

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA  
PROTEİNÜRİYE BAĞLI  
HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. Sultan GÜVENİR ÖZKURT**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Nefroloji Bilim Dalı  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2011**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA  
PROTEİNÜRİYE BAĞLI  
HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. Sultan GÜVENİR ÖZKURT**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Nefroloji Bilim Dalı  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof.Dr.Mehmet SOYDAN**

**ESKİŞEHİR  
2011**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Sultan GÜVENİR ÖZKURT'a ait "Diyabetik Nefropatili Hastalarda Proteinüriye Bağlı Hemostatik Değişiklikler" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../.....

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN  
İç Hastalıkları Bilim Dalı  
Nefroloji Bilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN  
İç Hastalıkları Bilim Dalı  
Nefroloji Bilim Dalı

Üye Yrd.Doç.Dr. Garip ŞAHİN  
İç Hastalıkları Bilim Dalı  
Nefroloji Bilim Dalı

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

Prof. Dr. Necmi ATA  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tezimi hazırladığım süre boyunca bilgi ve emeğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet SOYDAN'a, Nefroloji Yan Dal uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan hocalarım Prof. Dr. Ahmet Uğur YALCIN, Yrd. Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Güvenir Özkurt, S. Diyabetik nefropatili hastalarda proteinüriyebağlı hemostatik değişiklikler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011.** Diyabetes Mellitus’da hiperkoagubiliteye eğilim olduğu bilinmektedir, pıhtılaşma aktivasyonunun patogenetik mekanizması tam olarak açık değildir ve multifaktöriyel orijinlidir, kronik hipergliseminin altta yatan esas patoloji olduğu kabul edilmekle birlikte, glisemik kontrolün hemostatik bozukluklarla ilgisi konusunda değişik yorumlar mevcuttur. Biz çalışmamızda diyabette ileri sürülen hiperkoagulabilite teorilerine farklı bir yaklaşımla; nefrotik sendromdaki gibi diyabetik nefropati sürecinin başlamasıyla albumin gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerle birlikte idrarla doğal antikoagulanların proteinüri nedeniyle kaybedildiği ve pıhtılaşma bozukluklarının antikoagulanların idrarla kaybı yada hypoalbuminemi nedeniyle prokoagulanların karaciğerden artmış sentezine bağlı olabileceği hipotezini ileri sürdük. Bu amaçla 10 yeni tanı almış idiyopatik nefrotik sendromlu hastayı normo-mikro- makroalbuminurik evredeki 10’ar tip II diyabetik hasta ve 12 sağlıklı kontrol grubu ile hemostatik parametreler açısından kıyas ettik. Tüm gruplarda protein c, protein s, antitrombin III, Faktör VII, VIII, IX, XI, Plazminojen, plazminojen aktivator inhibitör 1, fibrinojen, D-dimer ve platelet sayısı çalışıldı. Nefrotik sendromlu hastaların kontrol grubu ve normo-mikro-makroalbuminurik hastalardan antitrombin III düzeyi anlamlı düşük, fibrinojen düzeyleri ise anlamlı yüksek bulundu. Diyabetik hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında mikroalbuminurik hastaların fibrinojen düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunurken, normo ve makroalbuminurik hastaların fibrinojen düzeyleri normal referans aralığında olmakla birlikte makroalbuminurik hastaların fibrinojen düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Normo-mikro ve makroalbuminurik hastalarla kontrol grubunun antitrombin-III değerleri arasında farklılık yoktu. Diğer hemostatik parametreler tüm hasta gruplarında normal referans aralığı içerisindeydi. Bu bulgular diyabetik hastalardaki koagulasyona eğilimin nefrotik sendromlu hastalardaki hiperkoagulasyon mekanizmalarından farklı yönde geliştiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Nefrotik Sendrom, fibrinojen, antitrombin III

## ABSTRACT

**Güvenir Özkurt, S. Haemostatic changes in patients with diabetic nephropathy due to proteinuria. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Department of Nephrology Medical Speciality Thesis in Nephrology, Eskisehir, 2011.** It is known that diabetes may cause to hypercoagulability. The pathogenetic mechanism of coagulation activation is not completely clear and the origin is multifactorial. Hyperglycemia is accepted as main mechanism but besides, there is so many different theories about the relationship between glycemic control and haemostatic disorders. In this study, we hypothesis that with the initiation of diabetic nephropathy some natural anti coagulants could be lost in the urine like albumin and haemostatic disorders may be related with the lost of these anticoagulants or the increased production of some procoagulants from liver due to hypoalbuminemia like in nephrotic syndrome. For this reason we compared 10 new diagnosed idiopathic nephrotic syndrome patient with 10 normoalbuminuric, 10 microalbuminuric and 10 macroalbuminuric Type II diabetic patient in terms of haemostatic disorders. We included 12 healthy controls to the study. In all groups, protein c, protein s, Antithrombin III, Factor VII, VIII, IX, XI, Plazminogen, plazminogen activator inhibitor 1, fibrinogen, D-dimer and platelet count were evaluated. Antithrombin III levels of patients with nephrotic syndrome were significantly lower but fibrinogen levels were significantly higher than controls and diabetics. Microalbuminuric diabetic patients had significantly higher levels of fibrinogen than controls. Fibrinogen levels of normo and macroalbuminuric patients were all in normal range but macroalbuminuric patients had significantly higher fibrinogen levels than controls. There was no difference between diabetic patients and controls according to their Antithrombin III levels. Other haemostatic parameters were all in normal range in all patient groups. These findings make us to think that the mechanism of hyper coagulation works in a different pathway than hyper coagulation in nephrotic patients.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, Nephrotic Syndrome, fibrinogen, Antithrombin III

## İÇİNDEKİLER

|  | Sayfa |
|--|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI  | iii   |
| TEŞEKKÜR   | iv    |
| ÖZET   | v     |
| ABSTRACT   | vi    |
| İÇİNDEKİLER  | vii   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ                                     | viii  |
| TABLolar DİZİNİ  | ix    |
| 1. GİRİŞ   | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER  | 3     |
| 2.1. Normal Hemostaz   | 3     |
| 2.1.1. Koagülasyon Kaskadı (Klasik Anlayış)                        | 3     |
| 2.1.2. Pıhtılaşma Hipotezinde Yeni Görüşler                        | 4     |
| 2.2. Pıhtılaşmanın Kontrolü  | 5     |
| 2.2.1. Doğal Antikoagulanlar                                       | 5     |
| 2.2.2. Fibrinolitik Sistem   | 6     |
| 2.3. Diyabetes Mellitusta Hiperkoagülabilite ve Nedenleri          | 7     |
| 2.3.1. Endotelyal Disfonksiyon                                     | 8     |
| 2.3.2. Platelet aktivasyonu  | 9     |
| 2.3.3. Koagülasyon Anormallikleri                                  | 10    |
| 2.3.4. Fibrinolitik Aktivitede Azalma                              | 10    |
| 2.3.5. Koagülasyonun Fizyolojik İnhibitörlerindeki Değişiklikler   | 11    |
| 2.4. Nefrotik Sendrom ve Hiperkoagülabilite                        | 12    |
| 2.4.1. Zimojenler ve Ko-Faktörlerdeki Farklılıklar                 | 13    |
| 2.4.2. Fibrinojen Ve Fibrinojenin Fibrine Dönüşümünde Farklılıklar | 13    |
| 2.4.3. Fibrinolitik Sistemde Farklılıklar                          | 14    |
| 2.4.4. Koagülasyon İnhibitörlerinde Farklılıklar                   | 14    |
| 2.4.5. Platelet Fonksiyonlarında Farklılıklar                      | 15    |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM   | 17    |
| 4. BULGULAR  | 21    |
| 5. TARTIŞMA  | 42    |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER   | 52    |
| KAYNAKLAR  | 55    |



## SİMGELER ve KISALTMALAR

|        |   |
|--------|---|
| ADP    | Adenozindifosfat                              |
| AKŞ    | Açlık kan şekeri                              |
| aPC    | Aktive protein C                              |
| AT-III | Antitrombin III                               |
| BUN    | Blood urea nitrogen                           |
| C4bBP  | C4b bağlayıcı protein                         |
| Cr     | Creatinine                                    |
| CrCl   | Creatinineclearance                           |
| DM     | Diabetes Mellitus                             |
| FDP    | Fibrin degradation product                    |
| F(1+2) | Protrombin fragman 1+2                        |
| Hb     | Hemoglobin                                    |
| HbA1C  | Hemoglobin A1C                                |
| HDL    | High density lipoprotein                      |
| Lp(a)  | Lipoprotein (a)                               |
| LDL    | Low density lipoprotein                       |
| PAI-1  | Plaminogen activator inhibitor 1              |
| PCA    | Prokoagulan (doku-tipi) aktivitesi            |
| PGI2   | Prostasiklin                                  |
| RVT    | Renalventrombozu                              |
| TAFI   | Trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör |
| TF     | Tissue factor                                 |
| TFPI   | Tissue factor pathway inhibitor               |
| tPA    | Tissue type plasminogen activator             |
| uPA    | Urokinaz type plazminogen aktivator           |
| VKI    | Vücut kitle indeksi                           |
| vWF    | Von Willebrand Factor                         |
| WBC    | White blood cell                              |
| WHO    | Who Healty Organisation                       |

## TABLOLAR

|  | Sayfa |
|--|-------|
| 4.1. Diyabetik hastaların temel özellikleri  | 21    |
| 4.2. Nefrotiksendromlu hastaların genel özellikler, hemogramve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması                          | 22    |
| 4.3. Nefrotiksendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması  | 23    |
| 4.4. Diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması                                 | 24    |
| 4.5. Diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması  | 25    |
| 4.6. Diyabetik nefropatili hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması                     | 26    |
| 4.7. Diyabetik nefropatili hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması  | 27    |
| 4.8. Normoalbuminürik diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması                | 28    |
| 4.9. Normoalbuminürik diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması   | 29    |
| 4.10. Mikroalbuminürik diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması               | 30    |
| 4.11. Mikroalbuminürik diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması  | 31    |
| 4.12. Makroalbuminürik diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması               | 32    |
| 4.13. Makroalbuminürik diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması  | 33    |
| 4.14. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin karşılaştırılması                      | 34    |
| 4.15. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastaların hemostatik parametrelerinin karşılaştırılması   | 35    |
| 4.16. Nefrotik sendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin normoalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması | 36    |
| 4.17. Nefrotiksendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin Normoalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması                               | 37    |

|   | Sayfa |
|---|-------|
| 4.18. Nefrotiksendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin mikroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması | 38    |
| 4.19. Nefrotiksendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin mikroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması                              | 39    |
| 4.20. Nefrotiksendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin makroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması | 40    |
| 4.21. Nefrotiksendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin makroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması                              | 41    |

## 1.GİRİŞ

Morbidite ve mortalite nedeni olarak mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların önemli oranda yer aldığı diyabette, hematolojik bozuklukların ortaya çıktığı uzun yıllardan beri bilinmektedir (1, 2). Diyabetin hiperkoagubiliteye eğilim oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3-5). Diyabetik hastaların çoğunluğunda mortalite, koagülasyon mekanizma bozukluklarına bağlı olarak gelişmektedir. %80'lik trombotik ölüm riskinin %75'i kardiyovasküler komplikasyonlar, kalan %5'lik kısmını ise serobrovasküler olaylar ve periferik vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişir (3). Diyabetiklerde artmış koagülasyon potansiyeli, hemostatik sistemin devam eden aktivasyonu, kronik trombosit aktivasyonu ve azalmış fibrinolitik potansiyel ile ilgili önemli bulgular ortaya konmuştur (4-6).

Tip 1 ve tip 2 diyabette pıhtılaşma sistemi aktivitesinin artmış olduğu bilinmektedir. Mikroanjiopatik hastalığı gelişmiş diyabetik hastalarda, hemostatik sistem aktivasyonu izlenmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda anjiopati ve pıhtılaşma parametreleri arasındaki sebep sonuç ilişkisinin yönünü kesin olarak tesbit etmek mümkün olmamıştır. Diyabetik mikroanjiopati, sekonder makroanjiopatik aterosklerotik damar hastalığı ve yaştan bağımsız olarak hemostazı etkilemekte görülmektedir. Diyabetin bu etkisinin patogenezi tam olarak açığa kavuşmamıştır. Aterosklerozun hemostatik sistem anormalliklerine yol açtığı bilinmektedir. İleri yaştaki tip1 ve tip 2 diyabetiklerde, diyabetin hemostatik sistem üzerine olan primer etkisini aterosklerozun sekonder etkilerinden ayırtetmek mümkün görünmemektedir. Ancak bazı yayınlarda da mikro veya makrovasküler hastalığı klinik olarak gelişmemiş diyabetiklerde pıhtılaşma aktivasyonunun tesbit edildiği ve pıhtılaşma anormalliklerinin diyabetik anjiopati gelişmesinde rolü olabileceği belirtilmektedir(7).

