŞAHİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Mehmet SOYDAN

ESKİŞEHİR

2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Melisa ŞAHİN'e ait "Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda kalıtsal trombofili risk faktörleri ve renal ven trombozu sıklığının araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: __/__/2012

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet SOYDAN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Garip ŞAHİN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD’da geçirmiş olduğum asistanlık sürecimde, tez çalışmam sırasında bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet SOYDAN’a, katkılarını ve desteğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Sultan GÜVENİR ÖZKURT’a, doppler ultrasonografileri sabırla yapan Sayın Doç. Dr. Nevbahar AKÇAR DEĞİRMENCİ’ye ve istatistiksel değerlendirmeler konusunda yardımcı olan Sayın Biyoistatistik Uzmanı Ahmet MUSMUL’a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şahin, M. Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda kalıtsal trombofili risk faktörleri ve renal ven trombozu sıklığının araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Nefrotik sendromda tromboembolik olaylar sık görülür. Bu durum nefrotik sendroma bağlı edinsel hiperkoagülabilité ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte herediter trombofilinin de eşlik etmesi, özellikle de kombine herediter trombofilinin bulunması trombotik olayların gelişiminde rol oynar. Renal ven trombozu nefrotik sendromda sık karşılaşılan bir tromboembolik hadisedir. Çalışmaya yeni tanı almış 51 idiyopatik nefrotik sendromlu hasta ve yaş, cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu biyokimyasal özellikler, trombofili ile ilişkili koagülasyon testleri ve herediter trombofili ile ilişkili genetik mutasyonlar olan Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubunda subklinik veya klinik renal ven trombozu sıklığını araştırmak için renal ven doppler ultrasonografisi yapılmıştır. 51 hastadan 6'sında (% 11.8) (4'ü semptomatik, 2'si subklinik olmak üzere) tanı anında tromboembolik komplikasyon saptanmıştır, RVT insidansı % 3.9 bulunmuştur. Tromboembolik komplikasyon izlenen hastaların tamamında herediter trombofiliyi destekleyen genetik mutasyonlar saptanmıştır. Semptomatik olan 4 hastanın 3'ünde ve asemptomatik olan 2 hastanın 1'inde birden fazla genetik mutasyon bulunmuştur. Tromboembolik komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında protein C aktivitesi, serbest protein S düzeyi, antitrombin III düzeyi, plazma fibrinojen, serum albümin, lipid profili ve 24 saatlik idrarda protein atılımları bakımından farklılık tespit edilmemiştir. Nefrotik sendromda edinsel faktörlerin yanı sıra kalıtsal trombofili de tromboembolik olayların ortaya çıkışında rol oynar, trombüsün nedeni edinsel faktörlerle açıklanamadığında kalıtsal trombofili risk faktörlerinin araştırılması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik Sendrom, Hiperkoagülabilité, Kalıtsal Trombofili,
Renal Ven Trombozu

ABSTRACT

Şahin, M. Investigation of hereditary thrombophilia risk factors and incidence of renal vein thrombosis in adult patients with nephrotic syndrome. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Diseases Specialty in Medicine Thesis, Eskişehir, 2012. Thromboembolic phenomena are common in nephrotic syndrome. This situation may be associated with the acquired hypercoagulability due to nephrotic syndrome. The coexistence of inherited thrombophilia, especially the presence of combined hereditary thrombophilia, plays an important role in thrombotic events. Renal vein thrombosis is also common in nephrotic syndrome. In this study newly diagnosed 51 patients with idiopathic nephrotic syndrome and 20 healthy individuals as control group were included. Patients and control group were compared in terms of biochemical features, the coagulation tests related with thrombophilia, and the genetic mutations related with hereditary thrombophilia such as Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and methylen tetrahydrofolate reductase gene mutation. To search for clinical or subclinical renal vein thrombosis, doppler ultrasound was performed in both patients and control group. In 6 of 51 patients (% 11.8) (4 symptomatic and 2 subclinical) thromboembolic complications were present at the time of diagnosis of nephrotic syndrome. The incidence of RVT was % 3.9. In all patients with thromboembolic complications, the genetic mutations of hereditary thrombophilia were present. In 3 of 4 patients with symptomatic thromboembolic event and in 1 of 2 patients with asymptomatic thrombosis more than one genetic mutation had found. Among patients with and without thromboembolic phenomena, protein C activity, free protein S, antithrombin III, plasma fibrinogen, serum albumin, lipid profile and 24 hour urine protein were found to be similar. The coexistence of inherited thrombophilia in addition to acquired factors in nephrotic syndrome may facilitate thromboembolic complications, if the cause of thrombosis cannot be explained by the acquired factors, screening for hereditary thrombophilia may be beneficial.

Key Words: Nephrotic Syndrome, Hypercoagulability, Hereditary Thrombophilia, Renal Vein Thrombosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nefrotik Sendrom	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma	3
2.1.2. Fizyopatoloji	5
2.1.3. Teşhis	6
2.2. Nefrotik Sendromda Tromboemboli	6
2.3. Nefrotik Sendromda Hiperkoagülabilite Nedenleri	7
2.3.1. Zimojenler ve Ko-faktörlerdeki Farklılıklar	7
2.3.2. Fibrinojen ve Fibrinojenin Fibrine Dönüşümündeki Farklılıklar	8
2.3.3. Fibrinolitik Sistemdeki Farklılıklar	8
2.3.4. Koagülasyon İnhibitörlerindeki Farklılıklar	9
2.3.5. Platelet Fonksiyonlarındaki Farklılıklar	11
2.3.6. Glomerüler Hemostatik Sistemdeki Değişiklikler	12
2.3.7. Hiperviskozite	12
2.3.8. Diğer Nedenler	12
2.4. Kalıtsal Trombofili Nedenleri	13
2.4.1. Aktive Protein C Rezistansı ve Faktör V Leiden Mutasyonu	13
2.4.2. Protrombin Gen Mutasyonu	14
2.4.3. Antitrombin III Eksikliği	15

	Sayfa
2.4.4. Protein C Eksikliği	16
2.4.5. Protein S Eksikliği	17
2.4.6. MTHFR Gen Mutasyonu ve Hiperhomosisteinemi	17
2.4.7. Diğer Kalıtsal Trombofili Nedenleri	18
2.5. Renal Ven Trombozu (RVT)	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
4.1. Genetik Değerlendirme	34
4.2. Doppler USG ile RVT Değerlendirmesi	37
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Amyloid Associated
ADH	Antidiüretik Hormon
ADP	Adenozin Difosfat
AL	Amyloid Light Chain
ANA	Antinükleer Antikor
ANCA	Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
Anti GBM	Anti Glomerüler Bazal Membran Antikoru
APC	Aktive Protein C
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
Arg	Arginin
AT III	Antitrombin III
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Blood Urea Nitrogen
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalovirus
Cr	Kreatinin
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DVT	Derin Ven Trombozu
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
F	Faktör
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
FVL	Faktör V Leiden
GFR	Glomerular Filtration Rate
Gln	Glutamin
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktat Dehidrogenaz

LDL	Low Density Lipoprotein
MDH	Minimal Değişiklik Hastalığı
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MGN	Membranöz Glomerülonefrit
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NSAID	Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs
NS	Nefrotik Sendrom
PAI-1	Plasminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RVT	Renal Ven Trombozu
SVT	Sinovenöz Tromboz
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TE	Tromboembolik
TG	Trigliserid
TXA2	Trombaksan A2
USG	Ultrasonografi

TABLolar

	Sayfa
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve rutin laboratuvar değerleri	24
4.2. Hasta ve kontrol grubunun trombofili ile ilişkili koagülasyon testleri	26
4.3. Trombofili ile ilişkili genetik testler; yüksek/normal homosistein ayırımına göre hastaların karşılaştırılması	28
4.4. Hasta grubunun biyopsi tanıları	29
4.5. TE ve non-TE grubun karşılaştırması	32
4.6. Nefrotik sendrom histolojik alt tipleri açısından TE grup ile non-TE grubun karşılaştırılması	33
4.7. TE komplikasyonlu hastaların özellikleri ve trombüs lokalizasyonları	36

1.GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile seyreden bir klinik durumdur. İdiyopatik olarak görülebildiği gibi pek çok sekonder nedene bağlı olarak da ortaya çıkabilir (1). İdiyopatik nefrotik sendromun klinik alt tipleri membranöz glomerülo nefrit (MGN), minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN)'dir (2).

Nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik komplikasyonlar sık karşılaşılan bir sorundur. Özellikle membranöz glomerülo nefritte daha sık olmak üzere venöz ve daha seyrek olarak da arteriyel trombozlar görülebilir. Nefrotik sendromda tromboembolik olay insidansı çocuklarda % 1.8- 5 (3), erişkinlerde % 8.5- 44 arasında bildirilmiştir (4). Nefrotik sendromda başlıca venöz trombotik komplikasyonları derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli ve renal ven trombozu oluştururken (5,6); arteriyel trombotik komplikasyonlar aort, mezenterik, aksiller, femoral, oftalmik, karotid, serebral, renal, pulmoner ve koroner arterlerin trombozu olarak sayılabilir (7).

Nefrotik sendromlu hastalardaki edinsel hiperkoagülabl durumun oluşmasında rol oynayanlar arasında başlıca koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemdeki değişiklikler, üriner kayba bağlı antitrombin III (AT III) ve plazminojen seviyelerinin azalması, plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu, platelet fonksiyonlarındaki değişiklikler, venöz staz, hemokonsantrasyon, artmış kan viskozitesi ve tedavide uygulanan bazı ilaçlar sayılabilir (6-8).

Nefrotik sendromda ortaya çıkan kazanılmış hiperkoagülabilitate aynı zamanda altta yatan kalıtsal trombofili ile birlikte olabilir ve trombotik bir olayla sonuçlanabilir (9). Nefrotik sendromlu çocuklarda bildirilen tromboembolik olay insidansı erişkinlerdekinden daha azdır (3,4). Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda trombotik olayların genetik yönü geniş ölçekli çalışmalarla araştırılmamış olup genellikle olgu sunumları şeklinde bildirilmektedir.

Renal ven trombozu (RVT) ilk kez 1840'ta tanımlanmış, nefrotik sendrom ile ilişkisi ise ilk kez 1939'da anlaşılmıştır (10). Önceleri RVT'nin nefrotik sendroma yol açan bir bozukluk olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucunda RVT'nin nefrotik sendromun bir sonucu olduğu ortaya çıkarılmıştır (5). Nefrotik sendromlu

hastalarda RVT prevalansı % 5 ila 62 arasında bildirilmiştir (4,6). Yapılan çalışmalar RVT prevalansının % 37'lik bir oranla en sık membranöz glomerülo nefritte olduğunu göstermiştir, ancak diğer primer glomerüler hastalıklarda da anlamlı risk artışı bulunmaktadır (4,5).

Nefrotik sendromda edinsel bir koagülasyon yatkınlığı vardır, bununla birlikte altta yatan herediter trombofili ile beraberlik durumu, özellikle de kombine herediter trombofilinin bulunması trombotik olaylarla sonuçlanabilir. Biz çalışmamızda erişkin nefrotik sendromlu hastalarda genetik kökenli trombofilinin tromboembolik olay gelişimindeki katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla tromboembolik komplikasyon geçiren ve geçirmeyen nefrotik sendromlu hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirerek herediter trombofilinin en sık nedenleri olarak bilinen Faktör V Leiden (FV Leiden) mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu açısından inceledik. Ayrıca doppler ultrasonografi (USG) ile renal ven ve vena cava inferior görüntülemesi yaparak nefrotik sendromda sık trombüs görüldüğü bilinen bu lokalizasyonda hastalarımızın subklinik trombüs sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Nefrotik Sendrom

2.1.1.Tanım ve Sınıflandırma

Nefrotik sendrom 3-3.5 gram/gün/1.73 m²' nin üzerinde proteinüri, hipoalbüminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterize bir klinik durumdur. Ancak nefrotik düzeyde proteinüri bulunması da tek başına nefrotik sendromun tanımı için yeterlidir (1).

Nedenlerine göre primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır (1,2):

Primer (İdiyopatik) Nefrotik Sendrom:

1. Minimal değişiklik hastalığı (MDH)
2. Membranöz glomerülonefrit (MGN)
3. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)
4. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
5. Diğer proliferatif ve sklerozan glomerülonefritler

Sekonder Nefrotik Sendrom:

1. Sistemik hastalıklar
 - Diabetes mellitus
 - Sistemik lupus eritematozus ve diğer kollajen doku hastalıkları
 - Amiloidoz (amiloid AL (hafif zincir) veya AA (amiloid ilişkili) tipi)
 - Vaskülitik-immünolojik hastalıklar (mixt kriyoglobülinemi, Wegener granülomatozu, rapidly progressive glomerülonefrit, poliarteritis, Henoch-Schönlein purpurası, sarkoidoz, Goodpasture sendromu)
2. Enfeksiyonlar
 - Bakteriyel (poststreptokokkal, konjenital ve sekonder sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, şant nefriti)
 - Viral (HBV, HCV, HIV enfeksiyonları, enfeksiyöz mononükleoz, CMV enfeksiyonu)
 - Parazitik (malarya, toksoplazmozis, şistozomiyazis, filariyazis)

3. İlaça bağlı

- Altın, civa ve ağır metaller
- Penisilamin
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)
- Lityum
- Kaptopril
- Probenesid
- Rifampin
- Eroin

4. Allerjenler

- Venomlar (yılan, böcek sokması)
- Polenler
- Yabancı protein içerikli aşı ve serumlar

5. Maligniteler

- Hodgkin lenfoma ve lösemi-lenfomalar (minimal değişiklik hastalığı ile beraber)
- Solid tümörler (membranöz nefropati ile beraber)

6. Hereditör ve metabolik hastalıklar

- Alport Sendromu
- Fabry hastalığı
- Orak hücre hastalığı
- Konjenital (Fin tipi) nefrotik sendrom
- Familyal nefrotik sendrom
- Tırnak-patella sendromu

7. Diğer

- Gebelikle ilişkili (preeklampsiyi kapsayan)
- Transplant rejeksiyonu
- Serum hastalığı
- Akselere hipertansif nefroskleroz
- Unilateral renal arter stenozu

- Masif obezite-uyku apne sendromu
- Reflü nefropati
- Renal ven trombozu

Sekonder nedensel etkenlerden herhangi biri saptanmazsa primer (idiyopatik) nefrotik sendrom tanısı konur.