Diyabette pıhtılaşma aktivasyonunun patogenetik mekanizması tam olarak açık değildir ve multifaktöriyel orijinlidir, kronik hipergliseminin altta yatan esas patoloji olduğu kabul edilmekle birlikte, glisemik kontrolün hemostatik bozukluklarla ilgisi konusunda değişik yorumlar mevcuttur (7).

Nefrotik sendromlu hastalarda hiperkoagubiliteye eğilim mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre bu hastalarda idrarla doğal antikoagulanlar olan protein c-s,

antitrombin III ve plazminojenin masif proteinüri nedeniyle kaybedildiği ve pıhtılaşma bozukluklarının antikoagulanların idrarla kaybı ya da hipoalbuminemi nedeniyle prokoagulanların karaciğerden artmış sentezine bağlı olduğu düşünülmektedir (8,9).

Diyabetes Mellituslu (DM) hastalarda da koagulasyona eğilim mevcuttur ve multifaktöriyel orijinlidir; DM'de de koagulasyona eğilimin nedenlerinden biri, NS'da olduğu gibi proteinüri nedeniyle doğal antikoagulanların idrarla kaybı yada hipoalbuminemiye bağlı prokoagulanların karaciğerden artmış sentezine bağlı olabilir mi? Literatürde proteinürisi olan diyabetik hastaları idiyopatik nefrotik sendromu olan hastalarla hemostatik parametreler yönünden karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda, diyabetik hastalarda proteinüri derecesine bağlı olarak oluşan hemostatik değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Hemostaz

Kanama ve trombozlu hastaların tam teşhisi ve tedavisi hemostaz patofizyolojisinin iyi bilinmesine ihtiyaç gösterir. Süreç primer ve sekonder komponentlere ayrılır ve travma, cerrahi veya hastalık vasküler endotelial hattı yaraladığı ve kan subendotelial bağ dokusuna temas ettiği zaman başlatılır. Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşumu sürecine *primer hemostaz* adı verilir. Bu süreç yaralanma yerinde saniyeler içinde meydana gelir ve kapiller, küçük arteriyol ve venüllerden kan kaybını durdurmada esas önceliğe sahiptir. *Sekonder hemostaz* fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir. Tamamlanması için birkaç dakikaya ihtiyaç vardır. Fibrin bağları primer hemostatik plağın güçlenmesini sağlar. Bu reaksiyon özellikle daha büyük damarlar için önemlidir ve yaralanma sonrası saatler ve günler içerisinde kanamadan korur. Burada ayrı olaylar geliştiği halde, primer ve sekonder hemostaz yakından ilişkilidir. Örneğin, aktive olmuş trombositler plazma koagülasyonunu hızlandırır ve trombin gibi plazma koagülasyonunun reaksiyon ürünleri trombosit aktivasyonunu uyarır(10).

Etkin primer hemostaz üç kritik olaya ihtiyaç gösterir; trombosit adezyonu, granül salınımı ve trombosit agregasyonu (10).

Primer hemostatik plak oluştuğu zaman plazma koagülasyon proteinleri sekonder hemostazı başlatacak şekilde aktive olurlar (10).

#### 2.1.1. Koagülasyon Kaskadı (Klasik Anlayış)

Klasik anlayış koagülasyon kaskadını birbirinden bağımsız iki farklı yol olarak tanımlar: *intrinsik yol* (parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ile ölçülür) ve *ekstrinsik yol* (protrombin zamanı (PT) ile ölçülür). Bu iki yol Faktör X'un aktiflenmesi noktasında birleşir; Faktör X'dan fibrin oluşumuna dek devam eden olaylar bütününe de ortak yol adı verilir (10).

#### 2.1.2. Pıhtılaşma Hipotezinde Yeni Görüşler

Bu hipoteze göre pıhtılaşmanın aktivasyonu endotel zedelenmesi sonucu

kanla temas eden subendotelial hücrelerden açığa çıkan doku faktörü (tissue factor=TF) ile başlamaktadır. Plazmada bulunan Factor (F)VII veya FVIIa, TF'ne bağlanarak TF/FVIIa kompleksini oluşturur ve bu kompleks FX ve FIX'u aktive eder. FXa ile birleşen doku faktörü yolu inhibitörünün (tissue factor pathway inhibitor: TFPI) inhibitör etkisi belirginleşir ve TF/FVIIa inhibe edilerek daha fazla FIX ve FX'un aktive olması engellenir. Bu aşamadan sonra, FX aktivasyonu hemen hemen tamamen FIXa ve FVIIIa üzerinden (intrensek yol) olur. FXI eksikliğinde hafif de olsa kanama gözlenmesi nedeniyle, ilk başta TF/FVIIa tarafından oluşturulan FIXa'nın yeterli miktarda olmadığı, normal pıhtılaşma için FXIa tarafından da bir miktar FIX aktivasyonu gerekli olduğu düşünülmektedir. FXI aktivasyonunun mekanizmaları net olarak anlaşılamamıştır, ancak pıhtılaşmanın başlangıcında değil de TF/FVIIa yoluyla bir miktar FX aktivasyonu ve trombin oluşumu sağlandıktan sonra, trombin tarafından aktive edildiği sanılmaktadır. Ayrıca FXI'in çok yavaş da olsa kendi kendini aktive edebildiği gösterilmiştir (11).

Bu hipotez, kaskad hipotezinden önemli farklılıklar göstermektedir.

1-İntrensek-ekstrensek-ortak yol gibi farklı yollar yoktur. Pıhtılaşma tek yoldan (TFyolundan) başlamaktadır.

2-FXII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojene gerek olmadan, pıhtılaşma reaksiyonları açıklanmaktadır.

3-Pıhtılaşma işlemi, FXa ve trombin oluşumu ile bitmez. Aksine başlangıçta kısmen yavaş olan reaksiyonların hızlanması için FXa ve trombin gereklidir. Çünkü FV, FVIII ve FXI aktivasyonu için trombine gerek vardır.

4-Pıhtılaşmanın başlamasında TF yolu tek başlangıçtır, ama TFPI tarafından hızla inhibe olduğu için, FX aktivasyonunun devamı için FIXa ve FVIII a kesinlikle gereklidir (11).

## 2.2. Pıhtılaşmanın Kontrolü

Pıhtılaşmanın kontrolü, her biri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Normalde dengeli çalışan pıhtılaşma başlatıcı (protrombotik-prokuagulan) ve pıhtılaşma önleyici (antitrombotik antikoagulan) mekanizmalar tromboz oluşmasını engeller (11).

### 2.2.1. Doğal Antikoagulanlar

Pıhtılaşmanın başlamasıyla birlikte doğal antikoagulanlar ya da fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleri adı verilen çeşitli proteinler aktive edilir ve pıhtılaşmanın kontrolsüz bir şekilde devam etmesi önlenir. Bu inhibitörler protein C, protein S ve antitrombin III'dür. Son yıllarda bulunan TFPI de önemli bir pıhtılaşma inhibitörüdür(11).

#### Protein C

İlk kez 1960'da bulunan K vitaminine bağımlı bir protein olan protein C, pıhtılaşma sisteminin önemli bir inhibitörüdür. Karaciğerde yapılan protein C'nin molekül ağırlığı 60 000 dalton kadardır. Protein C pıhtılaşma önleyici etkisini asıl olarak FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek gösterir. Fibrinolizi hızlandırıcı etkisi de vardır. Bu etkileri gösterebilmesi için, önce trombin tarafından aktive edilerek aktive protein C (aPC)'ye dönüşmelidir. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, trombomodülin adı verilen endotel hücre reseptörüne bağlanınca fibrinojeni fibrine dönüştürme (prokuagulan) özelliğini kaybeder; aksine protein C'yi aktive eder, yani antikoagulan özellik kazanır. APC'nin FVa ve FVIIIa üzerindeki proteolitik etkisi, diğer bir K vitaminine bağımlı faktör olan protein S varlığında önemli derecede artar(11).

#### Protein S

İlk kez 1977'de bulunan protein S, molekül ağırlığı 70 000 dalton olan K vitaminine bağımlı bir proteindir. Protein C'nin FVa ve FVIIIa'yı inaktive ettiği reaksiyonların kofaktörüdür. Protein S, normalde plazmada ve plateletlerin alfa granüllerinde bulunur. Plazma protein S miktarının yaklaşık %40-50'si C4b-bağlayıcı protein (C4bBP)'e bağlı, %50-60'ı serbesttir. Aktif olan kısmı serbest Protein S'dir, bağlı protein S ile denge halindedir (11).

#### Antitrombin III

Molekül ağırlığı 65 000 dalton olan antitrombin III (AT III), karaciğerde yapılan bir  $\alpha$ -2 globulindir. Trombin ve FXa, FIXa, FXIa, FXIIa, aPC ve kallikrein



gibi diğ er serin proteazları inaktive ederek pıhtılaşma kaskadının çeşitli aşamalarında pıhtılaşma önleyici etki gösterir (11).

### **2.2.2. Fibrinolitik Sistem**

Hemostaz sürecinde fibrinoliz (pıhtının erimesi) en az kuagulasyon kadar önemlidir. Fibrinolizin başlıca elemanları plazminojen/plazmin ve tPA( tissue-type plasminogen activator)'dır. Bunun dışında plazmin inhibitörleri(en bilineni alfa 2 antiplazmin'dir) ve plazminojen aktivasyon inhibitörleri de vardır (12).

#### **Plazminojen/Plazmin**

Plazmin fibrini parçalayarak pıhtının çözülmesine neden olan enzimdir. Plazmin dolaşımda plazminojen (inaktif) olarak bulunur. Plazminojen primer olarak, endotel hücrelerden salınan t-PA ile aktive edilir. Plazminojen aynı zamanda ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA), streptokinaz ile de aktive olabilir (12). Fibrinin plazmin ile yıkımı sonucu fibrin yıkım ürünleri (fibrin degradation products: FDP) ortaya çıkar. FDP koagulasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. FDP düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan birçok test vardır. Bunlardan biri olan ve FXIIIa'nın çapraz bağladığı fibrinin parçalanmasıyla oluşan D-dimer spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Dolaşımda D-dimer saptanması bir taraftan trombinin aktive olduğunu fibrin pıhtısının ve FXIIIa'nın oluştuğunu diğ er taraftan da plazminojenin plazmine dönüşüp çapraz bağlanmış fibrin pıhtısını parçaladığını gösterir. Duyarlı D-dimer testleri bazen derin ven trombozu veya pulmoner emboli tanısını dışlamak için kullanılmaktadır. Duyarlı bir test kullanılarak yapılmış ve negatif bulunmuş bir D-dimer testi ciddi bir trombus olmadığının kanıtıdır (12).

Fibrinolizin, fibrinin olduğu bölge dışına yayılmasının önlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bunu plazminojen aktivator inhibitörleri sağlar. Major plazminojen aktivatör inhibitörü, plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1)'dir. Plateletlerdeki alfa granüllerde depolanıp salgılanan PAI-1, 45-50 000 dalton ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. PAI-1, fibrinolizi başlatan proteolitik enzimler olan t-PA ve ürokinazla 1:1 kovalen bağlı kompleksler oluşturarak, fibrinolizin kontrolsüz devam etmesini engeller. Fibrinolizi inhibe ettiği için PAI-1 pıhtılaşmayı hızlandırıcı (prokuagulan) etkilidir. PAI-1 ile birleşerek oluşturdukları kompleks içinde yer alan t-PA ve ürokinaz aktivitelerini kaybederler. Bu

kompleksler karaciğerde hızla katabolize olur. Bu sayede fibrinoliz nanometre düzeyindeki küçük mesafelerde lokalize edilir. PAI-1 plazminojen aktivasyonunu kontrol ederken, oluşan plazmin de alfa-2 antiplazmin tarafından inhibe edilir. 70 000 dalton molekül ağırlığında bir glikoprotein olan alfa-2 antiplazmin, plazmada bulunan serbest plazminin başlıca inhibitörüdür. Karaciğerde yapıldığı sanılmaktadır. Plazminle hızla 1:1 kompleks oluşturarak, fibrine bağlanmasını engeller. Alfa-2 makroglobülin ise plazma antiplazmin sisteminin alfa-2 antiplazminden sonra ikinci önemli antiplazminidir. Yapım yeri ve biyokinetiği tam olarak bilinmemekle birlikte, fibroblast, plateletler ve endotel hücrelerinde yapılabildiği gösterilmiştir (11).