2.1.2.Fizyopatoloji

Normal bir yetişkinde 24 saatte idrarla atılan protein miktarı 50-150 mg'ı geçmez. 150 mg/gün'ün üzerindeki proteinüri birçok mekanizmaya bağlı gelişebilir. Glomerüler proteinüri hasara uğramış olan glomerül filtrasyon bariyeri boyunca plazma proteinlerinin sızması sonucu gelişir ; tübüler proteinüri normalde filtre olan daha sonra tübüler epitel tarafından reabsorbe edilen düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinlerinin tübüler reabsorbsiyonundaki yetersizlik sonucu gelişir ; taşma proteinürisi dolaşımda aşırı miktarda bulunan proteinlerin, genellikle immünglobülin hafif zincirinin, filtrasyonu sonucu gelişir. Tübüler proteinüri hemen hemen hiçbir zaman 24 saatte 2 gramı geçmez (11).

Nefrotik sendromda glomerüler bazal membran ve podositlerdeki hasara bağlı negatif elektriksel yük bariyeri ve por bariyeri bozulur, büyük moleküllü maddeler glomerüler bazal membrandan kolayca geçer hale gelir (2,11).

Glomerüler geçirgenliğin artması ile proteinlerin yanı sıra bazı vitamin, mineral ve hormonlarda da kayıp söz konusu olur. Bunların başlıcaları D vitamini, tiroid hormonu ve tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), immünglobülinler, transferrin, antitrombin III'tür (2).

Nefrotik sendromda ödemin patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Kapiller doku düzeyinde sıvı dengesini sağlayan önemli mekanizmalardan biri onkotik basınçtır. Bunu sağlayan ise intravasküler albümin konsantrasyonudur. Nefrotik sendromda hipoalbüminemi ve onkotik basınç düşüklüğü olduğundan damar içi sıvı azalır, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi aktive olur, antidiüretik hormon (ADH) salgılanır ve atriyal natriüretik peptid (ANP) salgılanması baskılanır, bu nöral ve humoral yanıtlar ile böbrekte su ve tuz tutulumu kolaylaşır, damar dışına sıvı kaçıışı daha fazla tetiklenir (2,11,12).

Karaciğer onkotik basınç düşüklüğüne feedback mekanizma ile duyarlı olan bir organdır. Karaciğerde protein ve lipid-apolipoprotein sentezi artar, ancak artmış protein sentezi, kaybı karşılayacak düzeyde değildir. Apolipoprotein sentezindeki artış hiperlipideminin en önemli nedenidir (2,12).

2.1.3.Teşhis

Nefrotik bir hastanın başlangıç değerlendirmesinde primer (idiyopatik) ve sekonder nefrotik sendrom ayrımını yapmak üzere tarama testleri yapılmalıdır. Açlık kan şekeri ve glikozile hemoglobin ölçümü diyabeti dışlamak için, antinükleer antikor (ANA) kollajen vasküler hastalıkları dışlamak için, serum kompleman düzeyleri immün kompleks aracılıklı hastalıkları dışlamak için bakılmalı ; seçilmiş hastalarda kriyoglobülinler, hepatit B ve C serolojisi, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti-GBM (anti glomerüler bazal membran) antikorları çalışılmalıdır. Sekonder nedenler dışlandıktan sonra tedaviyi düzenlemek için böbrek biyopsisi yapıp primer nefrotik sendromun tipi belirlenmelidir (1).

2.2.Nefrotik Sendromda Tromboemboli

Tromboembolik komplikasyonlar nefrotik sendromda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olup ilk olarak 1948'de Addis tarafından bildirilmiştir (13).

Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboembolik olay insidansı % 1.8- 5 olarak bildirilirken (3), erişkinlerde yapılan çalışmalarda insidans % 8.5- 44 arasında bildirilmiştir (4).

Nefrotik sendromda görülen başlıca venöz trombotik komplikasyonlar arasında derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli ve renal ven trombozu, daha az sıklıkta da serebral venöz trombozlar sayılabilir (5,6). Ön planda fibrin ve eritrositlerden oluşan venöz trombüslerin aksine arteriyel trombüsler predominant olarak plateletlerden oluşur ve nefrotik sendromda venöz trombüsten daha seyrek, ancak yine de genel popülasyona göre daha sık görülür (6,7,14). Nefrotik hastalarda arteriyel trombozlar aorta, mezenterik, aksiller, femoral, oftalmik, karotid, serebral, renal, pulmoner ve koroner arterlerde bildirilmiştir (7).

2.3.Nefrotik Sendromda Hiperkoagülabilité Nedenleri

Nefrotik sendromda tromboemboliye neden olan hiperkoagülabl bir durumun oluştuğuna dair pek çok veriler mevcutsa da hiperkoagülabilitenin kesin mekanizması net olarak anlaşılamamıştır (5). Hiperkoagülabl durumun oluşmasında koagülyasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemdeki değişiklikler, üriner kayba bağlı antitrombin III ve plazminojen seviyelerinin azalması, plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu, trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikler, venöz staz, hemokonsantrasyon, artmış kan viskozitesi ve tedavide uygulanan bazı ilaçlar rol oynar (6,7,8).

2.3.1.Zimojenler ve Ko-faktörlerdeki Farklılıklar

Plazma prokoagülan aktivitesi ile ilişkili çalışmalar faktör IX, XI ve XII düzeylerinde azalmayı gösterir. Bu proteinlerin düşük seviyeleri yetersiz protein sentezinden çok, küçük moleküler boyutları nedeniyle idrar ile kayıplarına bağlanabilir. Bu durum özellikle de birçok proteolitik yolda rol alan FXII için geçerlidir. FXII'nin devamlı aktivasyonu sadece artmış koagülyasyon yollarının başlamasına değil, aynı zamanda fibrinolitik sistem ve kinin-kallikrein sistemlerinin de tetiklenmesine neden olur. FIX prokoagülan aktivitesi daha değişken olup farklı çalışmalarda normal aralıkta, azalmış veya artmış bulunmuştur. Faktör II, VII, X ve XIII düzeylerinde artış da ayrıca tanımlanmıştır. Genel olarak tüm zimojen anormallikleri nefrotik sendromun klinik remisyonu ile normale dönme eğilimindedir (4,15,16).

Ko-faktörlerin (FV ve FVIII) düzeyleri nefrotik sendromda artmış olarak gözlenir (15-17). Kanfer ve arkadaşları 57 nefrotik hastanın 22'sinde % 200'ü aşan FVIII aktivitesini ortaya koymuştur (16). Birkaç çalışma FV ve FVIII'in artışı ile serum albüminindeki düşüş arasında bir korelasyon ortaya koymuştur (16,17). Bu değişiklikler karaciğerde bu proteinlerin artmış sentezi ile açıklanır, karaciğer hücrelerinin mitokondrileri bu proteinlerin çoğunun üretiminde son noktadır. Plazma onkotik basıncında bir azalma ve/veya serum albümin konsantrasyonunda düşme bu hücreler tarafından algılanabilir, farklı proteinlerin üretimine yönelerek bu düşüşe cevap verebilirler. FV ve FVIII'in nefrotik hastaların idrarında bulunmaması bu proteinlerin moleköl büyüklükleri ile ilişkili olabilir. Faktör VIII seviyeleri tipik

olarak normal kişilere kıyasla 2-3 kat artmıştır (4,16). Artmış FVIII'in genel popülasyonda venöz tromboembolizm için bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte aynı zamanda bir akut faz reaktanı olması nedeniyle düzeyindeki artış trombüsün nedeni olmaktan çok sonucu da olabilir (5,18).

2.3.2.Fibrinojen ve Fibrinojenin Fibrine Dönüşümündeki Farklılıklar

Nefrotik sendromlu hastalarda plazma fibrinojen düzeyinin yüksekliği belirgin bir anormalliktir (15-17,19). Takeda ve Chen, I-131 bağlı fibrinojen kullanarak fibrinojen katabolizmasının normal olduğunu ve artmış plazma fibrinojen seviyesinin üriner protein kaybı ile orantılı artmış sentezden kaynaklandığını gözlemlemiştir (20). Birkaç klinik çalışma serum fibrinojen ve albümin konsantrasyonları arasında ters orantı olduğunu ortaya koymuştur (21). Kanfer ve arkadaşlarının çalışmasında 40 nefrotik hastanın 35'inde hiperfibrinojenemi olup, ortalama plazma fibrinojen düzeyi 630 mg/dl bulunmuştur (16). Ek olarak fibrinojen ve kolesterol düzeyleri arasında belirgin direkt ilişki mevcut olup ikisi de serum albümin düzeyleri ile ters ilişkili bulunmuştur (16,17). Hiperfibrinojenemi fibrin oluşumu için daha fazla substrat sağlayarak, platelet hiperaggregabilitesini, kan viskozitesini ve eritrosit hiperaggregabilitesini arttırarak prokoagülan duruma katkıda bulunur (22,23). Nefrotik hastalarda fibrinojen düzeyi 1 g/dl kadar yüksek olabilir ve plazma viskozitesinde belirgin değişiklik ile kendini belli eder (19). Artmış plazma fibrinojen konsantrasyonu artmış hepatik sentezi yansıtır, intravasküler dağılım genişliği azalmış olabilir, nefrotik hastada fibrinojen degradasyonu normaldir. Fibrinojen molekülünde uzamış reptilaz ve trombin zamanı ile gösterilen bir anormallik membranöz nefropatide gözlenmiştir (24). Disfibrinojeneminin önemi net değildir ancak hiperkoagülabl durumda hiperfibrinojenemi önemli rol oynar (4).

2.3.3.Fibrinolitik Sistemdeki Farklılıklar

Fibrinolitik sistemin temel fonksiyonu bir beta globülin olan plazminojeni plazminojen aktivatörleri (koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile salınan doku plazminojen aktivatörü t-PA) sayesinde aktif serum proteazı olan plazmine çevirmektir. Pek çok klinik araştırma defektif fibrinoliz ile tromboz arasında ilişki varlığını ortaya koymuştur. Oral kontraseptif kullanımı, hamilelik, post-op durum,

maligniteler, obezite ve nefrotik sendrom bu ilişkili durumlardandır (25-30). Nefrotik hastalarda fibrinolitik sistem anormallikleri ile ilgili bildirilmiş veriler çelişkilidir. Genel olarak plazma plazminojen konsantrasyonu azalmıştır. Bu durum düşük serum albümin düzeyi ve proteinürinin derecesi ile ilişkilidir (17,30). Ek olarak bu hastalarda antiplazmin aktivitenin (alfa-1 antitripsin) azaldığı da bildirilmiştir (17). Plazminin proteolitik aktivitesini sınırlayan inhibitörlerden biri alfa-2 antiplazmindir (31). Nefrotik sendromda alfa-2 antiplazmin seviyeleri artmıştır (32). Alfa-2 antiplazmin doz bağımlı bir şekilde plazminojen fibrinlerinin bağlanmasına dahil olur ve oluşmakta olan fibrin çözücü faktörlere hızlı şekilde çapraz bağlanır (33,34). Böylece alfa-2 antiplazminin artmış düzeyinde meydana gelecek herhangi bir trombüs sadece plazmine çevrilmek üzere daha az plazminojen içermekle kalmayacak, aynı zamanda lizise de daha dayanıklı olacaktır (34). Plazminojenin t-PA ile aktive edilmesi fibrine gereksinim gösterir. Albümin de plazminojenin fibrine bağlanmasında ve t-PA ile ilişkilerinde bir ko-faktördür, hipoalbümineminin kendisi de azalmış fibrinolizin nedenlerinden biridir (22). PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) fibrinolizi inhibe eder. Hamano ve arkadaşları membranöz glomerülopatili hastalarda kontrol grubuna kıyasla PAI-1'de 6 kat artış saptayarak baskılanmış glomerüller fibrinolitik aktiviteyi göstermişlerdir (35). Fibrinolitik aktivitedeki azalmanın hipertrigliseridemi ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (36).

2.3.4. Koagülasyon İnhibitörlerindeki Farklılıklar

Aktive pıhtılaşma faktörleri doğal koagülasyon inhibitörleri ile inhibe edilir. Bir alfa-2 globülin olan AT III trombinin ana inhibitörüdür ve bu koagülasyon inhibitörlerinin en önemlisidir. Esas hedefi trombin olmakla birlikte diğer birçok pıhtılaşma faktörünü de (Faktör IX, X, XI, XII) inhibe eder (37,38). Kalıtsal AT III eksikliği olan ailelerde bireylerin 2/3'ünün serum AT III seviyeleri normalin % 5'i civarlarında olup tromboz gelişmektedir. Tromboembolik komplikasyonların artışı genellikle AT III seviyeleri normalin % 75'inin altında olduğunda gözlemlenmektedir (39). Kauffman ve arkadaşları proteinürisi olan 48 hastada AT III seviyeleri ve tromboembolik fenomenler üzerine yaptıkları çalışmada 48 hastanın 9'unda tromboz, bunların 4'ünü de RVT olarak bildirmiştir. Bu 9 hastanın 8'inde

serum AT III düzeyleri % 70'in altında olup AT III konsantrasyonu ile üriner protein ekskresyonu arasında kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir. 10 gram/24 saat'in altında proteinürisi olan 32 hastanın 6'sında AT III düzeyleri % 85'in altında; 10 gram/24 saat'in üzerinde protein ekskresyonu olan 16 hastanın 13'ünde ise düşük AT III seviyeleri saptanmıştır (40). Nefrotik sendromlu hastalarda AT III eksikliği % 40-80 oranında bildirilmiştir (40-42). Moleküler ağırlığının göreceli olarak düşük olmasından ötürü proteinürlü hastalarda AT III'ün üriner ekskresyonu beklenen bir bulgudur. Benzer molekül ağırlıkları nedeniyle AT III ve albüminin renal klirensleri karşılaştırılmış, iki proteinin konsantrasyonları arasında belirgin yakın ilişki saptanmıştır ($P<0.001$) (40). AT III seviyeleri proteinüri ile ters, serum albümin düzeyi ile doğru orantılıdır (5). AT III eksikliği genel olarak serum albümin seviyelerinin 2 g/dl'nin altında olması ile ilişkili olarak gösterilmiştir (19,40). İlave olarak AT III'ün renal klirensi ile eksikliğin derecesi arasında da sıkı bir ilişki vardır. Nefrotik hastalarda trombozun artmış üriner kayba bağlı meydana gelen AT III eksikliği ve düşük serum AT III seviyelerinin prokoagülan faktörleri inaktive etmede yetersiz kalması ile ilişkili olabileceği kabul edilmiştir (21,40). Tüm bu anormallikler nefrotik sendromun klinik remisyonu ile birlikte normale dönmeye eğilimlidir (43).