### **2.3. Diyabetes Mellitusta Hiperkoagulabilite ve Nedenleri**

Epidemiyolojik çalışmalarda, diyabetik hastalarda daha sık tromboembolik olay geliştiği saptanmıştır. Akut kardiovasküler hastalık ve serebrovasküler olay gibi damar hastalıkları tip 2 diyabetes mellitus hastalarının ölüm nedenlerinin %80'den sorumludur. Bu nedenle araştırmalar, diyabette kronik komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Metabolik kontrolün bozukluğu ile ilişkili görünen trombofili, mikro ve makrovasküler hastalığa katkıda bulunmaktadır. Hemostatik değişikliklerin hastalığın progresyonu ile korele olduğu ve iyi kontrol edilen diyabette bu değişikliklerin çok az ya da hiç olmadığı izlenmiştir. Diyabetes mellitustaki trombus oluşumu ve aterosklerozisin başlıca nedenleri olarak endotel hücre hasarı, trombosit ve pıhtılaşma ile ilgili proteinlerdeki değişiklikler, fibrinolitik sistemde aksama, lipid metabolizması değişiklikleri ve makrofajlardan salınan düz kas büyüme faktörleri suçlanmaktadır. Bu değişikliklerin altında yatan patogenetik mekanizmalar olarak hiperinsülinemi, hiperglisemi, nonenzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve aldoz redüktaz yolundaki değişiklikler öne sürülmektedir. Diyabette fibrinojen, faktör VII, VIII, IX, X, XII, kallikrein ve von Willebrand faktörün plazma düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yakın dönemde, bu hemostatik faktörlerin mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynadıklarını düşündüren çalışmalar yayınlanmıştır (7).

Diyabet kan basıncı ve lipid metabolizmasında görülen değişikliklere ilave olarak çeşitli mekanizmalarla koroner tromboz ve kardiyovasküler risk artışına neden olabilir (13) , bu mekanizmalar şunlardır;

- 1-Endotelial disfonksiyon
- 2-Platelet aktivasyonu
- 3-Koagulasyon anormallikleri
- 4-Fibrinolitik aktivitede azalma
- 5-Koagulasyonun fizyolojik inhibitörlerindeki değişiklikler

### **2.3.1. Endotelial Disfonksiyon**

Vasküler endotelin lokal hemostatik olayların düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (14). Uygunsuz koagulasyonu önleyen ana savunma mekanizmaları endotelial hücre yüzeyinde bulunmaktadır (15). Endoteliumun kendisinin von Willebrand faktör (vWF) gibi prokoagulan faktörler ve heparan sülfat ve trombomodulin gibi antikoagulan faktörler ürettiği bilinmektedir (16,17). Tip 2 diyabette de endotelial disfonksiyon olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen çoklu mekanizmalar rol almaktadır; aslında insülin direnci sendromunun bileşenleri diyabetteki disfonksiyonel endoteliumun gelişiminde önemli olabilir (18). Endotel bütünlüğünü değerlendirmek için çeşitli yaklaşımlar (örneğin morfolojik, fonksiyonel ve biyolojik) kullanılabilir. Farklı proaterojenik durumlarda vWF, endotelin-1 ve adezyon molekülleri gibi biyolojik markerların plazma düzeyleri endotelial fonksiyonu yansıtabilir (19-21). Tip 2 diyabet hastalarında endotelial hücreler tarafından sentezlenen bir glikoprotein olan vWF düzeylerinin artması vasküler hasarla birlikte (22).

Endotelial hücrelerin pro-trombotik ve antitrombotik mekanizmalar serisi açığa çıkardığı bilinmektedir (tablo 2). Bunlardan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) platelet agregasyonunu inhibe eder ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) fibrinin plazmin tarafından yıkılmasını tetikler. Öte yandan endotelial hücrelerin pro-koagulan (doku-tipi) aktivitesi (PCA) hiperkoagulabl bir duruma yol açarken plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) fibrinolizisi bozar. Diabetes mellitus'un tipi ne olursa olsun bu fonksiyonların çoğu diyabetik hastalarda anormaldir ve mevcut veriler diyabetik hastaların hiperkoagulabl durumlarında bu endotelial anormalliklerin rolü olduğunu göstermektedir (14).

### **2.3.2. Platelet Aktivasyonu**

Diyabetiklerin trombositlerinde, intrasellüler olarak proinflamatuvar bir

protein olan sCD4OL artmıştır. Bu protein kardiyovasküler riskin habercisidir. Glikoz ve ileri glikozillenme ürünleri sCD4OL salınımını trombositlerden başlatır (23). Diyabetik hastaların trombositleri hiperreaktiftir. Adezyon, agregasyon kabiliyetleri artmış olduğu gibi, trombin oluşturmaları da artmıştır (24). Tip 2 diyabetiklerin trombositlerinden sitozolik Ca iyonlarının mobilizasyonu ve trombositlere Ca iyonları girişi artmıştır. Bu da diyabetiklerin trombositlerinin hiperreaktif olması demektir. Ayrıca diyabetiklerden elde edilen trombositler, hem istirahat halinde hem uyarılma halinde, kontrol grupuna göre daha fazla oksidleyici üretirler (25).

Bazı araştırmacılara göre, diyabetiklerde trombosit agregasyonunun artışı, trombosit glikoproteinlerinin glikozillenmesine bağlı olabilir. Trombosit glikoproteinlerinde glikozillenme olması trombositlerin yapısında ve düzeyinde değişimlere yol açar. Ayrıca membran lipid dinamikleri de değişir. Hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres, transkripsiyon faktörlerini etkinleştirir. Böylece endotelyumu protrombotik bir koşula yöneltir. Trombositler aktive olur. Diyabetiklerin glisemilerinin iyi ayarlanması, trombosit fonksiyonlarını düzeltir. Bu da aksi yönden bir kanıt olur (26). Diyabetiklerde trombosit adhezyon proteinleri adı verilen P-selektin ve glikoprotein IIb/IIIa kronik olarak artmıştır (27).

### **2.3.3. Koagülasyon Anormallikleri**

Diyabetik hastalarda gözlenen prokoagulan durum katastrofik kardiyovasküler olay riskine katkıda bulunabilir. Fibrinojen, faktör VII, IX ve XII, kallikrein ve vWF gibi birçok pıhtılaşma faktörünün plazma düzeyleri diyabette yükselir (3, 28, 29). Bu hiperkoagulan duruma yol açan neden endotelial hücre yüzeyi ile plazmadaki hemostatik faktörler arasındaki dengesizlik olabilir. Şu ana dek fibrinojen ve antitrombin aktivitesi gibi plazma parametreleri ve vWF gibi endotel-bağımlı parametreler kullanılarak trombin formasyonu lehinde bir duruma dair indirekt bulgular elde edilmiştir (16, 17).

Fibrinojen; trombotik olayların patogeneğinde önemli olduğu düşünülen bazı mekanizmalarda önemlidir (örneğin platelet agregasyonu, kan viskozitesi, endotelial hücre hasarı gibi). 1980'lerdeki epidemiyolojik çalışmalarda plazma fibrinojen düzeyleri ile kardiyovasküler ölüm arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30). Bu çalışmalarda bu ilişki; serum kolesterolü ile olan ilişkiden daha güçlüydü ve

yüksek plazma glukozu ve glikolize hemoglobin gibi bazı faktörler anormal yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu çalışmaların bazılarında strok ve MI'ı tahmin etme konusunda yüksek plazma faktör VII düzeyleri en az yüksek plazma fibrinojeni kadar güçlüydü (31, 32). Plazma fibrinojeninde olduğu gibi yüksek faktör VII düzeyleri plazma glukozu ile koreleydi (16). Son dönemlerde glukoz infüzyonunun normal ve diyabetik kişilerde plazma faktör VII artışına yol açtığı gösterilmiştir (33).

#### **2.3.4. Fibrinolitik Aktivitede Azalma**

Bazı çalışmalara göre diyabetiklerde fibrinolitik sistem aktivitesinin arttığı (34-36), azaldığı (37-39) veya değişmediği (40) saptanmıştır. Ancak çoğu çalışmada koagülasyon artışına yol açan hipofibrinolizis gösterilmiştir. Hipofibrinolizis, plazminojenin en önemli aktivatörü olan tPA ekspresyonunun azalmasına (17) veya PAI-1 artışına (41-43) bağlı olabilir; PAI-1'in tip 2 diyabette kardiyovasküler risk açısından bağımsız bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Diyabetes melitus'ta fibrinolitik olayların bazı aktivatörleri ve inhibitörleri anormal olmakla birlikte bazı yayınlara göre Tip II diyabetik hastalarda özellikle t-PA ve onun inhibitörü olan PAI-1 düzeyi artmıştır. Bununla birlikte bu hastalarda plazma PAI-1 artışı t-PA artışından daha fazladır. Dolayısıyla diyabette hipofibrinolitik bir durum meydana gelir. Bu durum genelde trombotik olaylara yatkınlığı olan hastalarda bulunur (44). Diğer bir fibrinolizis inhibitörü Lp(a) düzeylerinin diyabetik hastalarda anormal yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu da trombotik yatkınlıklara katkıda bulunabilir. Ancak bu konuda çelişkili veriler bulunmaktadır (45).

#### **2.3.5. Koagülasyonun Fizyolojik İnhibitörlerindeki Değişiklikler**

Koagülasyon kaskadı; bir serin proteazın (trombin) solubl bir proteinin (fibrinojen) insolubl bir hale (fibrin) dönüşmesine yol açtığı kompleks bir mekanizmadır. Trombin; koagülasyon sisteminin ana enzimidir ve doğal antikoagulanlar olarak adlandırılan bazı plazma inhibitörleri; hiperkoagulabl bir durumun tetiklenmesini önler (46). Bu inhibitörlerdeki anormallik olan hastalarda yapılan çalışmalar; bunların düşük düzeylerinin hiperkoagulabl bir durum ve ciddi trombozis yatkınlığı oluşturduğunu göstermiştir (46).

Diyabette pıhtılaşma aktivasyonunun patogenetik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hiperglisemiyle ilişkili olarak antikoagulan sistem bileşenlerindeki bozukluklar önemli olabilir, çünkü diyabetik ve non-diyabetik kişilerde hipergliseminin antikoagulan protein AT-III'ün biyolojik aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir (47). Bu AT-III disfonksiyonunun nedeninin nonenzimatik glikasyona bağlı yapısal değişiklik olduğu öne sürülmüştür (48). Bazı çalışmalarda plazma AT-III düzeylerinin azaldığı (49) veya değişmediği (50) bildirilmiştir. Bu çalışmalarda trombin-antitrombin kompleksi artışı saptanmıştır. Antikoagulan protein C yolağındaki anormallikler de diyabetik hastalarda hiperkoagulabiliteye yol açabilir. Protein C ve kofaktörü protein S'in plazma antijen düzeyleri diyabetin tipine bağlı olarak bazı makalelerde azalmış ve artmış olarak bildirilmiştir. Tip 1 diyabetik hastalarda plazma protein C antijen düzeylerinin azaldığı bildirilirken tip 2 diyabetik hastalarda yüksek bulunmuştur (51-53).

Değişik çalışmalarda farklı sonuçların alınmasının sebebi hem sadece antijenik seviyelerin ölçülmesi, hem de farklı tip ve süredeki diyabetlilerde değişken glisemik kontrol düzeyi ve farklı tedavi tipleri gibi parametreleri etkileyebilecek farklı hastaların araştırılmış olmasındandır. Ayrıca bu çalışmalarda eş zamanlı aktive protein C tayini de yapılmadığı için protein C yolağı hakkında fikir yürütmek zordur (54).

Antitrombin III ise normal antijenik konsantrasyonda bulunsa bile biyolojik aktivitesi azalmış olabilir (50). Antitrombin III ile ilgili yapılmış çalışmalarda da protein C ve protein S 'de olduğu gibi çelişkili yayımlar mevcuttur (55).

#### **2.4. Nefrotik Sendrom ve Hiperkoagulabilite**

Renal ven trombozu (RVT) başta olmak üzere tromboembolik fenomenler nefrotik sendromlu hastalarda en önemli komplikasyonlardan biri olarak yerini korumaktadır. Özellikle membranöz nefropatili hastalarda renal ven trombozu insidansı %5 ile %62 arasında değişmektedir (ortalama%35). Ayrıca nefrotik sendromlu hastalarda renal ven trombozu dışındaki tromboembolik komplikasyonlar %8,5 ile %44 arasında görülmektedir (ortalama %20). Pulmoner emboli en sık ve en ciddi komplikasyon olup %8 oranında görülür (56).

Nefrotik sendromlu hastalarda trombozun ortaya çıktığı yüzyılı aşkın süredir bilinmesine rağmen, ilk olarak 1948'de Addis bu komplikasyonların yüksek oranına

dikkat çekmiştir (57). Nefrotik hastalarda kortikosteroid tedavisinin kullanılmaya başlaması tromboz insidansını arttırmış olabilir (57). Ayrıca tromboz oluşumuna katkıda bulunan bir diğer faktör de nefrotik hastalarda furosemid ve tiazidler gibi diüretiklerin yaygın kullanımı olabilir. Bu ajanlar volüm kaybettirici etkileri ile hemokonsantrasyona neden olarak trombotik komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlayabilirler (56).

#### **2.4.1. Zimojenler ve Ko-Faktörlerdeki Farklılıklar**

Plazma prokoagülan aktivitesi ile ilişkili çalışmalar F IX, XI ve XII düzeylerinde azalmayı gösterir. Bu proteinlerin düşük seviyeleri yetersiz protein sentezinden çok küçük moleküler boyutları nedeniyle idrar ile kayıplarına bağlanabilir. Bu özellikle de bir çok proteolitik yolda rol alan FXII için geçerlidir. FXII'nin devamlı aktivasyonu sadece artmış koagülasyon yolaklarının başlamasına değil, aynı zamanda fibrinolitik sistem ve kinin-kallikrein sistemlerinin de tetiklenmesine neden olur. FIX prokoagülan aktivitesi daha değişken olup normal, azalmış ve artmış bulunmuştur. Bazı gözlemciler üriner ve plazma faktör IX düzeyleri ile proteinüri derecesi arasında ilişki olduğunu belirtirken, diğerleri bunu doğrulamamaktadır. F II ve kombine F VII ve X düzeylerinde artış da ayrıca tanımlanmıştır. Genel olarak tüm zimojen anormallikleri nefrotik sendromun klinik remisyonu ile normale dönme eğilimindedir (56).

Ko-faktörlerin (FV ve VIII) düzeyleri nefrotik sendromda artmış olarak gözlenir (58-61). Kanfer ve arkadaşları 57 nefrotik hastanın 22'sinde %200'ü aşan F VIII aktivitesini ortaya koymuştur (60). Bir kaç çalışma Faktör V ve VIII'in artışı ile serum albüminindeki düşüş arasında bir korelasyon ortaya koymuştur (60-62). Bu değişiklikler karaciğerden bu proteinin artmış sentezi ile sonuçlanır, karaciğer hücrelerinin mitokondrileri bu proteinlerin çoğunun üretiminde son noktadır (63). Plazma onkotik basıncında bir azalma ve/veya serum albumin konsantrasyonunda düşme hücreler tarafından algılanabilir, farklı proteinlerin üretimine yönelerek cevap verebilirler. F V ve VIII nefrotik hastaların idrarında bulunmaz, bu molekül büyüklükleri ile ilişkili olabilir (56).

#### **2.4.2. Fibrinojen ve Fibrinojenin Fibrine Dönüşümünde Farklılıklar**

Plazma fibrinojen seviyelerinin yükselmesi nefrotik hastalarda gözlemlenen

sebat edici ve belirgin bir anormalliktir (59-61, 64). Takeda ve Chen I-131 bağılı fibrinojen kullanarak fibrinojen katabolizma oranının normal olduğunu ve artmış plazma fibrinojen seviyesinin üriner protein kaybı ile orantılı artmış sentezden kaynaklandığını gözlemlemiştir (65). Kanfer ve arkadaşlarının çalışmasında 40 nefrotik hastanın 35'inde hiperfibrinojenemi vardı, ortalama plazma fibrinojen düzeyi 630 mg/dl idi (60). Ek olarak fibrinojen ve kolesterol düzeyleri arasında belirgin direkt ilişki mevcut olup ikisi de serum albümin düzeyleri ile ters ilişkilidir (60-63). Nefrotik hastalarda fibrinojen düzeyi 1 g/dl kadar yüksek olabilir ve plazma viskozitesinde belirgin değişiklik ile kendini belli eder (64). Artmış plazma fibrinojen konsantrasyonu artmış hepatik sentezi yansıtır, intravasküler dağılım daralmış olabilir ve nefrotik hastada normal fibrinojen degradasyon oranı vardır. Hiperkoagülabl durumda yüksek fibrinojen düzeyi önemli rol oynar (56).

#### **2.4.3. Fibrinolitik Sistemde Farklılıklar**

Fibrinolitik sistemin temel fonksiyonu bir betaglobulin olan plazminojeni plazminojen aktivatörleri sayesinde aktif serum proteazı olan plazmine çevirmektir. Bu sistem, plazminojen ve plazminin 4 inhibitörü ile kontrol edilir. Bu inhibitörler; alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antitripsin, antitrombin III ve C1 inaktivatördür. Pek çok klinik araştırma defektif fibrinoliz ile tromboz arasında ilişki varlığını ortaya koymuştur. Oral kontraseptif kullanımı (66), hamilelik (67), post-op durum (68), maligniteler (69), obezite (70), ve nefrotik sendrom (71) bu ilişkili durumlardandır. Nefrotik hastalarda fibrinolitik sistem anormallikleri ile ilgili bildirilmiş veriler çelişkilidir. Genel olarak plazma plazminojen konsantrasyonu azalmıştır (71-74). Bu durum düşük serum albumin düzeyi ve proteinürinin derecesi ile ilişkilidir (74-76). Ek olarak bu hastalarda antiplazmin aktivitenin (alfa-1 antitripsin) azaldığı da bildirilmiştir (61). Plazma albumin, plazma plazminojen ve alfa-1 antitripsin arasındaki ilişki plazminojen ve albüminin birlikte üriner kaybı bu düşük seviyelerden sorumlu olabilir (72).

#### **2.4.4. Koagülasyon İnhibitörlerinde Farklılıklar**

AT-III bir alfa-2 globulindir, trombinin ana inhibitörüdür ve koagülasyon inhibitörlerinin en önemlisi gibi görünmektedir (77). Ayrıca aktive F XII, IX, X, XI' i ve plazmini de inhibe eder. Kauffman ve arkadaşları proteinürisi olan 48 hastada AT-



III seviyeleri ile tromboembolik olaylar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (78). Hastaların 9'unda tromboz bulgusu olup bunların 4'ü RVT idi. Bu 9 hastanın 8'inde serum AT-III düzeyleri %70'in altındaydı. AT-III konsantrasyonu ile üriner protein ekskresyonu arasında kuvvetli bir ilişki vardı. 24 saatte 10 gramın altında protein ekskresyonu olan 32 hastanın 6'sında AT-III düzeyleri %85'in altındaydı; 24 saatte 10 gramın üzerinde protein ekskresyonu olan 16 hastanın 13'ünde ise düşük AT-III seviyeleri mevcuttu. Moleküler ağırlığının göreceli olarak düşük olmasından ötürü, proteinürili hastalarda AT-III'ün üriner ekskresyonu beklenen bir bulgudur. Benzer molekül ağırlıkları nedeniyle AT-III ve albuminin renal klirensleri karşılaştırılmıştır ve bu iki proteinin konsantrasyonları arasında belirgin yakın ilişki saptanmıştır ( $P < 0.001$ ). 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 AT-III seviyelerinin prokoagülan faktörleri inaktive etmede yetersiz kalması ile ilişkili olabileceği kabul edilmiştir (78).

Nefrotik sendromlu hastalardaki hiperkoagülabilitede Antithrombin III, Protein-C ve Protein-S düzeylerindeki değişimin rolü olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Proteinüri ile birlikte söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin kaybının hiperkoagülabilitede rolü olduğunu ileri sürenler olduğu gibi, bu koagülasyon inhibitörlerinin normal veya yüksek düzeyde olduğunu iddia eden yazarlar da mevcuttur. Yüksek olduğunu iddia eden yazılarda, söz konusu antikagülan proteinlerin idrar ile kaybının arttığı ve kompensatris olarak karaciğerde sentezlerinin arttığı öne sürülmektedir. Bazı yazılarda ise, söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin normal veya yüksek konsantrasyonda olabileceği, fakat aktivitelerinin düşük olduğu belirtilmektedir (79).

#### **2.4.5. Platelet Fonksiyonlarında Farklılıklar**

Trombosit fonksiyonlarında ve trombositlerden çeşitli proteinlerin salınmasında pek çok anormallikler artmış tromboembolik fenomenlerle ilişkili bulunmuştur. Ancak trombositoz veya hiperaktif plateletler mevcut olsa bile bunların tromboza predispozisyon oluşturduğuna dair kesin kanıt yoktur. Pre-trombotik durumun saptanmasında faydalı olabileceği düşünülerek platelet fonksiyonunun bir parçası olarak salınan proteinlerin ölçülmesini sağlayacak yöntemler geliştirilmiştir ve bir grup araştırmacı arteriel ve venöz trombozda platelet faktör 4 düzeyinde artış

bildirmiştir (80, 81). Trombositlerden salınan spesifik bir protein olan B-tromboglobulin platelet agregasyonuna bağı olarak salınır, pulmoner embolizmi hastalarda bu proteinin artmış seviyeleri gösterilmiştir (82).

Trombositoz nefrotik sendromlu hastalarda genellikle vardır (59, 60). Bunun yanı sıra normal platelet seviyeleri de bildirilmiştir (83, 84). Yetişkin nefrotik sendromlu hastalarda ADP ve kollajenle artmış platelet agregasyonu gözlenirken, epinefrinle agregasyonda artış saptanmamıştır (64). Hiperlipideminin platelet fonksiyonlarını etkilediği bilinir ve nefrotik hastalarda da platelet agregasyonunu artırıyor olabilir. Familial tip II hiperkolesterolemili hastalarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki serum lipoprotein konsantrasyonu platelet membranının lipit kompozisyonunu değiştirerek platelet reaktivitesini etkileyebilir ve hiperkolesterolemi ağıre edici ajanlara karşı platelet duyarlılığını in vitro olarak artırır (85, 86). Nefrotik hastalarda platelet agregasyonu tip II hiperlipoproteinemili hastalarda gözlenene benzer olarak artmıştır ve plateletleri kollajene kısmen duyarlıdır (64). Platelet fosfolipitlerinden veya başka bir yerden salınan araşidonik asitin plateletleri ağıre eden metabolitlerine çevrilmesinin albumin tarafından regüle edildiği bilinmektedir (87, 88). Hipotetik olarak nefrotik hastalarda hipoalbuminemi varlığında araşidonik asit, endoperoxitler ve trombaksan A2 gibi platelet ağıre edici maddelere metabolize olabilecektir. Bu hipotezle bağlantılı olarak platelet fonksiyon anormallikleri hipoalbumineminin derecesi ve proteinürinin ciddiyeti ile ilişkilidir (89).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen ve en az 1 yıl önce tanı almış 30 diyabetik hasta (10 normoalbuminürik, 10 mikroalbuminürik, 10 makroalbuminürik), 10 yeni tanı almış idiyopatik nefrotik sendromlu hasta ve 12 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, diyabetik hastaların tamamı tip 2 (18 kadın, 12 erkek) diabetes mellitus tanısı almışlardı. Diyabetik hastaların hastalık süresi  $60.3 \pm 13.24$  ay idi. Tip 2 diyabetik hastaların 19'u insülin, 11'i oral hipoglisemik ilaç kullanıyordu.