Protein C vitamin K bağımlı bir antikoagülandır ve FV ile FVIII'i inaktive eder. Protein S aktive protein C'nin ko-faktörüdür. Protein C'nin antijenik ve fonksiyonel aktivitesi nefrotik hastalarda çeşitli çalışmalarda normal (44) veya artmış (45,46) olarak gösterilmiştir. Bunun yanısıra protein S de yapılan çalışmalarda artmış (47), normal (48) veya azalmış (49,50) olarak bulunmuştur. Proteinüri ile birlikte koagülasyon inhibitörlerinin kaybının hiperkoagülabilitede rolü olduğunu ileri sürenler olduğu gibi, bu koagülasyon inhibitörlerinin normal veya yüksek düzeyde olduğunu iddia eden yazılarda, söz konusu antikagülan proteinlerin idrar ile kaybının arttığı buna karşılık karaciğerde sentezlerinin de arttığı öne sürülmektedir. Bazı yazılarda ise, söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin normal veya yüksek konsantrasyonda olabileceği, fakat aktivitelerinin düşük olduğu belirtilmektedir (51). Tüm bu kafa karıştırıcı verilere karşılık azalmış antitrombin III seviyelerinin en azından hastaların bir kısmında tromboembolik komplikasyon oluşumunda önemli

olduğu, protein C ve protein S'nin ise onun kadar önemli görünmediği söylenebilir (5).

2.3.5. Platelet Fonksiyonlarındaki Farklılıklar

Trombositoz, artmış platelet adhezivitesi ve agregasyonu , plateletlerden salınan bir madde olan B-tromboglobülinde artış nefrotik sendromlu hastalarda gözlenmiş olup hiperkoagülabl durumun oluşmasına ve dolayısıyla tromboembolik komplikasyonların ortaya çıkışına katkıda bulunuyor olabilir (43,52,53).

Trombositoz nefrotik sendromlu hastalarda genellikle vardır (15,16). Bunun yanı sıra normal trombosit seviyeleri de bildirilmiştir (54). 14 nefrotik sendromlu çocuk hastanın 11'inde ADP (adenozin difosfat) ve kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonunda artış gözlemlenmiştir ve hiperagregabilite üriner protein ilave edilirse tersine çevrilebilir, çünkü bazı faktörlerin üriner kaybı platelet agregasyonunu inhibe etmektedir (55). Yetişkin nefrotik sendromlu hastalarda ise ADP ve kollajenle artmış trombosit agregasyonu gözlenirken, epinefrinle agregasyonda artış yoktur (19).

Sirolli ve arkadaşlarının çalışmasında 18 nefrotik sendromlu hastanın platelet fonksiyonları çeşitli yöntemlerle değerlendirilmiş, % 72 hastada platelet hiperagregabilitesi izlenmiş, plazma P-selektin seviyeleri ve dolaşan CD62P-pozitif trombositlerin miktarı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (56). Pediatrik hastalarda yapılan başka bir çalışmada da CD62P ekspresyonu nefrotik sendromun erken relaps döneminde izlenmiş, fakat remisyon döneminde saptanmamıştır (57).

Platelet hiperagregabilitesi hipoalbumineminin derecesi, plazma kolesterol seviyeleri ve hiperfibrinojenemi ile ilişkilidir (58). Hipoalbuminemiyle ilişkili olarak albumine bağlı araşidonik asit azalır, serbest araşidonik asit artar, bu da plateletlerde hiperagregabiliteye yol açan TXA2'nin yapımını uyarır (43,59-61). Artmış LDL kolesterol seviyelerinin nefrotik sendromlu hastalarda platelet agregasyonundaki artışa katkıda bulunduğu, lipid düşürücü tedavi sonrasında spontan platelet agregabilitesinin azaldığının görüldüğü öne sürülmüştür (62) ; böyle bir etki genel popülasyonda kesin olarak gösterilememiştir (63).

2.3.6.Glomerüler Hemostatik Sistemdeki Değişiklikler

Nefrotik sendromda hasta böbrekte pıhtılaşma aktivasyonu ve trombin formasyonunun oluştuğunu destekleyen bazı kanıtlar vardır (5,17). Öncelikle nefrotik sendromda venöz tromboz seçici olarak renal venlerde ortaya çıkar; ikinci olarak renal ven kanındaki artmış fibrinojen düzeyleri intraglomerüler fibrin depozisyonu ile ilişkilidir ve glomerüler hasarın oluşmasına katkıda bulunur (22). Üçüncü olarak da hastalık durumunda glomerüller veya glomerülleri infiltre eden hücrelerde in situ koagülasyonu tetikleyen hemostaz elemanları bulunur (64). Son olarak da glomerüllerde artan PAI ekspresyonu fibrin depozisyonuna katkıda bulunarak RVT gelişimine eğilimi arttırabilir (5). Bir başka çalışma glomerüllerde PAI-1 ekspresyonunda t-PA'ya kıyasla oransız artışın azalmış fibrinolizle ilişkili olduğunu göstermiştir (65). Mevcut bilgiler nefrotik sendromda gözlenen artmış tromboembolik komplikasyonların izah edilmesinde primer anormalliğin intraglomerüler koagülasyon olduğunu ortaya koymada yetersizdir, ancak glomerüler hemostatik sistemin de tromboembolik olaylarda katkısının olduğu söylenebilir (5).

2.3.7.Hiperviskozite

Kan viskozitesinin artışına sebep olan faktörler arasında artmış hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlı var olan hemokonsantrasyonun diüretik kullanımı ile agreve edilmesi ve yüksek plazma fibrinojen düzeyleri sayılabilir (66,67). Özellikle fibrinojen seviyeleri 1 g/dl'nin üzerine çıktığında, nefrotik sendromda olabildiği gibi, artmış eritrosit aggregasyonuna neden olur ve plazma viskozitesini belirgin şekilde arttırır (19,66).

2.3.8.Diğer Nedenler

Diüretikler intravasküler volüm depleksiyonuna neden olarak trombotik olaylara zemin hazırlar (21). Renal ven trombüsüne yatkınlık glomerül boyunca sıvı kaybının olması ile ilişkili olabilir (5). Steroid uygulaması bazı pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonlarını arttırarak ve koagülasyon süreçlerini modifiye ederek hiperkoagülabl duruma katkıda bulunur (32). Steroidler FVIII konsantrasyonunu da arttırır (68) ve protrombin zamanı ile aktive parsiyel tromboplastin zamanını kısaltırlar (69). Steroid tedavisi alan hastalarda

tromboembolik komplikasyonlara dair yayınlar bulunduğu gibi (4,7,70) ; steroid tedavisi almayan hastalarda da tromboembolik komplikasyonlar bildiren yayınlar mevcuttur (10,71-72).

Tedavide kullanılan ilaçlar dışında nefrotik sendromun bir klinik bulgusu olan alt ekstremitte ödemine bağlı venöz stazın da özellikle alt ekstremitte derin ven trombozu oluşumuna katkısı vardır (73). Ayrıca nefrotik sendroma spesifik olmayan immobilite ve kateterizasyonlara bağlı venöz hasar da tromboembolik komplikasyonlara katkıda bulunur (5).

2.4.Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Nefrotik sendromda ortaya çıkan kazanılmış hiperkoagülabilitate aynı zamanda altta yatan kalıtsal trombofili ile birlikte olabilir ve trombotik bir olayla sonuçlanabilir (9). Venöz tromboza herediter eğilim puberteden önce nadiren spontan trombotik episoda neden olur (74). Nefrotik sendromlu çocuklarda bildirilen trombotik olay insidansı erişkinlerdekinden daha azdır (3,4). Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda trombotik olayların genetik yönü çok araştırılmamıştır ve genellikle olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.

2.4.1.Aktive protein C rezistansı ve faktör V Leiden mutasyonu

Faktör V plazmada inaktif bir ko-faktör olarak bulunur. Trombin tarafından aktivasyonu ile FVa ortaya çıkar ve protrombinin trombine dönüşümünde ko-faktör olarak rol oynar. FVa ağır zincirinde enzimatik olarak meydana gelen proteolitik ayrılma ile inaktif hale gelir. Aktive protein C (APC) tarafından üç farklı bölgeden (Arg 506, Arg 306, Arg 679) ayrılır ve inaktifleştirilir (75). APC rezistansı fenotipini ortaya çıkaran temel moleküler mekanizmanın faktör V'i kodlayan gende bir mutasyon olduğu Bertina ve arkadaşları tarafından 1994'te gösterilmiştir. Faktör V geninin 1691. nükleotidinde guaninden adenine baz değişimi sonucu 506. pozisyonda bulunan arjinin (Arg-R) yerine glutamin (Gln-Q) gelerek FV Leiden (FV Q506) ortaya çıkar (76). FV Leiden aktive protein C tarafından gerçekleştirilen 506. pozisyondan ayrılma işlemine dirençlidir, bu da inaktivasyonunun yavaş olmasına neden olur (77).

FV Leiden mutasyonunun Avrupa ve Amerika'daki prevalansı farklı çalışmalarda % 2-8 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir (78,79). Kalıtsal trombofilili olguların yaklaşık % 40-50'sinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (77). Ülkemizde görülme sıklığı % 7.1 olarak bildirilmiştir (80). Afrika ve Asya'da ise nadirdir (77).

FV Leiden'in neden olduğu major klinik olay derin ven trombozu ve pulmoner embolizmdir. Aynı zamanda serebral, mezenterik ve portal venlerin trombüsü için de bir risk faktörüdür (81-83). FV Leiden mutasyonunun rekürren abortuslarda da rol oynayabildiğini gösteren çalışmalar vardır (84-87). Heterozigotlarda yaklaşık 5-10 kat artmış tromboz riski olduğu düşünülürken, homozigotlarda 50-100 kat artmış risk mevcuttur (88). Protein C veya S eksikliği gibi diğer trombofilik durumlarla beraberlik veya oral kontraseptif kullanımı durumunda tromboz riski artar (80). Antitrombin, protein C ve protein S eksikliklerinde tromboz genellikle erken yaşlarda varken FV Leiden'e bağlı tromboz riski yaşla birlikte artar (80).

FV Leiden mutasyonu aktive protein C direnci olgularının % 90-95 gibi önemli bir kısmını karşılamakla birlikte tamamını karşılamamaktadır (77). Aktive protein C rezistansının kazanılmış nedenleri arasında artmış FVIII düzeyleri, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve antifosfolipid antikor sendromu yer alır (77,89).

2.4.2. Protrombin Gen Mutasyonu

Protrombin (faktör II) koagülasyon kaskadının son ürünü olan trombinin prekürsörüdür. Protrombin vitamin K bağımlı olarak karaciğerde sentezlenen bir proteindir, yarı ömrü yaklaşık 3-5 gündür (90). 1996'da protrombin geninin translasyona uğramayan 3'- ucunda 20210 pozisyonunda guaninden adenine baz değişiminin tromboz için bir risk faktörü olduğu ve heterozigot taşıyıcıların normale göre % 30 daha fazla plazma protrombin seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (91).

Protrombin G20210A mutasyonunun ortalama prevalansı % 0.7- 4 olarak bildirilmiştir (92). FV Leiden mutasyonu gibi protrombin gen mutasyonu da Afrika ve Asya'da nadir görülür (92).

Protrombin gen mutasyonu başta derin ven trombozu olmak üzere hem venöz hem de arteriyel trombozlara eşlik edebilir, oral kontraseptif alan kadınlarda özellikle serebral ven trombozuna eşlik ettiği bildirilmiştir (80,90,93-95). Heterozigotlarda tromboz riski 3 kat artarken homozigotlarda risk 30 kat daha fazladır (96,97). FV Leiden ve protrombin G20210A mutasyonunun birlikteliği durumunda venöz tromboembolizm riski daha yüksektir (90). Sekiz vaka kontrollü çalışmanın toplu analizinde venöz tromboemboli riski için bulunan odds oranları FV Leiden mutasyonunu heterozigot taşıyan bireylerde 4.9, protrombin gen mutasyonu için heterozigot olanlarda 3.8 ve her iki mutasyonu da taşıyanlarda ise 20.0 olarak bulunmuştur (98).

2.4.3. Antitrombin III Eksikliği

Antitrombin III , yeni adı ile antitrombin veya heparin ko-faktör I olarak da bilinir, trombin ve diğer koagülasyon faktörlerinin vitamin K bağımlı olmayan, glikoprotein yapılı major inhibitörüdür (99). Kalıtsal antitrombin III eksikliği herediter trombofilinin ilk tanımlanan sebebidir (100). Antitrombin III eksikliği genellikle otozomal dominant olarak kalıtılır, ancak klinik penetransı değişkendir, her iki cinsiyette de eşit oranda etkilenme görülür. 127 kadar farklı AT III mutasyonu tanımlanmış olup homozigot durum hayatla bağdaşmamaktadır (101).

AT III eksikliğinin toplumda prevalansı % 0.2-0.4 olup hastalarda relatif tromboz riski 5-100 kat artmıştır (97). En sık trombüs gelişen lokalizasyonlar alt ekstremitelerde derin venleri, iliyofemoral venler ve mezenterik venlerdir (101,102). Vena cava, renal ven, retinal, serebral ve hepatik venlerde de (Budd- Chiari Sendromu) trombüs bildirilmiştir (101). Trombotik episodlar puberte öncesi seyrek olup ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artar ve 15-35 yaşlar arasında pik yapar (102).

AT III eksikliği tanısında AT III antijen ölçümü ve AT III'ün fonksiyonel ölçümü iki farklı tanı metodu olup antitrombin antijen ölçümü, antijen konsantrasyonu normal olup azalmış fonksiyonel aktivite gösteren antitrombin eksiklikli vakaların taranmasında yetersiz kalır, bu nedenle fonksiyonel ölçüm seçilmiş yöntemdir (80,101).

Bazı patofizyolojik durumlar da AT III'ün serum konsantrasyonunu azaltarak kazanılmış AT III eksikliği durumuna yol açabilir. Akut trombozda, major cerrahide

ve preeklampsi-eklampsi ile komplike gebeliklerde artmış tüketime bağlı AT III seviyeleri azalır (103-105). Sirozda karaciğerden AT III sentezi bozuk olduğu için AT III seviyeleri azalır (106). Nefrotik sendromda üriner kayıplara ve intravasküler tüketime bağlı AT III seviyeleri azalmıştır (40), fakat AT III eksikliğinin bu hastalıkta tromboza yatkınlıktan sorumlu olduğuna dair inandırıcı kanıtlar mevcut değildir (101). Oral kontraseptifler ve östrojen içerikli preparatlar, L-asparajinaz ve heparin de plazma AT III seviyelerinde düşüklüğe neden olabilen ve kazanılmış AT III eksikliği tablosuna yol açan ilaçlardır (101).

2.4.4. Protein C Eksikliği

Protein C karaciğerde vitamin K bağımlı olarak sentezlenen protein yapıda bir doğal antikoagülandır. Trombin ve trombomodülin tarafından aktive protein C'ye dönüştürülerek antikoagülan fonksiyonunu gösterir. Aktive protein C FVa ve FVIIIa'yı inhibe eder (107). APC'nin inhibitör etkisi vitamin K bağımlı bir diğer antikoagülan olan protein S tarafından arttırılır (108).