Antikoagülan tedavi alan, doğum kontrol ilacı kullanan, yakın zamanda tromboembolik olay geçirmiş, karaciğer hastalığı, akut veya kronik infeksiyon veya inflamasyonu olan, kreatinin klirensi 35 ml/dakikanın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edildi ( $\text{kg/m}^2$ ). Hastaların böbrek fonksiyonları, serum üre, kreatinin, mikroalbuminüri ve kreatinin kleransi ölçümü ile değerlendirildi. Üriner enfeksiyon ve hematuri ekarte edildikten sonra toplanan idrarda 24 saatlik albumin atılım hızı hesaplandı. Albumin atılımı 0-30mg/gün ise normoalbuminüri en az iki kez 30 ile 300mg/gün arasında tesbit edilen değerler mikroalbuminüri, 300mg/gün üzerindeki değerler ise makroalbuminüri olarak tanımlandı. 30 mg/günün üzerindeki değerler diyabetik nefropati süreci olarak kabul edildi. Diyabetik retinopati tanısı, bir oftalmolog tarafından pupiller dilate edildikten sonra yapılan oftalmolojik değerlendirme sonucu konuldu. Mikroanevrizma, intraretinal kanama, eksuda ve maküler ödemin varlığı background retinopati olarak değerlendirildi. Proliferatif retinopati; neovaskülarizasyon, vitröz kanama, fibröz proliferasyon, retinal traksiyon ve fotokoagülasyon skarları olarak tanımlandı. Periferik nöropati, el ve/veya ayaklarda hissizlik, disestezi ve/veya parastezi, dokunmakla hipersensitivite, yanıcı tarzda ağrı, nöropatik ayak ülseri, derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybı belirti ve bulguları ile elektrofizyolojik çalışma sonucunda düşünüldü.

Makroanjyopati, şu üç bulgu varlığında tanımlandı:

a) Koroner arter hastalığı (pozitif egzersiz testi ve anjina öyküsü veya

anormal koroner anjiyografi veya myokardial enfarktüs öyküsü - bu bulgular elektrokardiografik ve biyokimyasal kriterler ile kanıtlandı-).

b) İskemik inme (serebral kompütarize aksiyel tomografi veya nükleer magnetik rezonans veya benzeri ile dokümente edilmiş hastalık öyküsü).

c) Periferel vasküler hastalık (arteriyel basıncın alınmaması, anormal Doppler basıncı ve intermitan klaudikasyon öyküsü veya rekonstrüktif vasküler cerrahi öyküsü veya amputasyon).

Hastaların metabolik kontrollerinin değerlendirilmesi açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c ölçümleri ile yapıldı.

Hastalarda ve kontrol grubunda hemogram, tam biyokimya, HbA1C, aktive protein c, serbest protein s düzeyleri, Antitrombin III, Fibrinojen, D-dimer, Faktor VII, VIII, IX, XI düzeyleri, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitör-I, 24 saatlik idrarda protein, kreatinin, mikroalbumin çalışıldı.

Hastalardan hematolojik ve biyokimyasal parametreler için gereken kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben plastik enjektörlerle venöz yoldan alındı.

Biyokimyasal parametreler için kanlar cam tüplere alınmış ve açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, BUN, kreatinin, Na, K, total protein, albumin düzeyleri Boehringer Mannheim 747 otoanalizatörüyle, Boehringer Mannheim kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

24 saatlik idrarda proteinüri ve HbA<sub>1</sub>C yine aynı yöntemle Boehringer Mannheim 747 otoanalizatörüyle, Boehringer Mannheim kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Tam kan sayımları için kanlar Becton Dickenson Vacutainer marka hazır antikoagülanlı tüplere alınmış ve Cell-Dyn 3500 R markalı otomatik tam kan sayımı aleti ile sayımları yapılmıştır.

Fibrinojen, FVII, FVIII, FIX, FXI tayini için kan %3.2 oranında trisodyumsitrat içeren tüplere alınmış ve ACL TOP analizörü ile koagulometrik yöntemle HemosİL firmasının RecombiPlasTin 2G, SynthASiL, Fibrinogen-C XL, FVII, FVIII, FIX, FXI deficient plasma hazır kitleri kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Protein c aktivitesi, serbest protein s, D-dimer, Antitrombin III için kanlar 12 saatlik açlığı takiben venöz yoldan %3.2 trisodyumsitrat bulunan tüplere alınmıştır. Protein c aktivitesi, serbest protein s, D-dimer, ACL TOP analizörü ile kromojenik

yöntemle HemosIL firmasının protein c activator, free protein s, D-dimer kitleri kullanılarak ölçülmüştür. AT III düzeyleri ise Beckmann Array 360 System nefelometresi ile Beckmann kitleri ile otomatik olarak ölçülmüştür.

PAI-1 ve Plazminojen için kanlar yine 12 saatlik açlığı takiben venöz yoldan %3.2 trisodyumsitrat bulunan tüplere alınmıştır. Kanlar 3500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Plazminojen HemosIL firmasının plasminogen kitleri kullanılarak ACL TOP analizörü ile kromojenik yöntemle, PAI-1 ise Triturus marka tam otomatik eliza cihazı ile Assay Max Human Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) ELISA kiti kullanılarak mikroeliza yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatiksel değerlendirme; Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.1 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler medyan, 25. ve 75. kartil olarak verildi. Nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli veriler grup sayısına bağlı olarak bağımsız yapıdaki veriler t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen verilerin grup sayılarına göre bağımsız gruplardan oluşan veriler ise, Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiye bakarken normal dağılım gösteren değişken için Pearson, göstermeyenler için Spearman Correlations ile yapılmıştır.  $P < 0.05$  olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30.06.2009 tarih ve 57 sayılı karar ile onay alındı.

#### 4.BULGULAR

Tablo 4.1. Diyabetik hastaların temel özellikleri

|   | Normoalbuminuri<br>(n=10) | Mikroalbuminuri<br>(n=10) | Makroalbuminüri<br>(n=10) |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Cins(K/E)                                 | 6/4                       | 7/3                       | 5/5                       |
| DM süresi (yıl)                           | 8,50±6,60                 | 9,30±4,95                 | 16,80±4,73                |
| Makrovasküler<br>komplikasyonlar<br>(V/Y) | 1/9                       | 3/7                       | 7/3                       |
| Mikrovasküler<br>komplikasyonlar<br>(V/Y) | 4/6                       | 10/0                      | 10/0                      |
| Hipertansiyon(V/Y)                        | 3/7                       | 6/4                       | 7/3                       |
| İnsülin<br>kullanımı(V/Y)                 | 4/6                       | 6/4                       | 9/1                       |
| Retinopati(V/Y)                           | 2/8                       | 5/5                       | 10/0                      |
| Nöropati(V/Y)                             | 3/7                       | 3/7                       | 2/8                       |

K:kadın, E:erkek, V:var, Y:yok.

Tablo 1’de normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların genel özellikleri görülüyor.

Tablo 4.2. Nefrotik sendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                               | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12)    | p      |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 7/3                        | 7/5                  | AD     |
| **Yaş(yıl)                    | 31(20,8-45,8)              | 30,5(27-34,8)        | AD     |
| *Boy(cm)                      | 168±7,21                   | 170,75±11,87         | AD     |
| *Kilo(kg)                     | 66,60±11,68                | 66,41±9,10           | AD     |
| **VKİ(kg/m <sup>2</sup> )     | 22,21(21,44-25,87)         | 21,99(20,99-24,74)   | AD     |
| *Hb(g/dl)                     | 12,15±1,54                 | 13,94±1,69           | <0,05  |
| **WBC(10 <sup>3</sup> /ul)    | 7,45(6,48-9,18)            | 6,85(6,28-9,07)      | AD     |
| *Sedimentasyon<br>(mm/h)      | 63,10±20,91                | 4,5±2,75             | <0,001 |
| **Glukoz (mg/dl)              | 81,5(71,75-95,5)           | 78(74,5-83,25)       | AD     |
| *T.Kolesterol<br>(mg/dl)      | 278,40±100,82              | 171,17±25,20         | <0,01  |
| **Trigliserid<br>(mg/dl)      | 250,5(222,25-311,75)       | 76,5(53-97,75)       | <0,001 |
| *HDL kol (mg/dl)              | 45,40±15,21                | 53,17±14,04          | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)              | 167,16±101,18              | 101,18±23,15         | <0,05  |
| **BUN (mg/dl)                 | 15.05(11,75-29,85)         | 14(12-17)            | AD     |
| *Cr (mg/dl)                   | 1,04±0,49                  | 0,78±0,14            | AD     |
| *Total Protein<br>(g/dl)      | 5,03±0,73                  | 7,63±0,66            | <0,001 |
| *Albumin (g/dl)               | 2,48±0,53                  | 4,62±0,35            | <0,001 |
| *CrCl (ml/dk)                 | 90,54±42,63                | 101,37±13,33         | AD     |
| **Proteinüri<br>(mg/gün)      | 5143(4443,75-8311,25)      | 90,335(71,01-111,75) | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 1416(752-2590,75)          | 10,30(6,31-12,46)    | <0,01  |

^ Chi-Square tests, \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu (NS) hastaların cins, yaş, boy, kilo, VKİ, WBC, glukoz HDL kolesterol, BUN, Cr, CrCl değerleri kontrol grubundan farklı değildi ( $p>0.05$ ). NS'lu hastaların hb, total protein, albumin değeri kontrol grubundan düşük (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ), total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol proteinüri ve mikroalbuminüri düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ).

Tablo 4.3. Nefrotik sendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12)    | p      |
|---------------------------|----------------------------|----------------------|--------|
| *Protein.S (%)            | 133,50±29,72               | 112,33±13,05         | AD     |
| *Protein.C (%)            | 87,75±22,69                | 91,02±19,44          | AD     |
| **ATIII (mg/dl)           | 24,35(20,43-25,85)         | 32,1(24,9-47,25)     | <0,01  |
| *FVII (%)                 | 128,06±35,52               | 118,31±21,76         | AD     |
| *FVIII (%)                | 136,18±24,61               | 106,76±25,86         | <0,05  |
| *FIX (%)                  | 122,24±37,17               | 118,23±31,18         | AD     |
| *FXI (%)                  | 99,29±27,53                | 103,83±27,50         | AD     |
| *Plazminojen(%)           | 91,67±15,06                | 102,50±18,59         | AD     |
| **PAI-1 (ng/ml)           | 3,55(2,54-3,87)            | 2,54(0,49-4,2)       | AD     |
| **Fibrinojen(mg/dl)       | 496(425,75-632,25)         | 280,5(268,75-302,25) | <0,001 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 496,4(325,85-2286,73)      | 72,9(38,1-233,15)    | <0,05  |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 307,90±69,67               | 235±55,68            | <0,05  |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

NS'lu hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında ATIII düzeyi anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.01$ ), FVIII düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ), fibrinojen ve D-dimer düzeyi anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ), platelet düzeyi ise normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ). Protein c, protein s FVII, FIX, FXI, plazminojen, PAI-1 düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi ( $p>0.05$ ).



Tablo 4.4. Diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                               | Diyabet<br>(normo+mikro+makro)<br>(n=30) | Kontrol<br>(n=12)   | p      |
|-------------------------------|--|---------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 18/12                                    | 7/5                 | AD     |
| *Yaş (yıl)                    | 61(52,75-68,5)                           | 30,5(27-34,75)      | <0,001 |
| *Hastalık yaşı (ay)           | 60,3±13,24                               | -                   | -      |
| *Boy (cm)                     | 163,86±8,41                              | 170,75±11,87        | <0,05  |
| **Kilo (kg)                   | 68(61,88-81,25)                          | 66,5(56,25-73,75)   | AD     |
| **VKİ(kg/m <sup>2</sup> )     | 25,88(23,36-29,81)                       | 21,99(20,99-24,74)  | <0,01  |
| **Hb(g/dl)                    | 12,05(11,08-13,28)                       | 14,35(12,35-15,28)  | AD     |
| *WBC(10 <sup>3</sup> /ul)     | 8,72±1,94                                | 7,33±1,98           | <0,05  |
| **Sedimentasyon<br>(mm/h)     | 68(47,75-82,75)                          | 5(2-6,75)           | <0,001 |
| **Glukoz (mg/dl)              | 141,5(100,5-202)                         | 78(74,5-83,25)      | <0,001 |
| *T.Kolesterol (mg/dl)         | 181,76±36,64                             | 171,17±25,20        | AD     |
| **Trigliserid (mg/dl)         | 250,5(222,25-311,75)                     | 76,5(53-97,75)      | <0,01  |
| *HDL kol (mg/dl)              | 45,63±11,71                              | 53,17±14,04         | AD     |
| **LDL kol (mg/dl)             | 148(108,6-229,8)                         | 100,4(81,95-116,35) | AD     |
| *BUN (mg/dl)                  | 21,08±9,96                               | 14,67±3,65          | <0,01  |
| *Cr (mg/dl)                   | 0,95±0,33                                | 0,78±0,14           | <0,05  |
| *Total Protein (g/dl)         | 7,30±0,76                                | 7,63±0,66           | AD     |
| *Albumin (g/dl)               | 4,31±0,53                                | 4,62±0,35           | AD     |
| **CrCl (ml/dk)                | 75,56(54,4-105,8)                        | 100,5(89,36-111,75) | <0,05  |
| **Proteinüri(mg/gün)          | 376,5(159,75-683,5)                      | 90,34(71,01-111,75) | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 128,76(18,79-433,25)                     | 10,3(6,3-12,5)      | <0,01  |
| *HbA1C (%)                    | 8,34±1,98                                | 5,27±0,33           | <0,001 |

^ Chi-Square tests, \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Diyabetik hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında yaş ortalaması yüksekti ( $p<0.001$ ), boy ortalaması düşüktü ( $p<0.05$ ), VKI yüksekti ( $p<0.01$ ), WBC, sedimentasyon, açlık glukoz, trigliserid, BUN, Cr, proteinüri, mikroalbuminüri, HbA1C yüksek (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ), CrCl düşüktü ( $P<0.05$ ). Cins, kilo, hb, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total protein, albumin değerleri kontrol grubundan farklı değildi ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.5. Diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Diyabet<br>(normo+mikro+makro)<br>(n=30) | Kontrol<br>(n=12)    | p     |
|---------------------------|--|----------------------|-------|
| *Protein.S (%)            | 85,50±23,90                              | 91,02±19,44          | AD    |
| *Protein.C (%)            | 118,53±22,86                             | 112,33±13,05         | AD    |
| **ATIII (mg/dl)           | 30,75(26,08-35,55)                       | 32,1(24,9-47,25)     | AD    |
| *FVII (%)                 | 113,57±28,01                             | 118,31±21,76         | AD    |
| **FVIII (%)               | 120,9(106,78-139,38)                     | 103,25(82,78-126,9)  | AD    |
| *FIX (%)                  | 120,69±32,74                             | 118,23±31,18         | AD    |
| *FXI (%)                  | 123,09±34,21                             | 103,83±27,50         | AD    |
| *Plazminojen(%)           | 103,43±15,99                             | 102,50±18,59         | AD    |
| **PAI-1 (ng/ml)           | 2,22(1,55-3,54)                          | 2,54(0,49-4,2)       | AD    |
| **Fibrinojen (mg/dl)      | 367(299,25-443,25)                       | 280,5(268,75-302,25) | <0,01 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 150,25(121,38-348,13)                    | 72,9(38,1-233,15)    | <0,05 |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 300,30±84,7                              | 235±55,68            | <0,01 |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Diyabetik hastaların kontrol grubu ile kıyaslandığında fibrinojen, D-dimer, platelet değerleri normal referans aralığında olmakla beraber anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), protein c, protein s, ATIII, FVII, FVIII, FIX, FXI, Plazminojen, PAI-1 değerleri kontrol grubundan farklı değildi ( $p > 0.05$ ).

Tablo.4.6. Diyabetik nefropatili hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                               | Diyabetik nefropati<br>(mikro+makro)<br>(n=20) | Kontrol<br>(n=12)   | p      |
|-------------------------------|--|---------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 12/8   | 7/5                 | AD     |
| **Yaş(yıl)                    | 60,5(55,25-71)                                 | 30,5(27-34,75)      | <0,001 |
| *Boy(cm)                      | 165,20±7,16                                    | 170,75±11,87        | AD     |
| **Kilo(kg)                    | 71(62-87,75)                                   | 66,5(56,25-73,75)   | AD     |
| *VKİ(kg/m <sup>2</sup> )      | 27,92±5,67                                     | 22,78±2,10          | <0,01  |
| **Hb(g/dl)                    | 12,6(12,3-13,5)                                | 14,4(12,4-15,3)     | <0,05  |
| *WBC(10 <sup>3</sup> /ul)     | 8,76±2,14                                      | 7,33±1,98           | AD     |
| **Sedimentasyon<br>(mm/h)     | 28(16,3-45,5)                                  | 5(2-6,8)            | <0,001 |
| **Glukoz (mg/dl)              | 147(101,5-201,5)                               | 78(74,5-83,25)      | <0,001 |
| *T.Kolesterol (mg/dl)         | 182,50±40,69                                   | 171,17±25,20        | <0,01  |
| **Trigliserid (mg/dl)         | 173,5(87,5-260)                                | 76,5(53-97,75)      | <0,01  |
| *HDL kol (mg/dl)              | 45,55±12,05                                    | 53,17±14,04         | AD     |
| **LDL kol (mg/dl)             | 93,5(76,75-119,5)                              | 100,4(81,95-116,4)  | AD     |
| *BUN (mg/dl)                  | 21,47±10,60                                    | 14,67±3,65          | <0,05  |
| *Cr (mg/dl)                   | 0,98±0,35                                      | 0,78±0,14           | <0,05  |
| *Total Protein (g/dl)         | 7,21±0,85                                      | 7,63±0,66           | AD     |
| *Albumin (g/dl)               | 4,24±0,60                                      | 4,62±0,35           | AD     |
| **CrCl (ml/dk)                | 72,27(52,93-92,68)                             | 100,5(89,36-111,75) | <0,01  |
| **Proteinüri<br>(mg/gün)      | 598,88(329,9-864,9)                            | 90,34(71-111,75)    | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 299,2(124,3-553,1)                             | 10,3(6,3-12,5)      | <0,01  |
| *HbA1C (%)                    | 8,02±1,83                                      | 5,27±0,33           | <0,001 |

^ Chi-Square tests, \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Diyabetik hastaların kontrol grubu ile kıyaslandığında yaş ortalaması (p<0.001), VKİ (P<0.05), sedimentasyon, açlık glukoz (p<0.001), total kolesterol, trigliserid (p<0.01), BUN, Cr (p<0.05), proteinüri (p<0.001), mikroalbuminüri (p<0.01), HbA1C(P<0.001) değerleri yüksek, Hb(p<0.05), CrCl(P<0.01) düşük bulunmuştur. Boy, kilo, WBC, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total protein, albumin değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.7. Diyabetik nefropatili hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Diyabetik nefropati<br>(mikro+makro)<br>(n=20) | Kontrol<br>(n=12)   | p     |
|---------------------------|--|---------------------|-------|
| *Protein.S (%)            | 83,55±26,30                                    | 91,02±19,44         | AD    |
| *Protein.C (%)            | 116,65±23,33                                   | 112,33±13,05        | AD    |
| **ATIII (mg/dl)           | 31,45(25,25-36,1)                              | 32,1(24,9-47,3)     | AD    |
| **FVII (%)                | 122,15(94,4-127,1)                             | 120,15(102,4-126,9) | AD    |
| **FVIII (%)               | 120,9(106,78-139,4)                            | 103,3(82,78-126,9)  | AD    |
| *FIX (%)                  | 125,45±35,45                                   | 118,23±31,18        | AD    |
| *FXI (%)                  | 121,70±40,94                                   | 103,83±27,50        | AD    |
| *Plazminojen(%)           | 105,45±15,79                                   | 102,50±18,59        | AD    |
| **PAI-1 (ng/ml)           | 2,22(1,6-3,54)                                 | 2,54(0,5-4,2)       | AD    |
| **Fibrinojen (mg/dl)      | 396(324,75-512,25)                             | 280,5(268,8-302,3)  | <0,01 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 147,2(121,93-314,9)                            | 72,9(38,1-233,15)   | <0,05 |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 296,25±84,88                                   | 235±55,68           | <0,05 |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Diyabetik nefropatili hastalar hemostatik parametreler açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında fibrinojen ( $p<0.01$ ), D-dimer, platelet ( $p<0.05$ ) değerleri yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.8. Normoalbuminürik diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Normoalbuminurik<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12) | p      |
|---------------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                | 6/4                        | 7/5               | AD     |
| **Yaş(yıl)                | 62(47-68,5)                | 30,5(27-34,75)    | <0,01  |
| *Boy(cm)                  | 161,20±10,39               | 170,75±11,87      | AD     |
| *Kilo(kg)                 | 66,19±10,87                | 66,41±9,10        | AD     |
| *VKİ(kg/m <sup>2</sup> )  | 25,32±4,29                 | 22,78±2,10        | AD     |
| **Hb(g/dl)                | 13,45(11,85-15,5)          | 14,4(12,4-15,3)   | AD     |
| *WBC(10 <sup>3</sup> /ul) | 8,66±1,59                  | 7,33±1,98         | AD     |
| *Sedimentasyon(mm/h)      | 12,70±9,38                 | 4,5±2,75          | <0,05  |
| **Glukoz (mg/dl)          | 130,5(99-228)              | 78(74,5-83,3)     | <0,01  |
| *T.Kolesterol (mg/dl)     | 180,30±28,74               | 171,17±25,20      | AD     |
| **Trigliserid (mg/dl)     | 136(81,3-202,3)            | 76,5(53-97,75)    | <0,05  |
| *HDL kol (mg/dl)          | 45,80±11,65                | 53,17±14,04       | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)          | 111,10±21,53               | 101,18±23,15      | AD     |
| *BUN (mg/dl)              | 20,30±9,02                 | 14,67±3,65        | AD     |
| *Cr (mg/dl)               | 0,88±0,29                  | 0,78±0,14         | AD     |
| *Total Protein (g/dl)     | 7,5±0,53                   | 7,63±0,66         | AD     |
| *Albumin (g/dl)           | 4,45±0,33                  | 4,62±0,35         | AD     |
| *CrCl (ml/dk)             | 92,56±27,80                | 101,37±13,33      | AD     |
| **Proteinüri (mg/gün)     | 128,1(85,18-224,9)         | 90,34(71-111,75)  | <0,05  |
| **Mikroalbuminüri(mg/gün) | 8,36(5,4-23,4)             | 10,3(6,3-12,5)    | AD     |
| *HbA1C (%)                | 8,98±2,19                  | 5,27±0,33         | <0,001 |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Normoalbuminürik hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında yaş ortalaması, açlık glukoz (p<0.01), sedimentasyon, trigliserid, proteinüri (p<0.05), HbA1C (p<0.001) değerleri yüksek bulunmuştur, boy, kilo, VKI, hb, WBC, total-HDL-LDL kolesterol, total protein, albumin, CrCl, mikroalbuminüri değerleri farklı bulunmamıştır.

Tablo 4.9. Normoalbuminürik diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Normoalbuminurik<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12)    | p     |
|---------------------------|----------------------------|----------------------|-------|
| *Protein.S (%)            | 89,41±18,85                | 91,02±19,44          | AD    |
| *Protein.C (%)            | 122,30±22,61               | 112,33±13,05         | AD    |
| **ATIII (mg/dl)           | 29,5(26,7-34,88)           | 32,1(24,9-47,3)      | AD    |
| *FVII (%)                 | 116,74±35,94               | 118,31±21,76         | AD    |
| *FVIII (%)                | 142,08±44,92               | 106,76±25,86         | <0,05 |
| *FIX (%)                  | 111,19±25,52               | 118,23±31,18         | AD    |
| *FXI (%)                  | 125,88±14,83               | 103,83±27,50         | <0,05 |
| *Plazminojen(%)           | 99,40±16,46                | 102,50±18,59         | AD    |
| **PAI-1 (ng/ml)           | 1,89(1,44-2,83)            | 2,54(0,5-4,2)        | AD    |
| **Fibrinojen (mg/dl)      | 337(263,5-366,5)           | 280,5(268,75-302,25) | AD    |
| **D.dimer(ug/dl)          | 173,5(98,9-355,7)          | 72,9(38,1-233,2)     | AD    |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 308,40±87,29               | 235±55,68            | <0,05 |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Normoalbuminürik hastalar hemostatik parametreler açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında normal referans aralığında olmakla beraber FVIII, FXI, platelet değerleri yüksek bulunmuştur (p<0.05). Diğer parametreler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.10. Mikroalbuminürik diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Mikroalbuminürik<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12) | P      |
|---------------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                | 7/3                        | 7/5               | AD     |
| **Yaş(yıl)                | 56.5(52-67)                | 30,5(27-34,75)    | <0,01  |
| *Boy(cm)                  | 167,5±7,66                 | 170,75±11,87      | AD     |
| *Kilo(kg)                 | 82,45±23,62                | 66,41±9,10        | AD     |
| *VKİ(kg/m <sup>2</sup> )  | 28,98±5,97                 | 22,78±2,10        | <0,01  |
| **Hb(g/dl)                | 12,7(11,4-14,3)            | 14,4(12,4-15,3)   | AD     |
| *WBC(10 <sup>3</sup> /ul) | 8,75±2,27                  | 7,33±1,98         | AD     |
| **Sedimentasyon(mm/h)     | 27(16,8-49,3)              | 5(2-6,8)          | <0,01  |
| **Glukoz (mg/dl)          | 151,5(113,5-211,5)         | 78(74,5-83,3)     | <0,01  |
| *T.Kolesterol (mg/dl)     | 173±39,23                  | 171,17±25,20      | AD     |
| **Trigliserid (mg/dl)     | 149(81-372)                | 76,5(53-97,8)     | <0,05  |
| *HDL kol (mg/dl)          | 44,40±13,41                | 53,17±14,04       | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)          | 91,76±39,24                | 101,18±23,15      | AD     |
| *BUN (mg/dl)              | 20,57±7,34                 | 14,67±3,65        | <0,05  |
| *Cr (mg/dl)               | 0,89±0,36                  | 0,78±0,14         | AD     |
| *Total Protein (g/dl)     | 7,37±1,08                  | 7,63±0,66         | AD     |
| **Albumin (g/dl)          | 4,7(4,1-4,8)               | 4,6(4,4-4,9)      | AD     |
| *CrCl (ml/dk)             | 85,31±35,32                | 101,37±13,33      | AD     |
| **Proteinüri (mg/gün)     | 333,28(235,19-611,1)       | 90,34(71-111,75)  | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri(mg/gün) | 128,76(63,28-208,13)       | 10,3(6,3-12,5)    | <0,001 |
| *HbA1C (%)                | 8.98±2.19                  | 5.27±0.33         | <0,001 |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Mikroalbuminürik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması, VKİ, sedimentasyon, açlık glukoz (p<0.01), trigliserid, BUN (p<0.05), proteinüri, mikroalbuminüri, HbA1C (p<0.001) değerleri yüksek bulunmuştur. Boy, kilo, hb, WBC, total-HDL-LDL kolesterol, Cr, total protein, albumin, CrCl değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır(p>0.05).