Heterozigot protein C eksikliği otozomal dominant olarak kalıtılır, sağlıklı populasyonda sıklığı 1:200 ila 1:500 arasındadır (109). Olguların taranmasında antijen ölçümündense fonksiyonel ölçüm tercih edilmelidir (80,108).

Protein C eksikliği ile ilişkili klinik durumlar venöz tromboembolizm, warfarinle ilişkili cilt nekrozu ve neonatal purpura fulminansı kapsar. Protein C eksikliği olan çoğu hasta 20'li yaşların başına kadar asemptomatik olup 50'li yaşlara kadar ilerleyen yıllarda artan tromboembolik olay gelişimi söz konusudur. Alt ekstremitelerde derin venleri en sık trombüs görülen lokalizasyondur (108). Protein C eksikliği fetal kayıplarla da ilişkili bulunmuştur (110).

Kazanılmış protein C eksikliği başlıca karaciğer hastalıklarında olmak üzere ciddi enfeksiyon durumlarında, DIC'te, ARDS'de, postoperatif durumda, siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil kemoterapisi alan meme kanseri hastalarında ve L-asparajinaz tedavisi alan hastalarda görülebilir (108). Üremik hastaların çoğunda protein C antikoagülan aktivitesi azalmışken protein C antijen seviyeleri normal bulunur (111). Nefrotik sendromlu hastalarda ise protein C antijen seviyeleri artmış veya normal düzeyde bulunmuştur (44-46,108).

2.4.5. Protein S Eksikliği

Protein S, protein C sisteminin ko-faktörü olan, vitamin K bağımlı, glikoprotein yapılı bir antikoagülandır. Hem hepatositler hem de megakaryositler tarafından sentez edilir ve plazmada serbest (free) protein S ve kompleman komponenti olan C4b bağlayıcı proteine (C4b BP) bağlı olan kısım olmak üzere iki farklı formda bulunur ve sadece serbest protein S APC ko-faktör aktivitesine sahiptir (112).

Protein S eksikliğinin tanısında serbest protein S ölçümü total protein S ölçümü ve fonksiyonel testlerden daha duyarlıdır, fonksiyonel testlerin kullanımı APC rezistansı bulunan hastalarda hatalı protein S fonksiyonel eksikliği tanılarına yol açabilir (112).

Protein S eksikliğinde de diğer doğal antikoagülanların eksikliğinde olduğu gibi en sık görülen tablo alt ekstremiteler derin venlerinin trombozudur. Kazanılmış protein S eksikliği gebelikte (113), oral kontraseptif kullanımında, DIC'te ve akut trombüs durumlarında, HIV enfeksiyonunda, nefrotik sendromda, karaciğer hastalıklarında ve L-asparajinaz tedavisinde görülebilir (112). Nefrotik sendromda total protein S antijen düzeyi artmış olup fonksiyonel aktivite azalmıştır, bu durum idrarla serbest protein S'in kaybı ve plazma C4b bağlayıcı protein artışı ile açıklanabilir (48,49).

2.4.6. MTHFR Gen Mutasyonu ve Hiperhomosisteinemi

Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. 5-metiltetrahidrofolat dolaşan folatın predominant formudur ve homosisteinin metiyonine remetilasyonunda karbon donörü olarak rol oynayan bir ko-faktördür. Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde 677. nükleotidde sitozin (C) yerine timin (T) gelmesi ile MTHFR termolabil varyantı C677T oluşur. Homozigot veya heterozigot durumda mutasyon azalmış enzimatik aktivite ile ilişkilidir (114).

Populasyonda MTHFR mutasyonu homozigot olanların oranı % 9-17, heterozigot olanların oranıysa % 30-41 olarak bulunmuştur (115).

Homozigot MTHFR mutasyonu olanlarda plazma homosistein seviyeleri artmıştır. Artmış homosistein seviyeleri kardiovasküler ve serebrovasküler hastalık

riski ile ilişkilidir. Hiperhomosisteineminin venöz tromboembolizmde de bir risk faktörü olduğuna dair veriler mevcuttur (116,117). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda MTHFR termolabil varyant genotipinin tek başına venöz tromboembolizm riskini arttırmadığı öne sürülmüştür (116-118).

Normal plazma homosistein konsantrasyonları 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (116). Homosistein düzeyinde her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış tromboz riskini % 40 artırır (80). Hiperhomosisteinemi genetik defektlere bağlı ortaya çıkabileceği gibi homosistein metabolizmasındaki vitamin ko-faktörlerin nutrisyonel eksikliklerine, kronik böbrek hastalıklarına, fibratlar ve nikotinik asit gibi bazı antihiperlipidemik ajanların kullanımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Sigara kullanımı da hiperhomosisteinemiye neden olabilir (116).

2.4.7.Diğer Kalıtsal Trombofil Nedenleri

- Disfibrinojenemiler,
- Heparin kofaktör II eksikliği,
- Plazminojen eksikliği,
- Faktör VIII'in koagulan aktivitesinde artış,
- Faktör XII eksikliği

diğer kalıtsal trombofil nedenleri arasında sayılabilir.

2.5.Renal Ven Trombozu (RVT)

Renal ven trombozu klinik bir antite olarak ilk kez 1840'ta Rayer tarafından tanımlanmıştır. RVT ile nefrotik sendrom ilişkisi ise ilk kez 1939'da Derow, Schlesinger ve Savitz tarafından ortaya konmuştur (10). Önceleri RVT'nin nefrotik sendroma yol açan bir bozukluk olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucunda RVT'nin nefrotik sendromun bir sonucu olduğu ortaya çıkarılmıştır (5).

Nefrotik sendromlu hastalarda RVT prevalansı farklı çalışmalarda % 5 ila 62 arasında bildirilmiştir (4,6). Yapılan çalışmalarda RVT prevalansının % 37'lik bir oranla en sık membranöz glomerülonefritte olduğu ortaya konmuştur, ancak diğer primer glomerüler hastalıklarda da anlamlı risk artışından bahsetmek mümkündür (4,5). Bugüne kadar yapılan en geniş prospektif çalışmada 151 nefrotik sendromlu hastanın 33'ünde RVT saptanmıştır, bu hastaların 20'si MGN, 6'sı MPGN, 2'si

MDH, 1'i FSGS ve kalan 4'ü sırasıyla RPGN, amiloidoz, renal sarkoidoz ve lupus nefriti hastalarından oluşmuştur (119).

RVT unilateral veya bilateral olarak görülebilir ve inferior vena cava'ya uzanım gösterebilir (6). Genellikle kronik ve asemptomatik olarak görülürken nadir durumlarda akut olarak ortaya çıkabilir. Akut RVT kliniği gürültüdür; hematüri, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, renal fonksiyonlarda kötüleşme, radyografik incelemelerde böbrek boyutlarında artış ve serum LDH düzeylerinde yükselme ile birlikte (5,6). Bilateral akut RVT akut böbrek yetmezliği tablosu ile prezente olabilir. Akut RVT nefrotik sendromun nadir bir komplikasyonu olup daha çok travma, ciddi dehidratasyon ve jeneralize hiperkoagülabl durumlar ile birlikte görülür (6). RVT tanısında selektif renal venografi altın standarttır, renal venlerde dolma defektinin gösterilmesi tanısaldır (4-6). Ayrıca renal venografi terapötik müdahaleye imkan vermesi bakımından da değerlidir (6). Ancak renal venografi invaziv bir işlemdir; başlıca komplikasyonları arasında renal vendeki trombüsün yerinden kopması ile meydana gelen pulmoner tromboemboli, inferior vena cava perforasyonu ve kontrast madde ekstrevasasyonu ve kontrast nefropati sayılabilir (5). RVT tanısında kullanılacak noninvaziv görüntüleme yöntemleri kontrastlı spiral bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve doppler ultrasonografidir (5,6). Nefrotik sendromlu 11 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada hastalar hem doppler USG hem de renal venografi ile incelenmiş, doppler USG'nin sensitivitesi % 85, spesifitesi % 56 bulunmuştur (120). Ancak doppler USG operatör spesifik bir tetkik olup bu oranlar merkezden merkeze farklılık gösterebilir (5).

RVT'de proflaktik veya terapötik warfarin tedavisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Tedavi kararı antikoagülasyonun getireceği riskler, RVT ile ilişkili derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboemboli (PTE) gibi tromboembolik olayların bulunup bulunmaması ve akut böbrek yetmezliğinin olup olmamasına göre bireyselleştirilmelidir (6). Asemptomatik RVT'li hastalar warfarinle tedavi edildiklerinde semptomatik DVT veya PTE gelişmediği; daha eski çalışmalardaki hastalar kontrol grubu olarak alındığında antikoagülan tedavi almayan RVT'lilerin pulmoner emboliye bağlı yüksek ölüm insidanslarının olduğu görülmüştür (5,119). Nefrotik sendromlu hastalarda akut venöz tromboembolizm veya RVT ortaya

konduğunda heparin ve ardından warfarin tedavisi başlanması ve warfarinin nefrotik düzeyde proteinüri sürdükçe en az 6-12 aylık süre boyunca INR 2.0-3.0 arası olacak şekilde verilmesi önerilir (5,6). Uzun süreli warfarin tedavisinin gerekçesi nefrozun devamı durumunda antikoagölan tedavi kesildikten sonra RVT'nin tekrarlama riskinin bulunmasıdır (5).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Nefroloji Kliniği'nde 2010-2011 yılları arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya yeni tanı almış idiyoPATİK nefrotik sendromlu, yaş ortalaması 41 (32-54) olan 22 kadın, 29 erkek, toplam 51 hasta ve genel sağlık kontrolü amacıyla Dahiliye Polikliniği'ne başvuran, herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan, daha öncesine ait tromboemboli öyküsü olmayan, böbrek fonksiyonları ve idrar protein atılımı normal, yaş ortalaması 37 (31-53) olan 10 kadın, 10 erkek sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24.12.2010 tarih ve 2010/306 sayılı karar ile onay alındı.

Çalışmada nefrotik sendrom 3.5 g/gün'ün üzerinde proteinüri (24 saatlik idrarda) ve 3.0 g/dl'nin altında hipoalbüminemi ile tanımlandı. Hastaların büyük kısmında ödem ve hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların tamamına histolojik tanı için renal biyopsi yapıldı. Hastalar 24 ay süreyle takip edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri venöz tromboemboli için risk taşıma (travma, malignensi, major cerrahi, 1 haftadan uzun süreli immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, gebelik), daha önceye ait venöz tromboemboli öyküsü bulunması, koagülasyon proteinlerinde bozukluklara yol açabilecek karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunması olarak belirlendi. Serum kreatinin değeri 2.0 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bir hastada diabetes mellitus, 7 hastada hipertansiyon mevcuttu.

Semptomatik tromboembolik olay geçiren hastalar kaydedildi. Derin ven trombozu kompresyon USG, pulmoner tromboemboli kontrastlı spiral BT veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, renal ven trombozu doppler USG veya kontrastlı spiral BT, sinovenöz tromboz kranial BT ile doğrulandı. Nefrotik sendromun sık görülen bir komplikasyonu olan ve vena cava inferior'a uzanım gösterebilen subklinik renal ven trombozu sıklığını araştırmak için tanı anında renal ven ve inferior vena cava doppler USG çalışması yapıldı. Doppler USG sonuçları kontrol grubununkiyle karşılaştırıldı. Doppler USG incelemeleri deneyimli bir radyolog tarafından, Toshiba Applio model renkli doppler cihazı ile 3,5 MHz'lik konveks prob

kullanılarak yapıldı. 8 saatlik açlık sonrası supin pozisyonda inceleme yapıldı, her iki böbrek renkli doppler ile arteriyel ve venöz akım varlığı açısından değerlendirildi; intraparakrenal venöz akım alındıktan sonra orta hatta her iki ana renal venin patent olup olmadığı ve ven boyunca parsiyel trombus bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Hematolojik ve biyokimyasal testler için gereken kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben venöz yoldan alındı ve rutin yöntemlerle ölçüldü. Hastaların GFR değerleri MDRD (modification of diet in renal disease) formülü ile hesaplandı (122).

Edinsel ve genetik trombofili risk faktörleri değerlendirildi. Protein C aktivitesi, serbest protein S, fibrinojen, D-dimer, Antitrombin III için kanlar 12 saatlik açlığı takiben venöz yoldan % 3.2 trisodyumsitrat bulunan tüplere alındı. Protein C aktivitesi, serbest protein S ve fibrinojen Siemens BCX koagülasyon cihazı ile Siemens firmasının kitleri kullanılarak koagülometrik yöntemle ölçüldü. D-dimer Siemens BCX koagülasyon cihazı ile aynı firmanın kitleri kullanılarak immünotürbidimetrik assay yöntemi ile çalışıldı. AT III düzeyleri ise Siemens BN II nefelometri cihazı ve aynı firmanın kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle ölçüldü. Homosistein düzeyleri için 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örneği alınıp Siemens Immulite 2000 cihazında aynı firmanın kitleri kullanılarak kompetitif immünassay yöntemiyle ölçüm yapıldı.

FV Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR C677T, MTHFR A1298C gen mutasyonları analizi için K3 EDTA'lı tüplere venöz kan örneği alındı. FV Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu Roche firmasının kitleri ile Roche 480 II LightCycler cihazında realtime PCR metodu ile çalışıldı. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gen mutasyonları Tib Molbiol firmasının LightMix kitleri ile Roche 480 II LightCycler cihazında realtime PCR metodu ile çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirmede tüm veri analizleri SPSS 18.0 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdeler olarak ifade edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, t testi ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyen verilere ise Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulandı. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Nefroloji Kliniği'nde 2010-2011 yılları arasında tanı alan 51 nefrotik sendromlu birey hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Genel sağlık kontrolü amacıyla İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, kronik hastalık öyküsü ve geçirilmiş tromboemboli öyküsü bulunmayan 20 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı.

Hasta grubunda ortanca yaş 41 (32-54), kontrol grubunda 37 (31-53.25) idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda 22 kadın (% 43.1) ve 29 erkek (% 56.9), kontrol grubunda ise 10 kadın (% 50) 10 erkek (% 50) mevcuttu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubundan 7 hastada (% 13.7) hipertansiyon ve 1 hastada (% 1.9) diabetes mellitus mevcuttu, kontrol grubu ile hasta grubu arasında kronik hastalık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuyordu ($p>0.05$).

Hasta grubunda 23 (% 45.1), kontrol grubunda 8 (% 40) sigara içicisi vardı, gruplar arasında sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda BUN değeri 14 (11-22), kontrol grubunda 12.95 (11.23-14.25) mg/dl; kreatinin hasta grubunda 0.8 (0.6-1.2), kontrol grubunda 0.8 (0.7-0.9) mg/dl; MDRD formülüne göre hesaplanan GFR değerleri hasta grubunda 102.0 (58.0- 128.0), kontrol grubunda 90.0 (82.0-103.75) ml/dk olarak bulundu. Her iki grubun BUN, kreatinin ve GFR değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda albümin düzeyi 2.3 (2.0- 3.0) iken kontrol grubunda 4.5 (4.3-4.7) g/dl idi, hasta grubunda anlamlı düzeyde hipoalbüminemi mevcuttu ($p<0.001$). Hasta grubunda ortalama günlük protein atılımı 6.95 ± 2.86 mg/gün iken kontrol grubunun tamamında günlük idrar protein atılımı 150 mg/gün'ün altındaydı.

Hasta grubunda LDL kolesterol ve TG düzeyleri sırasıyla 210.0 (145.0-280.0), 230.0 (169.0-290.0); kontrol grubunda sırasıyla 109.0 (92.0- 129.25), 81.5 (59.25- 140.0) mg/dl bulundu, hasta grubunda LDL kolesterol ve TG düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Tablo 4.1'de hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve rutin laboratuvar bulguları görülüyor.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve rutin laboratuvar değerleri.

	Hasta (n=51)	Kontrol (n=20)	p
^Cinsiyet (kadın/erkek)	22/29	10/10	> 0.05
*Yaş	41 (32-54)	37 (31-53.25)	> 0.05
^Sigara içen/içmeyen	23/51	8/20	> 0.05
^HT	7/51	0/20	> 0.05
^DM	1/51	0/20	> 0.05
*BUN (mg/dl)	14.0 (11.0-22.0)	12.95 (11.23-14.25)	> 0.05
*Cr (mg/dl)	0.8 (0.6-1.2)	0.8 (0.7-0.9)	> 0.05
*GFR (ml/dk/1.73 m2)	102.0 (58.0-128.0)	90.0 (82.0-103.75)	> 0.05
*Albümin (g/dl)	2.3 (2.0-3.0)	4.5 (4.3-4.7)	< 0.001
*LDL (mg/dl)	210.0 (145.0-280.0)	109.0 (92.0-129.25)	< 0.001
*TG (mg/dl)	230.0 (169.0-290.0)	81.5 (59.25-140.0)	< 0.001

^: Chi-Square Testi, *: Mann Whitney U Testi

Trombofili ile ilişkili testlerden AT III hasta grubunda 23.3 (20.0-26.8), kontrol grubunda 29.05 (27.05-30.7) mg/dl olup hasta grubunun AT III düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$).

Serbest protein S aktivitesi hasta grubunda % 93.0 (74.0-113.0), kontrol grubunda % 76.5 (69.75-81.75) bulundu, hasta grubunun serbest protein S aktivitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$), ancak her iki grubun değerleri de laboratuvarımızın referans aralıkları içerisindeydi (% 60-130).

Protein C aktivitesi hasta grubunda % 125.35 ± 26.686 iken kontrol grubunda % 111.35 ± 18.983 bulundu, hasta grubunun protein C aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$), ancak yine her iki grubun değerleri de laboratuvarın normal referans aralıkları içerisindeydi (% 60-130).

Fibrinojen düzeyleri hasta grubunda 487.0 (353.0-620.0), kontrol grubunda 258.0 (220.5-363.75) mg/dl saptandı, hasta grubunda anlamlı derecede fibrinojen yüksekliği izlendi ($p<0.001$).

D-dimer düzeyleri hasta grubunda 0.41 (0.23-0.75), kontrol grubunda 0.23 (0.18-0.36) mg/L bulundu, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde D-dimer yüksekliği bulunmuş olsa da ($p<0.05$) her iki değer de normal referans aralıkları içerisindeydi (0-0.55).

Homosistein düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı, hasta grubunda homosistein 14.4 (9.0-19.3), kontrol grubunda 12.6 (8.5-14.53) $\mu\text{mol/L}$ bulundu ($p>0.05$). Tablo 4.2'de hasta ve kontrol grubunun trombofili ile ilişkili koagülasyon testleri değerleri görülüyor.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun trombofili ile ilişkili koagülasyon testleri.

	Hasta (n=51)	Kontrol (n=20)	p
*AT III (25-36 mg/dl)	23.3 (20.0-26.8)	29.05 (27.05-30.7)	<0.001
*Serbest protein S (% 60-130)	93.0 (74.0-113.0)	76.5 (69.75-81.75)	<0.01
^Protein C aktivitesi (% 60-130)	125.35±26.686	111.35±18.983	<0.05
*Fibrinojen (200-400 mg/dl)	487.0 (353.0-620.0)	258.0 (220.5-363.75)	<0.001
*D-dimer (0-0.55 mg/L)	0.41 (0.23-0.75)	0.23 (0.18-0.36)	<0.05
*Homosistein (5-15 µmol/L)	14.4 (9.0-19.3)	12.6 (8.5-14.5)	>0.05

*: Mann Whitney U Testi, ^: T Testi

Trombofili ile ilişkili genetik testler bakımından hasta grubu ile kontrol grubunu kıyaslayacak olursak; FV Leiden mutasyonu hasta grubunda 46 kişide negatif (% 90.2), 5 kişide heterozigot pozitif (% 9.8), kontrol grubunda 19 kişide negatif (% 95), 1 kişide heterozigot pozitif (% 5) bulunurken homozigot FV Leiden pozitifliği saptanmadı, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Protrombin gen mutasyonu hasta grubunda 49 kişide negatif (% 96.1), 2 kişide heterozigot pozitif (% 3.9), kontrol grubunda 18 kişide negatif (% 90), 2 kişide heterozigot pozitif (% 10) bulundu, homozigot pozitifliğe rastlanmadı, iki grup arası farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

MTHFR C677T mutasyonu hasta grubunda 24 kişide negatif (% 47.1), 23 kişide heterozigot pozitif (% 45.1), 4 kişide homozigot pozitif (% 7.8) görülürken kontrol grubunda 9 kişide negatif (% 45), 8 kişide heterozigot pozitif (% 40), 3 kişide homozigot pozitif (% 15) saptandı, iki grubun dağılımı benzerdi ($p>0.05$).

MTHFR A1298C mutasyonu hasta grubunda 20 kişide negatif (% 39.2), 22 kişide heterozigot pozitif (% 43.1), 9 kişide homozigot pozitif (% 17.6) bulundu; kontrol grubunda ise 9 kişide negatif (% 45), 8 kişide heterozigot pozitif (% 40), 3 kişide homozigot pozitif (% 15) bulundu, gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hastalar homosistein düzeyleri açısından normal ve homosistein düzeyi yüksek olarak iki gruba ayrılıp kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda 23 kişide homosistein yüksekliği (% 54.9), 28 kişide normal homosistein düzeyi izlendi (% 54.9); kontrol grubunda 3 kişide homosistein yüksekliği (% 15), 17 kişide normal homosistein düzeyi izlendi (% 85), iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.3'te trombofili ile ilişkili genetik testler ile yüksek/normal homosistein ayırımına göre hastaların karşılaştırılması görülüyor.

Tablo 4.3. Trombofili ile ilişkili genetik testler; yüksek/normal homosistein ayırımına göre hastaların karşılaştırılması.

	Hasta (n=51)	Kontrol (n=20)	p
*FV Leiden mutasyonu	46 negatif (%90.2) 5 heterozigot (%9.8)	19 negatif (%95) 1 heterozigot (%5)	>0.05
*Protrombin gen mutasyonu	49 negatif (% 96.1) 2 heterozigot (%3.9)	18 negatif (%90) 2 pozitif (%10)	>0.05
*MTHFR C677T mutasyonu	24 negatif (%47.1) 23 heterozigot (%45.1) 4 homozigot (%7.8)	9 negatif (%45) 8 heterozigot (%40) 3 homozigot (%15)	>0.05
*MTHFR A1298C mutasyonu	20 negatif (%39.2) 22 heterozigot (%43.1) 9 homozigot (%17.6)	9 negatif (%45) 8 heterozigot (%40) 3 homozigot (%15)	>0.05
*Homosistein	28 normal (%54.9) 23 yüksek (%45.1)	17 normal (%85) 3 yüksek (%15)	<0.05

*: Chi-Square Testi

Hasta grubu histolojik tanı bakımından incelendiğinde 19 hastada (% 37.3) MGN, 15 hastada (% 29.4) MDH, 10 hastada (% 19.6) FSGS ve 7 hastada (% 13.7) MPGN tanısı mevcuttu. Tablo 4.4'te hasta grubunun biyopsi tanıları (ışık mikroskopik ve immüno Floresan inceleme ile) görülüyor.

Tablo 4.4. Hasta grubunun biyopsi tanıları.

	Hasta sayısı (n=51)	%
Membranöz glomerülonefrit	19	37.3
Minimal değişiklik hastalığı	15	29.4
Fokal segmental glomerüloskleroz	10	19.6
Membranoproliferatif glomerülonefrit	7	13.7

Hasta grubu tromboembolik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 51 hastanın 6'sında (% 11.8) tromboembolik komplikasyon saptandı. 3 hastada ciddi semptomatik tromboembolik komplikasyon görülürken (2 hastada PTE, 1 hastada sinovenöz tromboz-SVT), 1 hastada semptomatik DVT ve 2 hastada subklinik RVT (renal ven doppler USG taramasında bulunan) saptandı. Subklinik RVT saptanan hastaların 1'inde RVT sağ renal venede olup vena cava inferior'a uzanım göstermezken, diğerinde bilateralden ve vena cava inferior'a da uzanım gösteriyordu. Hastalardaki tromboembolik komplikasyonların % 33.3'ü PTE, % 16.6'sı DVT, % 16.6'sı SVT, % 33.3'ü subklinik RVT idi.

Trombotik olayların tamamı ilk prezantasyonda (tanı anında) ve aktif nefrotik sendrom döneminde gelişti ve takip sırasında rekürrens görülmedi. Tromboembolik komplikasyon saptanan hastaların hiçbirinde sistemik bir hastalık ya da tromboza eğilim oluşturacak durum mevcut değildi. Nefrotik sendromlu hastaların hiçbirinde arteriyel tromboembolik komplikasyon saptanmazken 20 kişilik kontrol grubunda da semptomatik ya da subklinik venöz (renal ven ve vena cava inferior doppler çalışmasında) ya da arteriyel tromboembolik komplikasyon izlenmedi.

Tromboembolik olay geçiren hastaların 5'i erkek (% 83.3), 1'i kadındı (% 16.7), tromboembolik olay geçiren hastalarla geçirmeyen hastalar cinsiyet açısından kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tromboembolik komplikasyon saptanan hastalar TE, tromboembolik komplikasyon saptanmayan hastalar non-TE olarak ayrıldığında TE grupta ortalama yaş 55.5 (46.25-58.0), non-TE grupta 37 (30.5-50.5) olarak bulundu, iki grup arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

TE grupta 6 kişiden 4'ü (% 66.7) sigara içicisiydi, non-TE grupta 45 kişiden 19'u (% 42.2) sigara içiyordu ve iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

TE grupta BUN 24.0 (13.75-28.25), non-TE grupta 13.0 (11.0-19.5) mg/dl olup iki grup arası anlamlı istatistiksel farklılık bulunurken ($p<0.05$); kreatinin ve GFR değerleri sırasıyla TE grupta 1.4 (0.72-2.0) mg/dl/ 50.5 (33.5-119.25 ml/dk) ve non-TE grupta 0.7 (0.6-1.1)mg/dl/ 107.0 (66.0-130.0) ml/dk olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

TE grupta albümin 2.25 (1.8-3.17), non-TE grupta 2.3 (2.0-3.0) g/dl bulundu, gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). 24 saat idrarda protein atılımı TE grupta 8.083 ± 4.1374 , non-TE grupta 6.804 ± 2.6862 gram saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p>0.05$).

LDL kolesterol TE grupta 247 (187.5-293.75), non-TE grupta 197(142.0-275.5) mg/dl ve TG TE grupta 227 (205.0-346.0), non-TE grupta 231.0 (166.0-285.5) mg/dl bulundu, gruplar arasında farklılık yoktu.

AT III ortalama değerleri TE grupta 21.933 ± 4.3720 , non-TE grupta 23.929 ± 4.4909 mg/dl bulundu. Protein C aktivitesi TE grupta % 142.33 ± 22.704 , non-TE grupta % 123.08 ± 26.572 ve serbest protein S aktivitesi TE grupta % 106.0 ± 21.081 , non-TE grupta % 90.57 ± 23.785 bulundu. İki grup arasında AT III, protein C aktivitesi ve serbest protein S açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak protein C aktivitesi için laboratuvarımızın normal referans aralığı % 60-130 olup TE grubun protein C ortalama değeri laboratuvar referans aralıklarına göre normalden yüksekti.

Fibrinojen düzeyleri TE grupta 515.5 (352.75-700) iken non-TE grupta 487.0 (353.0-612.5) mg/dl idi, istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). D-dimer TE grupta

0.38 (0.16-0.78), non-TE grupta 0.41 (0.26-0.76) mg/L bulundu, istatistiksel olarak gruplar arası farklılık yoktu ($p>0.05$). Homosistein düzeyleri TE grupta 22.05 (14.35-39.8) ve non-TE grupta 13.5 (8.75-19.05) $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu; gruplar arası istatistiksel olarak farklılık bulunamadı ($p>0.05$), ancak TE grubun ortanca homosistein değeri normal referans aralığının dışında iken non-TE grubun ortanca değeri referans aralıkları içerisindeydi (laboratuvar homosistein referans aralığı 5-15 $\mu\text{mol/L}$). Tablo 4.5'te TE ve non-TE grubun demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırmalı olarak görülüyor.

Tablo 4.5. TE ve non-TE grubun karşılaştırması.

	TE	Non-TE	p
^Cinsiyet (kadın/erkek)	1/5	21/24	>0.05
*Yaş	55.5 (46.25-58.0)	37.0 (30.5-50.5)	< 0.05
^Sigara içen/içmeyen	4/2	19/26	>0.05
*BUN (mg/dl)	24.0 (13.75-28.25)	13.0 (11.0-19.5)	<0.05
*Cr (mg/dl)	1.4 (0.72-2.0)	0.7 (0.6-1.1)	>0.05
*GFR (ml/dk)	50.5 (33.5-119.25)	107.0 (66.0-130.0)	>0.05
*Albümin (g/dl)	2.25 (1.8-3.175)	2.3 (2.0-3.0)	>0.05
**24 saat idrarda protein (g/gün)	8.083±4.1374	6.804±2.6862	>0.05
*LDL (mg/dl)	247.0 (187.5-293.75)	197.0 (142.0-275.5)	>0.05
*TG (mg/dl)	227.0 (205.0-346.0)	231.0 (166.0-285.5)	>0.05
**AT III (25-36 mg/dl)	21.933±4.3720	23.929±4.4909	>0.05
**ProteinC aktivitesi(% 60-130)	142.33±22.704	123.08±26.572	>0.05
**Serbest protein S aktivitesi (% 60- 130)	106.0±21.081	90.57±23.785	>0.05
*Fibrinojen (200- 400 mg/dl)	515.5 (352.75-700.0)	487.0 (353.0-612.5)	>0.05
*D-dimer (0-0.55 mg/L)	0.38 (0.16-0.78)	0.41 (0.26-0.76)	>0.05
*Homosistein (5-15 µmol/L)	22.05 (14.35-39.8)	13.5 (8.75-19.05)	>0.05

^: Chi-Square Testi, *: Mann Whitney U Testi, **: T Testi

Hasta grubundaki 19 membranöz nefropatili hastanın 4'ünde (% 21.1) (2'si semptomatik PTE, ikisi subklinik RVT), 15 minimal değişiklik hastalığı olan hastanın 1'inde (% 6.7) (sinoventöz tromboz), 10 fokal segmental glomerülosklerozlu hastanın 1'inde (% 10) (semptomatik DVT) tromboembolik olay izlenirken membranoproliferatif glomerülonefritli 7 hastanın hiçbirinde tromboemboli gözlenmedi. Tromboembolik olay geçiren 6 hastanın 4'ünde (% 66.6) membranöz histoloji izlenirken 2'sinde (% 33.3) non-membranöz histoloji mevcuttu. TE grup ile non-TE grup nefrotik sendrom histolojik alt tipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Tablo 4.6'da iki grubun karşılaştırmalı değerlendirmesi görülüyor.

Tablo 4.6. Nefrotik sendrom histolojik alt tipleri açısından TE grup ile non-TE grubun karşılaştırılması.

	TE	Non-TE
MGN (n=19)	4 % 21.1	15 % 78.9
MDH (n=15)	1 % 6.7	14 % 93.3
FSGS (n=10)	1 % 10	9 % 90
MPGN (n=7)	0 % 0	7 % 100
Toplam (n=51)	6 % 11.8	45 % 88.2

4.1.Genetik Değerlendirme

51 hastanın 5'inde (% 9.8), 20 sağlıklı kontrol grubunun da 1'inde (% 5) heterozigot FV Leiden mutasyonu izlendi, FVL heterozigot mutasyonu olan 5 hastanın 2'sinde (% 40) TE komplikasyon saptandı (birinde sinovenöz tromboz, diğerinde PTE), her iki hastada da ikinci bir trombofilik genetik mutasyon mevcuttu (birinde MTHFR A1298C homozigot, diğerinde MTHFR C677T homozigot mutasyonu). TE komplikasyon gelişmeyen FV Leiden mutasyonlu 3 hastanın 2'sinde MTHFR C677T heterozigot, 1'inde MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu mevcuttu. Kontrol grubunda FV Leiden heterozigot mutasyonu olan 1 kişide aynı zamanda heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu mevcuttu. FV Leiden mutasyonu ile protrombin gen mutasyonunu birlikte taşıyan hasta veya sağlıklı kontrol grubu üyesi yoktu.

Hasta ve kontrol grubunda 2'şer hastada (sırasıyla % 3.9 ve % 10) heterozigot protrombin gen mutasyonu mevcuttu. Protrombin gen mutasyonu (+) olan 2 hastanın 1'inde (% 50) TE komplikasyon (DVT) gelişti, bu hastada aynı zamanda MTHFR C677T homozigot mutasyonu mevcuttu; TE komplikasyon gelişmeyen diğer protrombin gen mutasyonu (+)'liği bulunan hastada 2. bir genetik mutasyon saptanmadı. Kontrol grubundaki protrombin gen mutasyonu (+) olan 2 bireyden birinde homozigot MTHFR C677T ve diğerinde heterozigot MTHFR C677T mutasyonu saptandı.

MTHFR C677T mutasyonu için nefrotik sendromlu hastaların 4'ü (% 7.8), kontrol grubunun 3'ü (% 15) homozigot mutasyona sahipken; hastaların 23'ü (% 45.1), kontrol grubunun 8'i (% 40) heterozigot mutasyona sahipti. MTHFR C677T homozigot (+) 4 hastanın 2'sinde TE komplikasyon izlendi (birinde DVT, diğerinde PTE) ,her iki hastada da ikinci bir genetik mutasyon (birinde protrombin heterozigot (+), diğerinde FVL heterozigot (+)) mevcuttu. TE komplikasyon gelişmeyen MTHFR C677T homozigot diğer iki hastada ikinci bir genetik mutasyon yoktu. MTHFR C677T homozigot (+) olan sağlıklı 3 kişiden birinde protrombin gen mutasyonu heterozigot (+) saptanırken diğer iki kişide başka genetik mutasyon yoktu. Hasta grubunda MTHFR C677T heterozigot olan 23 hastadan 1'inde (% 4.3) TE komplikasyon izlendi, bu hastada renal ven doppler USG çalışması ile subklinik sağ RVT gösterildi, hastada aynı zamanda MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu

mevcuttu (compound heterozigotluk). TE komplikasyon geçirmeyen MTHFR C677T heterozigot (+) 22 hastanın 2'sinde FVL heterozigot (+), 9'unda MTHFR A1298C heterozigot (+) (compound heterozigot) saptandı. MTHFR C677T heterozigot (+) olan 8 sağlıklı kontrol grubu üyesinin 1'inde protrombin gen mutasyonu heterozigot (+), 4'ünde MTHFR A1298C heterozigot (+) (compound heterozigot) bulundu, diğer 3 kişide ilave genetik mutasyon yoktu.

MTHFR A1298C mutasyonu için nefrotik sendromlu hastaların 9'u (% 17.6), kontrol grubunun 3'ü (% 15) homozigot bulunurken, hastaların 22'sinde (% 43.1), kontrol grubunun 8'inde (% 40) heterozigot mutasyon saptandı. MTHFR A1298C homozigot mutasyonu bulunan 9 hastanın 2'sinde (% 22.2) TE komplikasyon gelişti (birinde sinovenöz tromboz, diğerinde PTE). Hastaların birinde FVL heterozigot mutasyonu mevcutken diğerinde ikinci bir genetik mutasyon saptanmadı. MTHFR A1298C homozigot (+) olan ve TE komplikasyon gelişmeyen 7 hastada ve sağlıklı kontrol grubunda MTHFR A1298C homozigot (+) olan 3 kişide ilave genetik mutasyon yoktu. MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu olan 22 hastadan 2'sinde TE komplikasyon izlendi, birinde sağ renal vende, diğerinde bilateral renal vende inferior vena cava'ya da uzanım gösteren subklinik RVT saptandı. Bu iki hastanın birinde MTHFR C677T heterozigot mutasyonu (compound heterozigotluk) bulunurken diğerinde başka genetik mutasyon saptanmadı. MTHFR A1298C heterozigot (+) bulunup TE komplikasyon saptanmayan 20 hastanın 1'inde FVL heterozigot mutasyonu, 9'unda MTHFR C677T heterozigot mutasyonu (compound heterozigotluk) saptandı, 10 hastada ilave genetik mutasyon saptanmadı. Kontrol grubundaki MTHFR A1298C heterozigot (+) olan bireylerden 1'inde FVL heterozigot mutasyonu, 4'ünde MTHFR C677T heterozigot mutasyonu izlenirken diğer 3'ünde ilave genetik mutasyon saptanmadı.

TE grup ile non-TE grup arasında genetik mutasyonlar bakımından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7'de TE komplikasyonlu hastaların özellikleri görülüyor.

Tablo 4.7. TE komplikasyonlu hastaların özellikleri ve trombüs lokalizasyonları.

Hasta	NS histolojik tipi	Cinsiyet	Yaş	TE lokalizasyonu	Trombofilik Özellikler	Homosistein
1	MDH	Erkek	57	SVT	FVL heterozigot, MTHFR A1298C homozigot	16.5
2	MGN	Erkek	56	PTE	FVL heterozigot, MTHFR C677T homozigot	27.6
3	FSGS	Kadın	41	DVT	Protrombin heterozigot, MTHFR C677T homozigot	>50
4	MGN	Erkek	48	PTE	MTHFR A1298C homozigot	15.3
5	MGN	Erkek	55	Subklinik RVT (bilateral+v.cava)	MTHFR A1298C heterozigot	11.5
6	MGN	Erkek	61	Subklinik RVT (sağ)	MTHFR C677T ve A1298C heterozigot	36.4

MTHFR C677T homozigot mutasyonuna sahip 4 hastanın 3'ünde, heterozigot mutasyona sahip 23 hastanın 13'ünde (5 tanesi compound heterozigot) homosistein yüksekliği mevcut olup homozigot olanlardan 2'sinde (birinde PTE, diğerinde DVT) ve heterozigot olanlardan birinde (compound heterozigot, subklinik RVT) TE komplikasyon görüldü. MTHFR C677T homozigot mutasyonuna sahip 3 kontrol grubu üyesinin 1'inde, heterozigot mutasyona sahip 8 kontrol grubu üyesinin de 1'inde (compound heterozigot) hiperhomosisteinemi izlendi. MTHFR A1298C homozigot mutasyonuna sahip 9 hastanın 4'ünde, heterozigot mutasyona sahip 22 hastanın 8'inde (5'i compound heterozigot olmak üzere) homosistein yüksekliği vardı, homozigot olanlardan 2'sinde (birinde SVT, diğerinde PTE) ve heterozigot olanlardan 2'sinde (subklinik RVT, biri compound heterozigot) TE komplikasyon izlendi. Kontrol grubunda homozigot mutasyona sahip 3 kişinin birinde ve heterozigot mutasyona sahip 8 kişinin birinde (compound heterozigot) hiperhomosisteinemi bulundu.

4.2.Doppler USG ile RVT Değerlendirmesi

Doppler USG ile yapılan renal ven ve vena cava inferior incelemelerinde 51 nefrotik sendromlu hastanın 2'sinde RVT izlendi, bir hastada bilateral RVT mevcut olup vena cava inferior'a uzanım gösterirken diğer hastada sağ renal vende trombüs mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunun doppler USG incelemelerinde RVT'ye rastlanmadı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Renal ven trombozu başta olmak üzere tromboembolik fenomenler nefrotik sendromlu hastalarda en önemli komplikasyonlardan biri olarak yerini korumaktadır. Özellikle membranöz glomerülo nefritli hastalarda renal ven trombozu insidansı % 5-62 olarak bildirilmiştir (4,6). Nefrotik sendromda genel tromboembolik komplikasyon sıklığı % 8.5 ile % 44 arasında bildirilmiş olup bizim çalışmamızda tromboemboli gelişme sıklığı % 11.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda MGN'li 19 hastanın 4'ünde (% 21.1), MDH'li 15 hastanın 1'inde (% 6.7), FSGS'li 10 hastanın 1'inde (% 10) tromboembolik komplikasyon gözlendi, MPGN'li 7 hastanın hiçbirinde tromboembolik olay gözlenmedi. Çalışmamızda TE olayların MGN'de daha sık görülmesi literatürdeki diğer çalışmalarla da benzerlik taşımaktadır (4).

Nefrotik sendromlu hastalarda izlenen hiperkoagülabl durumda AT III, protein C aktivitesi ve serbest protein S düzeylerindeki değişmelerin rolü olduğuna dair yayınlar mevcuttur. AT III'ün plazma konsantrasyonunun nefrotik sendromda üriner kayba bağlı olarak düştüğü ve tromboz gelişmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (40,41). Protein C'nin antijenik ve fonksiyonel aktivitesi nefrotik hastalarda çeşitli çalışmalarda normal (44) veya artmış (45,46) olarak gösterilmiştir. Bunun yanısıra protein S de yapılan çalışmalarda artmış (47), normal (48) veya azalmış (49,50) olarak bulunmuştur. Bazı yayınlarda ise, söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin normal veya yüksek konsantrasyonda olabileceği, fakat aktivitelerinin düşük olduğu belirtilmektedir (50). Bizim çalışmamızda AT III düzeyleri nefrotik sendromlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Protein C aktivitesi, serbest protein S düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu, ancak her iki grubun değerleri de laboratuvarımızın normal referans aralıkları içerisindeydi.

Nefrotik sendromda fibrinojen yüksekliği belirgin bir anormallik olup hiperfibrinojeneminin venöz tromboembolizmde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (17,19,121). Takeda ve Chen, I-131 bağlı fibrinojen kullanarak fibrinojen katabolizmasının normal olduğunu ve artmış plazma fibrinojen seviyesinin üriner protein kaybı ile orantılı artmış sentezden kaynaklandığını gözlemlemiştir (20). Kanfer ve arkadaşlarının çalışmasında 40 nefrotik hastanın 35'inde hiperfibrinojenemi olup, ortalama plazma fibrinojen düzeyi 630 mg/dl bulunmuştur

(16). Bizim çalışmamızda 51 hastanın 35'inde (% 68.6) hiperfibrinojenemi saptandı, ortanca değer 487.0 (353.0-620.0) mg/dl olarak bulundu ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti.

Pek çok klinik çalışma hipoalbuminemi ile venöz tromboembolizm arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuş, albumin düzeyinin 2.5 g/dl'nin altında olduğu durumlar venöz tromboembolizm açısından riskli kabul edilmiştir (7,119). Ancak serum albumin seviyelerinin TE komplikasyon gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar arasında farklı olmadığı görülmüştür (5,71,119). Bizim çalışmamızda da nefrotik sendromlu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin hipoalbuminemi mevcuttu, ancak tromboembolik olay geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların albumin düzeyleri karşılaştırıldığında farklılık görülmedi.

Nefrotik sendromda AT III eksikliğinin tromboz gelişiminde rolü olduğu bilinmekle birlikte tromboembolik komplikasyonların AT III seviyeleri normal olan nefrotik sendromlu hastalarda da gelişebilmesi, AT III plazma antitrombin aktivitesinin majör bileşeni olduğu halde diğer regülatör proteinlerin de koagülasyon kaskadında rol oynaması ile açıklanabilir (123).

Çalışmamızda hasta grubunda TE olay geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında AT III, protein C aktivitesi, serbest protein S, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri benzer bulunmuştur.

İdrar protein ekskresyonu arttığında tromboembolik komplikasyonların arttığı yapılan bazı çalışmalar doğrultusunda bilinmektedir. Özellikle 10 gram/gün'ü geçen proteinüri düzeylerinde tromboemboli riskinin arttığı gösterilmiştir (21,124). Mahmoodi ve arkadaşlarının çalışmasında proteinüri/serum albumin oranının venöz tromboemboli riskini öngörmede anlamlı olduğu öne sürülmüştür (125). Chugh ve arkadaşlarının çalışmasında ise tromboembolik olay geçiren nefrotik sendromlu hastalarla geçirmeyen hastalar arasında 24 saatlik idrar protein atılımında farklılık gözlenmemiştir (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tromboembolik olay geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların proteinüri düzeyleri benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda tromboembolik komplikasyon geçiren hastaların yaş ortalaması tromboembolik komplikasyon geçirmeyenlerden yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu pediatrik gruplarda yapılan önceki epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen bulgularla benzerdir (126,127). Nefrotik

sendromlu çocuklarda bildirilen tromboembolik komplikasyon sıklığı (% 1.8- 5) erişkinlerdekinden (% 8.5- 44) belirgin derecede düşüktür.

Çalışmamızda tromboembolik komplikasyon geçiren 6 hastanın 5'i erkek (% 83.3), 1'i kadın (% 16.7) olup istatistiksel olarak trombüse eğilim ile cinsiyet arasında ilişki bulunamadı. Sigara kullanımı ile trombüs gelişimi arasında korelasyon saptanmadı. Tromboembolik olay geçiren hastalarla geçirmeyenlerin LDL, TG, kreatinin ve GFR değerleri de benzerdi.

Nefrotik sendromda renal ven trombozu sık görülen bir tromboembolik komplikasyon olup farklı çalışmalarda insidansı % 5 ile % 62 arası değişen oranlarda bildirilmiştir. Andrassy ve arkadaşlarının çalışmasında 84 hastadan 6'sında, Kauffman ve arkadaşlarının çalışmasında 48 hastanın 4'ünde, Kanfer ve arkadaşlarının çalışmasında 45 hastanın 3'ünde, Pohl ve arkadaşlarının çalışmasında 59 hastanın yalnızca 1'inde RVT saptanmıştır (16,19,40,128). Llach ve arkadaşlarının 151 hastadan oluşan serisinde 33 hastada RVT (% 21) tesbit edilmiş olup hastalar histolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde 20 hastada MGN, 6 hastada MPGN, 2 hastada MDH, 1 hastada FSGS, 1 hastada amiloidoz, 1 hastada SLE nefriti ve 1 hastada renal sarkoidoz saptanmıştır (119). Biz çalışmamızda RVT insidansını % 3.9 bulduk, doppler USG ile RVT saptadığımız iki hastada da histolojik tanı MGN idi.

FV Leiden homozigot mutasyonunda trombüs riskinin 50-100 kat ve heterozigot mutasyonunda 5-10 kat arttığı bilinmektedir (88). Irish'in çalışmasında FV Leiden prevalansı nefrotik sendromlu hastalarda % 6 olarak bulunmuş olup renal ven trombozu ile FV Leiden arasında önemli bir ilişki olmadığı söylenmiştir (129). Yine Fabri ve arkadaşlarının çalışmasında da nefrotik sendromlu çocuklarda kalıtsal trombofilinin nonrekürren tromboz gelişiminde güçlü bir risk faktörü olmadığı ileri sürülmüştür (74). Ancak Sifontes ve arkadaşlarının çalışmasında kazanılmış trombotik eğilimin kalıtsal trombofilinin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı, nefrotik sendromlu bir çocukta rekürren venöz tromboz FV Leiden mutasyonu varlığı ile açıklanarak öne sürülmüştür (130). Kalıtsal trombofili risk faktörlerini taşıyan nefrotik sendromlu hastalarda trombotik komplikasyonlara dair olgu sunumları bulunmaktadır (131-133). FV Leiden heterozigot mutasyonuna sahip hastalarda multipl genetik prokoagülan defekt ve presipite edici faktör varlığında bu

mutasyonun nefrotik sendromda tromboembolik komplikasyon sıklığını arttırdığına dair yayınlar vardır (134,135). Çalışmamızda hasta grubumuzdan 5 kişi FV Leiden için heterozigot idi (% 9.8), bunların sadece 2'si tromboembolik olay geçirdi, iki hastada da ikinci bir genetik mutasyon mevcut olması (birinde MTHFR C677T homozigot, diğerinde MTHFR A1298C homozigot mutasyonu) multipl genetik prokoagulan defekt varlığında trombotik komplikasyonların daha sık ortaya çıkışını destekler nitelikte bir veridir.

Tromboz için risk oluşturan bir diğer genetik polimorfizm protrombin gen mutasyonudur. Homozigotlarda 30 kat, heterozigotlarda ise 3 kat artmış trombüs riski mevcuttur (96,97). Literatürde nefrotik sendromlu erişkinlerde protrombin gen mutasyonu sıklığını ortaya koyan yayın bulunmamaktadır. Fabri ve arkadaşları nefrotik sendromlu çocuklarda 53 hastadan 2'sinde (% 3.7) protrombin gen mutasyonu pozitifliği bildirmiştir, ancak bu 2 hastada da tromboembolik olay gözlenmemiştir (74). Bizim çalışmamızda 51 hastanın 2'sinde (% 3.9) heterozigot protrombin gen mutasyonu saptandı ve hastaların birinde tromboembolik komplikasyon gözlendi, bu hastada aynı zamanda MTHFR C677T homozigot mutasyonu da mevcuttu ve tromboembolik komplikasyon gelişmeyen diğer hastada ikinci bir genetik mutasyon yoktu.

MTHFR gen mutasyonu kalıtsal nedenlere bağlı hiperhomosisteineminin en yaygın nedenidir ve hiperhomosisteineminin de venöz tromboz riskini arttığı bilinmektedir (116,117). MTHFR homozigot mutasyonunun popülasyondaki sıklığı % 9-17, heterozigot mutasyon sıklığı ise % 30-41 oranlarında bildirilmiştir (115). Nefrotik sendromlu erişkin hastalarda MTHFR mutasyonu pozitifliği sıklığını değerlendiren çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda nefrotik sendromlu 51 hastanın 4'ünde (% 7.8) MTHFR C677T homozigot mutasyonu, 23'ünde (% 45.1) MTHFR C677T heterozigot mutasyonu, 9'unda (% 17.6) MTHFR A1298C homozigot mutasyonu ve 22'sinde (% 43.1) MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu saptandı. Çalışmamızda klinik olarak tromboembolik komplikasyon geçiren 4 hastanın hepsinde MTHFR homozigot mutasyonu (2'sinde C677T, 2'sinde A1298C) ve homosistein yüksekliği mevcuttu. Bu hastalar eşlik eden diğer genetik mutasyonlar bakımından değerlendirildiğinde de 2'sinde heterozigot FV Leiden mutasyonu ve 1'inde heterozigot protrombin gen mutasyonu mevcuttu, 1 hastada

eşlik eden ikinci genetik mutasyon yoktu. Subklinik tromboembolik komplikasyon olan (RVT) 2 hastanın birinde MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu mevcuttu ve homosistein normal düzeydeydi; diğesinde MTHFR C677T ve MTHFR A1298C compound heterozigot durum mevcuttu ve hiperhomosisteinemi vardı.

Çalışmamızda nefrotik sendromlu hastalarda trombotik risk açısından TE komplikasyon geçirenlerle geçirmeyenler arasında edinsel faktörlerin benzer olması, tromboz gelişimi için genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığını, özellikle de kombine genetik trombofilinin önemli etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Trombofili açısından kombine genetik yatkınlığı olan bireylerin daha ciddi trombotik durum, erken prezantasyon ve daha ciddi komplikasyonlarla karşı karşıya kalabilmeleri açısından kalıtsal trombofilinin erken tanısı önem arz etmektedir. Bu nedenle özellikle venöz tromboz açısından aile öyküsü bulunan, rekürren trombotik atak geçiren veya progresif renal yetmezlik sonucu son döneme ulaşmış ve renal transplantasyon planlanan hastalarda kalıtsal trombofili risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması önemlidir. Irish'in çalışmasında heterozigot FV Leiden mutasyonu olan bir hastada primer renal allograft trombozu geliştiği bildirilmiştir (129). Erken teşhis trombüsün erken tedavisini sağlayacağı gibi, nefrozisin komplet remisyonu sonrasında veya parsiyel remisyon ya da direnç gibi durumlarda rekürrensin önlenmesi amaçlı uzun süreli antikoagülan tedavi endikasyonunun doğru belirlenmesinde de yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları da mevcut olup bunlar; hasta sayısının az olması ve genetik trombofili etkenlerini değerlendirmek için yeterli örneklem genişliğinin bulunmaması; subklinik venöz tromboz için alt ekstremitte ve akciğer gibi renal ven dışı sık trombüs gözlenen lokalizasyonların değerlendirilmemiş olması ve renal ven trombüsünü değerlendirmede kullanılan doppler USG'nin altın standart tetkik olmaması olarak sayılabilir. Çalışmamızda renal venografi invaziv yöntem olması, komplikasyonlara neden olabilmesi ve hastaların radyokontrast ajana maruz kalacak olmaları sebebiyle tercih edilmemiştir. Tüm bu kısıtlamalara rağmen çalışmamızın prospektif olarak yapılmış olması; birden fazla kalıtsal genetik faktörün edinsel faktörlerle birlikte değerlendirilmesi; çalışmaya sadece idiyopatik nefrotik sendromlu hastaların dahil edilmiş olması çalışmamızı diğerlerinden ayıran özellikleridir. Trombozun nefrotik sendromun herhangi bir evresinde gelişebildiği

bilinmekle birlikte genellikle tanı sonrası ilk birkaç aylık dönemde daha sık görüldüğü gösterilmiş olup (7); çalışmamızın yeni tanı nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik komplikasyonları değerlendirmesi de bu yönde bir avantajdır.

Sonuç olarak nefrotik sendrom kazanılmış hiperkoagülabilité ile birlikte olabilir, ancak altta yatan herediter trombofili ile birlikte bulunması, özellikle kombine herediter trombofili, trombotik olaylarla sonuçlanabilir. Nefrotik sendromlu hastalarda bu sebeplerle kalıtsal trombofilinin en sık nedenleri olan FV Leiden, protrombin ve MTHFR gen mutasyonlarının araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi saptandı, hasta grubunda AT III'te anlamlı derecede düşüklük ve hiperfibrinojenemi bulundu. Protein C aktivitesi ve serbest protein S düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu, ancak laboratuvarımızın normal referans aralıkları içerisindeydi.

2. Hasta grubu ve kontrol grubu kalıtsal trombofili risk faktörleri olan FV Leiden, protrombin gen ve MTHFR mutasyonlarının sıklığı bakımından benzerdi. Homosistein düzeyleri laboratuvar referans aralık değerlerine göre normal ve yüksek olarak değerlendirildiğinde hasta grubunda anlamlı oranda homosistein yüksekliği mevcuttu.

3. 51 hastadan 6'sında tromboembolik komplikasyon saptandı, 2'si PTE, 1'i DVT, 1'i sinovenöz tromboz ve diğer 2'si de subklinik RVT idi. Tüm trombotik olaylar tanı anında ve aktif nefrotik sendrom döneminde saptandı, takiplerde rekürrens olmadı.

4. RVT insidansı % 3.9 olarak bulundu, RVT'li hastalarda histolojik tanı MGN idi.

5. Tromboembolik olay geçiren NS'li hastaların 5'i erkek, 1'i kadındı, tromboembolik olay görülmeyen NS'li grup ile karşılaştırıldığında tromboembolik olay geçiren grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Sigara içiciliği bakımından gruplar arasında farklılık bulunmadı.

6. Tromboembolik olay geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında albümin, proteinüri, lipid profili, AT III, protein C aktivitesi ve serbest protein S, fibrinojen, D-dimer ve homosistein açısından farklılık saptanmadı.

7. FV Leiden heterozigot mutasyonu bulunan 5 hastadan 2'sinde tromboemboli izlendi, 2 hastada da eşlik eden ikinci herediter trombofili risk faktörü mevcuttu (MTHFR homozigot mutasyonu).

8. Protrombin gen mutasyonu heterozigot (+) olan 2 hastadan 1'inde tromboemboli izlendi, bu hastada da ikinci bir herediter trombofili risk faktörü olan homozigot MTHFR mutasyonu mevcuttu.

9. Klinik olarak tromboemboli görülen 4 hastanın hepsinde de MTHFR homozigot mutasyonu ve hiperhomosisteinemi mevcuttu, subklinik RVT görülen 2

hastanın 1'inde MTHFR heterozigot mutasyonu olup homosistein seviyesi normal iken diğesinde MTHFR homozigot mutasyonu ve hiperhomosisteinemi vardı.

10. Çalışmamızda NS'li hastalarda TE komplikasyon geçirenlerle geçirmeyenler arasında trombotik risk açısından edinsel faktörlerin benzer olması, tromboz gelişimi için genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığını, özellikle de kombine genetik trombofilinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Nefrotik sendromda edinsel faktörlerin yanı sıra kalıtsal trombofilinin de bulunması tromboembolik olayların ortaya çıkışını kolaylaştırabilir. Trombotik olayın nedeni nefrotik sendromla ilişkili edinsel alışlagelmiş faktörlerle açıklanamadığında kalıtsal trombofili risk faktörlerinin araştırılması faydalı olacaktır.

11. Biz çalışmamızda nefrotik sendromlu hastalarda trombüs gelişiminde edinsel faktörlerin yanı sıra herediter trombofilik eğilimin de rolü olabileceğine dair önemli bazı sonuçlar elde ettik. Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda hem edinsel hem kalıtsal faktörleri değerlendiren, yeni tanılı hastalar ile yapılmış çalışmalar kısıtlı olduğundan çalışmamız bu yönde ileride yapılacak çalışmalara yol gösterici bir nitelik taşımaktadır.

12. Herediter trombofili nedeni olan genetik mutasyonların popülasyonda nadir görülmesi nedeniyle kalıtsal trombofilinin nefrotik sendromda trombüs gelişimindeki kesin rolünün belirlenebilmesi için ise daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Appel Gerald B. Glomerular disorders and nephrotic syndromes. In:Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition. Philadelphia:Saunders Company;2008.p.867-876.
2. Erbay B. Nefrotik sendrom. Karatan O. (editör). Klinik Bilimlere Giriş Cilt 7, Böbrek Hastalıkları. Ankara:Antıp Yayınları; 2003.s.219-224.
3. Louis CU, Morgenstern BZ, Butani L. Thrombotic Complications in Childhood-onset Idiopathic Membranous Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1298-1300.
4. Llach F. Hypercoagulability, Renal Vein Thrombosis, and Other Thrombotic Complications of Nephrotic Syndrome. *Kidney Int* 1985;28:429-439.
5. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thrombosis Research* 2006;118:397-407.
6. Radhakrishnan J. Renal Vein Thrombosis and hypercoagulable state in nephrotic syndrome. UpToDate version 19.1, 2010.
7. Fahal IH, McClelland P, Hay CRM, Bell GM. Arteriel thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J* 1994;70:905-909.
8. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;70:271-281.
9. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996;10:88-89.
10. Chugh KS, Malik N, Uberoi HS, Gupta VK, Aggarwal ML, Singhal PC, et al. Renal vein thrombosis in nephrotic syndrome-a prospective study and review. *Postgrad Med J* 1981;57:566-570.

11. Brady HR, O'Meara YM, Brenner BM (Çeviri: S. Paydaş). Major glomerül hastalıkları. Sağlık Y (editör). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Cilt 2. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 2004.s.1580-1590.
12. Rennke HG, Denker BM (Çeviri: A.Özkök). Başlıca glomerüler ve vasküler hastalıkların patogenezi. Ecder T (editör). Böbrek Fiziopatolojisi: Temel Bilgiler. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2008.s.219-234.
13. Addis T. Glomerular Nephritis, Diagnosis and Treatment. New York: McMillan 1948; Vol 1:216.
14. Schafer AI, Kroll MH. Nonatheromatous arteriel thrombosis. Annu Rev Med 1993;44:155-170.
15. Kendall AG, Lohmann RE, Dossetor JB. Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state. Arch Intern Med 1971;127:1021-1027.
16. Kanfer A, Kleinknetch D, Broyer M, Josso F. Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. Thromb Diathes Haemorrh 1970;24:562-571.
17. Thompson C, Forbes CD, Prentice CRM, Kennedy AC. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome. Q J Med 1974;43:399-407.
18. Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. Br J Haematol 2004;124:504-510.
19. Andrassy K, Ritz E, Bonner J. Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. Klin Wochenschr 1980;58:1029-1036.
20. Takeda Y, Chen A. Fibrinogen metabolism and distribution in patients with the nephrotic syndrome. J Lab Clin Med 1967;70:678-685.
21. Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta JE, Casanova P. Clinical correlation between hypercoagulability and thromboembolic phenomena. Kidney Int 1987;31:830-835.

22. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287-296.
23. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10(Suppl 1):63:8.
24. Winter SC, Wagoner RD, Bowie EJW, Owen CA. Dysfibrinogenemia and hypercoagulability in patients with membranous nephropathy. *Thromb Haemost* 1979;42:67.
25. Astedt B, Issacson S, Nilsson IM, Pandolfi M. Thrombosis and oral contraceptives: possible predisposition. *Br Med J* 1973;4:631-634.
26. Bonnar J, McNichol GP, Douglas AS. Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 1969;3:387-388.
27. Ygge J. Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the postoperative period. *Am J Surg* 1970;119:225-229.
28. Rennie JAN, Ogston D. Fibrinolytic activity in malignant disease. *J Clin Pathol* 1975;28:872-877.
29. Almer LO, Janzon L. Low vascular fibrinolytic activity in obesity. *Thromb Res* 1975;6:171-172.
30. Edward N, Young DPG, Macleod M. Fibrinolytic activity in plasma and urine in chronic renal disease. *J Clin Pathol* 1961;17:365-368.
31. Moroi M, Aoki N. Isolation and characterization of alpha-2 plasmin inhibitor for human plasma. A novel plasmin inhibitor which inhibits activator induced lysis. *J Biol Chem* 1976;251:5956-5965.
32. Cameron JS. Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. *Advances in Nephrology* 1984;13:75-114.
33. Sakata Y, Aoki N. Cross linking of alpha-2 plasmin inhibitor to fibrin by fibrin stabilizing factor. *J Clin Invest* 1980;65:290-297.
34. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Matsuda M, Tamaki T. Alpha-2 plasmin inhibitor : Primary natural inhibitor of fibrinolysis. *Progress in Fibrinolysis* 1981;5:144.

35. Hamano K, Iwano M, Akai Y, Sato H, Kubo A, Nishitani Y et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:695-705.
36. Simpson HCR, Mann JI, Meade IW, et al. Hypertriglyceridemia and hypercoagulability. *Lancet* 1983;1:786-789.
37. Yin ET, Wessler S, Stroll PJ. Identity of plasma-activated factor X and inhibitor with antithrombin-III and heparin co-factor. *J Biol Chem* 1971; 246:3712-3715.
38. Rosenberg JG, McKenna P, Rosenberg RD. The inhibition of human factor IXa by human antithrombin-heparin co-factor. *J Biol Chem* 1975;250:8883-8888.
39. Egebert O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Haemost* 1974;13:516-521.
40. Kauffman RH, Veltkamp JJ, Van Tilbug NH, Van Es LA. Acquired antitrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;65:607-613.
41. Vaziri ND, Paule P, Toohey J, Hung E, Alikhani S, Darwish R, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1984;144:1802-1803.
42. Elidrissy AT, Abdurrahman MB, Bahakim HM, Jones MD, Gader AM. Haemostatic measurements in childhood nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1991;150:374-378.
43. Remuzzi G, Mecca G, Marchest D, Liuis M, Gaetano G, Donati MB, Silver MJ. Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res* 1979;16:345-354.
44. Soff GA, Sica DA, Marlar RA, Evans HJ, Qurehsi GD. Protein C levels in nephrotic syndrome: use of a new enzyme-linked immunosorbent assay for protein C. *Am J Haematol* 1985;22:43-49.

45. Cosio FG, Harker C, Batard MA, Brandt JT, Griffin JH. Plasma concentrations of the natural anticoagulants protein C and protein S in patients with proteinuria. *J Lab Clin Med* 1985;106:218-222.
46. Mannueci PM, Valsecchi C, Bottasso B, D'Angelo A, Casati C, Ponticelli C. High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1986;55:31-33.
47. 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;49:20-23.
48. Gouault-Heilmann M, Gadelha-Parenete T, Levent M, et al. Total and free protein S in nephrotic syndrome. *Thromb Res* 1988;49:37-42.
49. Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman CE, et al. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987;107:42-47.
50. Garbrecht F, Gardner S, Johnson V, Grabowski E. Deep venous thrombosis in a child with a circulating anticoagulant and acquired protein S deficiency. *Am J Paediatr Haematol Oncol* 1991;13:330-333.
51. Barışta İ, Kabakçı G, DüNDAR S, Turgan Ç, Caymaz O. Nefrotik sendromlu hastalarda Protein C, protein S, Antirombin III düzeyleri. *Turk J Med Res* 1992;10:43-47.
52. Alder AJ, Lundin AP, Feinroth AP. Beta thromboglobulin levels in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1980;69:551-554.
53. Andrassy K, Depperman D, Walter E, Koderish J, Ritz E, Post P. Is beta thromboglobulin a useful indicator of thrombosis in nephrotic syndrome? *Thromb Haemost* 1979;42:485-490.
54. Schulz W, Brockhaus G, König R, Gessler U. Gerinnungsstörungen beim nephrotischen Syndrom. Gerinnungsstörungen und Anämie bei Nierenerkrankungen, Dusterl-Verglag, 1975, München. p:60-70.

55. Bang N, Tygstad S, Schroeder J, Heindenreich RD, Csiscko BM. Enhanced platelet function in glomerular renal disease. *J Lab Clin Med* 1973;81:651-660.
56. Sirolli V, Ballone E, Garofalo D, Merciaro G, Settefirati N, Di Mascio R, et al. Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function tests. *Nephron* 2002;91:424-430.
57. Tkaczyk M, Baj Z. Surface markers of platelet function in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:673-677.
58. Machleidt C, Mettang T, Starz E, Weber J, Risler T, Kuhlmann U. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989;36:1119-1124.
59. Yoshida N, Aoki N. Release of arachidonic acid from human platelets. A key role for the potentiation of platelet aggregability in normal subjects as well as in those with nephrotic syndrome. *Blood* 1978;52:969-977.
60. Jackson CA, Greaves M, Patterson AD, Brown CB, Preston FE. Relationship between platelet aggregation, thromboxane synthesis and albumin concentration in nephrotic syndrome. *Br J Haematol* 1982;52:69-72.
61. Schieppati A, Dodesini B, Benigni A, Massazza M, Mecca G, Remuzzi G, et al. The metabolism of arachidonic acid by platelets in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984;25:671-676.
62. Yashiro M, Muso E, Shio H, Sasayama S. Amelioration of hypercholesterolemia by HMG-CoA reductase inhibitor (Pravastatin) improves platelet hyperaggregability in nephrotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1842-1843.
63. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, et al. Effects of statin on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:670-682.
64. Sraer JD, Kanfer A, Rondeau E, Lacave R. Glomerular hemostasis in normal and pathologic conditions. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1988;17:27-55.

65. Yoshida Y, Shiiki H, Iwano M, Uyama H, Hamano K, Nishino T, et al. Enhanced expression of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 2001;88:24-29.
66. Ozanne P, Francis RB, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1983;23:519-525.
67. McGinley E, Lowe GDO, Boulton-Jones M, Forbes CD, Prentice CRM. Blood viscosity and haemostasis in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1983;49:155-157.
68. Özsoylu Ş, Strauss HS, Diamond LK. Effects of corticosteroids on coagulation of the blood. *Nature* 1962;196:1214-1215.
69. Ueda N. Effects of corticosteroids on coagulation factors in children with nephrotic syndrome. *Paed Nephrol* 1987;1:286-289.
70. Nakamura M, Ohnishi T, Okamoto S, Yamakado T, Isaka N, Nakano T. Abdominal aortic thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1998;18:64-66.
71. Velasquez FF, Garcia PN, Ruiz MN, Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. *Am J Nephrol* 1988;8:457-462.
72. Tarry WC, Moser AJ, Makhoul RG,. Peripheral arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Surgery* 1993;114:618-623.
73. Keskin A. Edinsel trombofili. 4.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2002. Sf:37-39.
74. Fabri D, Belangero VMS, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited risk factors for thrombophilia in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1998;157:939-942.
75. Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG. Characterization of the molecular defect in factor V R506Q. *J Biol Chem* 1995;270:4053.

76. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.
77. Bauer KA. Activated protein C resistance and factor V Leiden. UpToDate version 19.3, 2012.
78. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133.
79. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305.
80. Beyan C. Trombofilili hastada tanısal yaklaşım. Türk Hematoloji Derneği Temel Hemostaz Tromboz Kursu, Eylül 2007;68-75.
81. Stolz E, Kemkes-Matthes B, Pötzsch B, et al. Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2000;102:31.
82. Ağaoğlu N, Mustafa NA, Türkyılmaz S. Prothrombotic disorders in patients with mesenteric vein thrombosis. *J Invest Surg* 2003;16:299.
83. El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol* 2004;83:712.
84. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998;128:1000.
85. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913.

86. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1999;82:1237.
87. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015.
88. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-1508.
89. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457.
90. Bauer KA. Prothrombin gene mutation. UpToDate version 19.3, 2012.
91. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698.
92. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706.
93. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562.
94. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998;97:1037.

95. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793.
96. Souto JC, Coll I, Llobet D, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-369.
97. Ar C. Kalitsal Trombofililer 2011: Erişkin Görüş. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Antalya Kasım 2010; 112-115.
98. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:809.
99. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* 2010;85:947.
100. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516.
101. Bauer KA. Antithrombin (AT III) deficiency. UpToDate version 19.3, 2012.
102. Thaler, E, Lechner, K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: *Clinics in Haematology*, vol 10, Prentice, CR (Ed), Saunders, London 1981. p.369.
103. Damus PS, Wallace GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. *Thromb Res* 1975;6:27.
104. Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates--are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995;73:340.

105. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, et al. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1092.
106. Pirisi M, Fabris C, Ceriello A, et al. Deficient antithrombin III activity and enhanced fibrinolysis in patients with liver disease: evidence against a cause-effect relationship. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58:230.
107. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986;314:1298.
108. Bauer KA. Protein C deficiency. UpToDate version 19.3, 2012.
109. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87.
110. Sarig G, Lanir N, Hoffman R, Brenner B. Protein C global assay in the evaluation of women with idiopathic pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2002;88:32.
111. Faioni EM, Franchi F, Krachmalnicoff A, et al. Low levels of the anticoagulant activity of protein C in patients with chronic renal insufficiency: an inhibitor of protein C is present in uremic plasma. *Thromb Haemost* 1991;66:420.
112. Bauer KA. Protein S deficiency. UpToDate version 19.3, 2012.
113. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986;68:881.
114. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.

115. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med* 1998;158:1301-1306.
116. Rosenson RS, Kang DS. Overview of homocysteine. UpToDate version 19.3, 2012.
117. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759.
118. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497.
119. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 1980;69:819-827.
120. Avasthi PS, Greene ER, Scholler C, Fowler CR. Noninvasive diagnosis of renal vein thrombosis by ultrasonic echo-Doppler flowmetry. *Kidney Int* 1983;23:882.
121. Van HV, Rosendal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost* 2003;1:2677-2678.
122. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
123. Siddiqi FA, Tepler J, Fantini GA. Acquired protein S and antithrombin III deficiency caused by nephrotic syndrome: an unusual cause of graft thrombosis. *J Vasc Surg* 1997;25:576-580.
124. Kerlin B, Blatt N, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, Mahan J, Smoyer W. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of

childhood nephrotic syndrome: a midwest pediatric nephrology consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009;155:105-110.

125. Mahmoodi BK, Kate MK, Waanders F, Veeger NJGM, Brouwer JLP, Vogt L et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224-230.
126. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker 2000.
127. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-1257.
128. Pohl MA, Maclaurin JP, Alfidri RJ. Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome, in Xth Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Washington DC. 1977, p20A.
129. Irish AB. The factor V Leiden mutation and risk of renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1680-1683.
130. Sifontes MT, Nuss R, Jacobson LJ, Griffin JH, Manco-Johnson MJ. Thrombosis in otherwise well children with the factor V Leiden mutation. *J Pediatr* 1996;128:324-328.
131. Montinaro V, Coccheri S, Palareti G et al. Association of membranous nephropathy with familial resistance to activated protein C. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2133-2136.
132. Balcı YI, Tavil B, Fidan G, Özaltın F. Cerebral sinovenous thrombosis in a child with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166:757-758.
133. Kahveci A, Seyahi N, Seyahi E, Altıparmak MR, Ataman R, Serdengeçti K. Homozygous factor V Leiden mutation and disseminated thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2007;20:103-106.

134. Wolak T, Rogachev B, Tovbin D, Hertzanu Y, Zlotnik M, Lugassy G. Renal vein thrombosis as a presenting symptom of multiple genetic pro-coagulant defects. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:827-829.
135. Büyükçelik M, Karakök M, Başpınar O, Balat A. Arterial thrombosis associated with factor V Leiden And methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in childhood membranous glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:491-494.