Tablo 4.11. Mikroalbuminürik diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                           | Mikroalbuminurik<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12)  | p     |
|---------------------------|----------------------------|--------------------|-------|
| *Protein.S (%)            | 89,91±28,16                | 91,02±19,44        | AD    |
| *Protein.C (%)            | 117±21,11                  | 112,33±13,05       | AD    |
| **ATIII (mg/dl)           | 31,1(23,3-34,8)            | 32,1(24,9-47,3)    | AD    |
| **FVII (%)                | 124,2(112,1-133,3)         | 120,2(102,4-126,9) | AD    |
| **FVIII (%)               | 121,3(114,6-146,3)         | 103,3(82,8-126,9)  | AD    |
| *FIX (%)                  | 131,14±39,50               | 118,23±31,18       | AD    |
| *FXI (%)                  | 120,34±31,90               | 103,83±27,50       | AD    |
| *Plazminojen(%)           | 105±16,51                  | 102,50±18,59       | AD    |
| **PAI-1 (ng/ml)           | 3,2(1,9-4,3)               | 2,54(0,5-4,2)      | AD    |
| **Fibrinojen (mg/dl)      | 412(359,3-482,5)           | 280,5(268,8-302,3) | <0,01 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 147,2(121,5-458,8)         | 72,9(38,1-233,2)   | AD    |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 308,5±80,27                | 235±55,68          | <0,05 |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Mikroalbuminürik hastalar hemostatik parametreler açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında fibrinojen ( $p<0.01$ ) ve normal referans aralığında olmakla birlikte platelet ( $p<0.05$ ) değeri yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).



Tablo 4.12. Makroalbuminürik diyabetik hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                               | Makroalbuminurik<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12) | p      |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 5/5                        | 7/5               | AD     |
| **Yaş(yıl)                    | 62,5(58,8-73,8)            | 30,5(27-34,8)     | <0,01  |
| *Boy(cm)                      | 162,90±6,14                | 170,75±11,87      | AD     |
| **Kilo(kg)                    | 65(61,8-88)                | 66,5(56,3-73,8)   | AD     |
| **VKİ(kg/m <sup>2</sup> )     | 23,9(23,4-31,9)            | 21,9(20,9-24,7)   | <0,05  |
| *Hb(g/dl)                     | 12,85±1,29                 | 13,94±1,69        | AD     |
| *WBC(10 <sup>3</sup> /ul)     | 8,76±2,12                  | 7,33±1,98         | AD     |
| *Sedimentasyon(mm/h)          | 33,10±23,01                | 4,5±2,75          | <0,01  |
| **Glukoz (mg/dl)              | 134(93,8-191,5)            | 78(74,5-83,3)     | <0,01  |
| *T.Kolesterol (mg/dl)         | 192±41,90                  | 171,17±25,20      | AD     |
| **Trigliserid (mg/dl)         | 173,5(87,5-222,5)          | 76,5(53-97,8)     | <0,01  |
| *HDL kol (mg/dl)              | 46,7±11,12                 | 53,17±14,04       | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)              | 112,8±40,47                | 101,18±23,15      | AD     |
| *BUN (mg/dl)                  | 22,37±13,48                | 14,67±3,65        | AD     |
| *Cr (mg/dl)                   | 1,07±0,32                  | 0,78±0,14         | <0,05  |
| *Total Protein (g/dl)         | 7,04±0,55                  | 7,63±0,66         | <0,05  |
| *Albumin (g/dl)               | 4,08±0,5                   | 4,62±0,35         | <0,01  |
| **CrCl (ml/dk)                | 70,8(52,3-80,6)            | 100,5(89,4-111,8) | <0,01  |
| **Proteinüri (mg/gün)         | 834,6(585,9-1245)          | 90,3(71-111,8)    | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 538,8(417,8-697,8)         | 10,3(6,3-12,5)    | <0,001 |
| *HbA1C (%)                    | 8,67±1,72                  | 5,27±0,33         | <0,001 |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Makroalbuminürik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması, sedimentasyon, açlık glukoz, trigliserid (p<0.01), VKİ, Cr (p<0.05), proteinüri, mikroalbuminüri, HbA1C (p<0.001) değerleri yüksek, total protein (p<0.05), albumin, CrCl (p<0.01) düşük bulunmuştur. Boy, kilo, hb, WBC, total-HDL-LDL kolesterol, BUN değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

Tablo 4.13. Makroalbuminürik diyabetik hastaların hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

|                            | Makroalbuminurik<br>(n=10) | Kontrol<br>(n=12)  | p     |
|----------------------------|----------------------------|--------------------|-------|
| *Protein.S (%)             | 77,19±24,05                | 91,02±19,44        | AD    |
| *Protein.C (%)             | 116,30±26,51               | 112,33±13,05       | AD    |
| **ATIII (mg/dl)            | 31,5(27,2-36,8)            | 32,1(24,9-47,3)    | AD    |
| *FVII (%)                  | 103,76±25,26               | 118,31±21,76       | AD    |
| *FVIII (%)                 | 107,21±21,36               | 106,76±25,86       | AD    |
| *FIX (%)                   | 119,75±31,94               | 118,23±31,18       | AD    |
| **FXI (%)                  | 104,2(83,8-164,3)          | 101(82,1-127,8)    | AD    |
| *Plazminojen(%)            | 105,90±15,91               | 102,50±18,59       | AD    |
| **PAI-1 (ng/ml)            | 2,5(0,5-3,5)               | 2,5(0,5-4,2)       | AD    |
| **Fibrinojen (mg/dl)       | 383(283,3-531,5)           | 280,5(268,8-302,3) | <0,05 |
| **D.dimer(ug/dl)           | 152,2(121,4-209,5)         | 72,9(38,1-233,2)   | AD    |
| **PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 279,5(210,5-310,3)         | 216(188,3-289,3)   | AD    |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Makroalbuminürik hastalar hemostatik parametreler açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında fibrinojen değeri yüksek ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Diğer parametreler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.14. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin karşılaştırılması

|                               | Diyabetik nefropatisi olanlar<br>(mikro+makroalbuminüri)<br>(n=20) | Diyabetik nefropatisi olmayanlar<br>(normoalbuminüri)<br>(n=10) | p      |
|-------------------------------|--|---|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 12/8   | 6/4   | AD     |
| *Yaş(yıl)                     | 61,20±14,03  | 58,50±11,98   | AD     |
| *Boy(cm)                      | 165,20±7,16  | 161,20±10,39  | AD     |
| **Kilo(kg)                    | 71(62-85,8)  | 64,4(58-72,3)   | AD     |
| *VKİ(kg/m <sup>2</sup> )      | 27,92±5,67   | 25,32±4,29  | AD     |
| **Hb(g/dl)                    | 12,6(12,3-13,5)  | 13,5(11,9-15,5)   | AD     |
| *WBC(10 <sup>3</sup> /ul)     | 8,76±2,14  | 8,66±1,59   | AD     |
| **Sedimentasyon<br>(mm/h)     | 28(16,3-45,5)  | 9,5(6-17)   | <0,01  |
| **Glukoz (mg/dl)              | 147(101,5-201,5)   | 130,5(99-228)   | AD     |
| *T.Kolesterol<br>(mg/dl)      | 182,50±40,69   | 180,30±28,74  | AD     |
| **Trigliserid<br>(mg/dl)      | 173,5(87,5-260)  | 136(81,3-202,3)   | AD     |
| *HDL kol (mg/dl)              | 45,55±12,05  | 45,80±11,65   | AD     |
| **LDL kol (mg/dl)             | 93,5(76,8-119,5)   | 105,5(95,9-128,5)   | AD     |
| *BUN (mg/dl)                  | 21,47±10,60  | 20,30±9,02  | AD     |
| *Cr (mg/dl)                   | 0,98±0,35  | 0,88±0,29   | <0,05  |
| *Total Protein(g/dl)          | 7,21±0,85  | 7,5±0,53  | AD     |
| *Albumin (g/dl)               | 4,24±0,60  | 4,45±0,33   | AD     |
| **CrCl (ml/dk)                | 72,3(52,9-92,7)  | 96,7(71,3-111,1)  | AD     |
| **Proteinüri<br>(mg/gün)      | 598,9(329,9-864,9)   | 128,1(85,2-224,9)   | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 299,2(124,3-553,1)   | 8,4(5,4-23,4)   | <0,001 |
| *HbA1C (%)                    | 8,02±1,83  | 8,98±2,19   | AD     |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Diyabetik nefropatisi olan hastalar diyabetik nefropatisi olmayanlarla kıyaslandığında sedimentasyon (p<0.01), Cr (p<0.05), proteinüri, mikroalbuminüri (p<0.001) değerleri diyabetik nefropatili hastalarda diyabetik nefropatisi olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Yaş, boy, kilo, VKİ, hb, WBC, açlık glukoz, lipid profili, BUN, total protein, albumin, CrCl, HbA1C değerleri farklı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.15. Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan hastaların hemostatik parametrelerinin karşılaştırılması

|                           | Diyabetik nefropatisi olanlar<br>(mikro+makroalbuminüri)<br>(n=20) | Diyabetik nefropatisi olmayanlar<br>(normoalbuminüri)<br>(n=10) | P     |
|---------------------------|--|---|-------|
| *Protein.S (%)            | 83,55±26,30  | 89,41±18,85   | AD    |
| *Protein.C (%)            | 116,65±23,33   | 122,30±22,61  | AD    |
| *ATIII (mg/dl)            | 30,88±6,04   | 30,90±7,01  | AD    |
| **FVII (%)                | 122,2(94,4-127,1)  | 101,2(90,63-140,6)  | AD    |
| **FVIII (%)               | 118,7(101,5-132,4)   | 129,5(113,6-176,2)  | AD    |
| *FIX (%)                  | 125,45±35,45   | 111,19±25,52  | AD    |
| *FXI (%)                  | 121,70±40,94   | 125,88±14,83  | AD    |
| *Plazminojen(%)           | 105,45±15,79   | 99,40±16,46   | AD    |
| *PAI-1 (ng/ml)            | 2,69±1,65  | 2,20±1,13   | AD    |
| *Fibrinojen (mg/dl)       | 417,15±121,92  | 327±73,46   | <0,05 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 147,2(121,9-314,9)   | 173,5(98,9-355,7)   | AD    |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 296,25±84,88   | 308,40±87,29  | AD    |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Diyabetik nefropatisi olan hastalar diyabetik nefropatisi olmayanlarla hemostatik parametreler açısından kıyaslandığında diyabetik nefropatili hastalarda fibrinojen değeri yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.16. Nefrotik sendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin normoalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması

|                               | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Normoalbuminürik<br>(n=10) | P      |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 7/3                        | 6/4                        | AD     |
| *Yaş(yıl)                     | 33,6±12,59                 | 58,50±11,98                | <0,001 |
| *Boy(cm)                      | 168±7,21                   | 161,20±10,39               | AD     |
| *Kilo(kg)                     | 66,60±11,68                | 66,19±10,87                | AD     |
| **VKİ(kg/m <sup>2</sup> )     | 22,2(21,4-25,9)            | 25,9(21,5-27,8)            | AD     |
| **Hb(g/dl)                    | 12,1(11,1-13,3)            | 12,7(11,4-14,3)            | AD     |
| **WBC(10 <sup>3</sup> /ul)    | 9,3(7,8-9,8)               | 7,5(6,5-9,2)               | AD     |
| *Sedimentasyon(mm/h)          | 63,10±20,91                | 12,70±9,38                 | <0,001 |
| *Glukoz (mg/dl)               | 84,80±17,36                | 153,20±74,93               | <0,05  |
| *T.Kolesterol (mg/dl)         | 278,40±100,82              | 180,30±28,74               | <0,05  |
| **Trigliserid (mg/dl)         | 250,5(222,3-311,8)         | 149(81-372,3)              | <0,01  |
| *HDL kol (mg/dl)              | 45,40±15,21                | 45,80±11,65                | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)              | 167,16±101,18              | 111,10±21,53               | AD     |
| **BUN (mg/dl)                 | 15,1(11,8-29,9)            | 18,5(14,5-26,9)            | AD     |
| *Cr (mg/dl)                   | 1,04±0,49                  | 0,88±0,29                  | AD     |
| *Total Protein (g/dl)         | 5,03±0,73                  | 7,5±0,53                   | <0,001 |
| *Albumin (g/dl)               | 2,48±0,53                  | 4,45±0,33                  | <0,001 |
| *CrCl (ml/dk)                 | 90,54±42,63                | 92,56±27,80                | AD     |
| **Proteinüri (mg/gün)         | 5143(4443,8-8311,3)        | 128,1(85,2-225)            | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 1416(752-2590,8)           | 8,36(5,4-23,4)             | <0,001 |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu hastalar diyabetik normoalbuminürik hastalarla kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların yaş ortalaması, total protein, albumin (p<0,001), glukoz (p<0,05) değerleri anlamlı düşük, sedimentasyon, proteinüri, mikroalbuminüri (p<0,001), total kolesterol (p<0,05), trigliserid (p<0,01) değerleri anlamlı yüksekti.

Tablo 4.17. Nefrotik sendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin normoalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması

|                           | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Normoalbuminürik<br>(n=10) | p      |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| *Protein.S (%)            | 87,75±22,69                | 89,41±18,85                | AD     |
| *Protein.C (%)            | 133,50±29,72               | 122,30±22,61               | AD     |
| *ATIII (mg/dl)            | 23,42±2,90                 | 30,90±7,01                 | <0,01  |
| *FVII (%)                 | 128,06±35,52               | 116,74±35,94               | AD     |
| *FVIII (%)                | 136,18±24,61               | 142,08±44,92               | AD     |
| *FIX (%)                  | 122,24±37,17               | 111,19±25,52               | AD     |
| *FXI (%)                  | 99,29±27,53                | 125,88±14,83               | <0,05  |
| *Plazminojen(%)           | 91,67±15,06                | 99,40±16,46                | AD     |
| *PAI-1 (ng/ml)            | 3,51±1,10                  | 2,20±1,13                  | <0,05  |
| *Fibrinojen (mg/dl)       | 520,20±105,32              | 327±73,46                  | <0,001 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 496,4(325,9-2286,7)        | 147,2(121,5-458,8)         | <0,01  |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 307,90±69,67               | 308,40±87,29               | AD     |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu hastalar diyabetik normoalbuminürik hastalarla hemostatik parametreler açısından kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların ATIII (P<0,01) ve normal referans aralığında olmakla birlikte FXI (p<0,05) değerleri anlamlı düşük, PAI-1 (p<0,05), fibrinojen (p<0,001) ve D.dimer (p<0,01) değerleri anlamlı yüksekti.

Tablo 4.18. Nefrotik sendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin mikroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması

|                              | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Mikroalbuminürik<br>(n=10) | p      |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                   | 7/3                        | 7/3                        | AD     |
| *Yaş(yıl)                    | 33,6±12,59                 | 59,4±51,14                 | <0,001 |
| *Boy(cm)                     | 168±7,21                   | 167,5±7,66                 | AD     |
| *Kilo(kg)                    | 66,60±11,68                | 82,45±23,62                | AD     |
| **VKİ(kg/m <sup>2</sup> )    | 22,2(21,4-25,9)            | 28,8(24,8-32)              | AD     |
| **Hb(g/dl)                   | 12,1(11,1-13,3)            | 12,7(11,4-14,3)            | AD     |
| **WBC(10 <sup>3</sup> /ul)   | 7,5(6,5-9,2)               | 9,3(7,8-9,8)               | AD     |
| **Sedimentasyon(mm/h)        | 68(47,8-82,8)              | 27(16,8-49,3)              | <0,001 |
| *Glukoz (mg/dl)              | 84,80±17,36                | 161,4±66,31                | <0,05  |
| *T.Kolesterol (mg/dl)        | 278,40±100,82              | 173±39,23                  | <0,05  |
| **Trigliserid (mg/dl)        | 250,5(222,3-311,8)         | 149(81-372,3)              | p<0,01 |
| *HDL kol (mg/dl)             | 45,40±15,21                | 44,40±13,41                | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)             | 167,16±101,18              | 91,76±39,24                | AD     |
| **BUN (mg/dl)                | 15,1(11,8-29,9)            | 18,5(14,5-26,9)            | AD     |
| *Cr (mg/dl)                  | 1,04±0,49                  | 0,89±0,36                  | AD     |
| *Total Protein (g/dl)        | 5,03±0,73                  | 7,37±1,08                  | <0,001 |
| **Albumin (g/dl)             | 2,5(2,1-3)                 | 4,7(4,1-4,8)               | <0,001 |
| *CrCl (ml/dk)                | 90,54±42,63                | 85,31±35,32                | AD     |
| **Proteinüri (mg/gün)        | 5143(4443,8-8311,3)        | 333,3(235,2-611,1)         | <0,001 |
| *Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 1770,20±1414,45            | 142,88±88,23               | <0,001 |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu hastalar diyabetik mikroalbuminürik hastalarla kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların yaş ortalaması, total protein, albumin(p<0,001), glukoz (p<0,05) değerleri anlamlı düşük, sedimentasyon, proteinüri, mikroalbuminüri (p<0,001), total kolesterol (p<0,05), trigliserid (p<0,01) değerleri anlamlı yüksekti.

Tablo 4.19. Nefrotik sendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin mikroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması

|                           | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Mikroalbuminürik<br>(n=10) | P      |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| *Protein.S (%)            | 87,75±22,69                | 89,91±28,16                | AD     |
| *Protein.C (%)            | 133,50±29,72               | 117±21,11                  | AD     |
| *ATIII (mg/dl)            | 23,42±2,90                 | 30,1±6,81                  | <0,01  |
| **FVII (%)                | 128,7(108,4-149)           | 124,2(112,1-133,3)         | AD     |
| **FVIII (%)               | 137,2(117-163,4)           | 121,3(114,6-146,3)         | AD     |
| *FIX (%)                  | 122,24±37,17               | 131,14±39,50               | AD     |
| *FXI (%)                  | 99,29±27,53                | 120,34±31,90               | <0,05  |
| *Plazminojen(%)           | 91,67±15,06                | 105±16,51                  | AD     |
| *PAI-1 (ng/ml)            | 3,51±1,10                  | 3,18±1,74                  | <0,05  |
| *Fibrinojen (mg/dl)       | 520,20±105,32              | 432,70±119,28              | <0,001 |
| **D.dimer(ug/dl)          | 496,4(325,9-2286,7)        | 173,45(98,9-355,7)         | <0,01  |
| *PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 307,90±69,67               | 308,5±80,27                | AD     |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu hastalar diyabetik mikroalbuminürik hastalarla hemostatik parametreler açısından kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların ATIII (P<0,01) ve normal referans aralığında olmakla birlikte FXI (p<0,05) değerleri anlamlı düşük, PAI-1 (p<0,05), fibrinojen (p<0,001) ve D.dimer (p<0,01) değerleri anlamlı yüksekti.



Tablo 4.20. Nefrotik sendromlu hastaların genel özellikler, hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinin makroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması

|                               | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Makroalbuminürik<br>(n=10) | p      |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| ^Cins(K/E)                    | 7/3                        | 5/5                        | AD     |
| *Yaş(yıl)                     | 33,6±12,59                 | 63±13,38                   | <0,001 |
| *Boy(cm)                      | 168±7,21                   | 162,90±6,14                | AD     |
| **Kilo(kg)                    | 62,5(57,3-78,8)            | 65(61,8-88)                | AD     |
| **VKİ(kg/m <sup>2</sup> )     | 22,2(21,4-25,9)            | 23,9(23,4-31,9)            | <0,05  |
| *Hb(g/dl)                     | 12,15±1,54                 | 12,85±1,29                 | AD     |
| **WBC(10 <sup>3</sup> /ul)    | 7,5(6,5-9,2)               | 8,2(7,4-10,4)              | AD     |
| *Sedimentasyon(mm/h)          | 63,10±20,91                | 33,10±23,01                | <0,01  |
| *Glukoz (mg/dl)               | 84,80±17,36                | 142,40±57,33               | <0,05  |
| *T.Kolesterol (mg/dl)         | 278,40±100,82              | 192±41,90                  | <0,05  |
| **Trigliserid (mg/dl)         | 250,5(222,3-311,8)         | 173,5(87,5-222,5)          | <0,05  |
| *HDL kol (mg/dl)              | 45,40±15,21                | 46,7±11,12                 | AD     |
| *LDL kol (mg/dl)              | 167,16±101,18              | 112,8±40,47                | AD     |
| **BUN (mg/dl)                 | 15,1(11,8-29,9)            | 19,9(10,8-35,8)            | AD     |
| *Cr (mg/dl)                   | 1,04±0,49                  | 1,07±0,32                  | AD     |
| *Total Protein (g/dl)         | 5,03±0,73                  | 7,04±0,55                  | <0,001 |
| *Albumin (g/dl)               | 2,48±0,53                  | 4,08±0,5                   | <0,001 |
| **CrCl (ml/dk)                | 80,91(51,14-137,3)         | 70,8(52,3-80,6)            | AD     |
| **Proteinüri (mg/gün)         | 5143(4443,8-8311,3)        | 834,6(585,9-1245)          | <0,001 |
| **Mikroalbuminüri<br>(mg/gün) | 1416(752-2590,8)           | 538,8(417,8-697,8)         | <0,05  |

^ Chi-Square tests , \*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu hastalar diyabetik makroalbuminürik hastalarla kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların yaş ortalaması, total protein, albumin (p<0,001), VKİ, glukoz (p<0,05) değerleri anlamlı düşük, sedimentasyon (p<0,01), total kolesterol, trigliserid, mikroalbuminüri (p<0,05), proteinüri (p<0,001) değerleri anlamlı yüksekti.

Tablo 4.21. Nefrotik sendromlu hastaların hemostatik parametrelerinin makroalbuminürik diyabetik hastalar ile karşılaştırılması

|                            | Nefrotik Sendrom<br>(n=10) | Makroalbuminürik<br>(n=10) | P     |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| *Protein.S (%)             | 87,75±22,69                | 77,19±24,05                | AD    |
| *Protein.C (%)             | 133,50±29,72               | 116,30±26,51               | AD    |
| *ATIII (mg/dl)             | 23,42±2,90                 | 31,66±5,41                 | <0,01 |
| *FVII (%)                  | 128,06±35,52               | 103,76±25,26               | AD    |
| *FVIII (%)                 | 136,18±24,61               | 107,21±21,36               | <0,05 |
| *FIX (%)                   | 122,24±37,17               | 119,75±31,94               | AD    |
| **FXI (%)                  | 94,3(76,9-112,5)           | 104,2(83,8-164,3)          | AD    |
| *Plazminojen(%)            | 91,67±15,06                | 105,90±15,91               | AD    |
| *PAI-1 (ng/ml)             | 3,51±1,10                  | 2,20±1,49                  | <0,05 |
| *Fibrinojen (mg/dl)        | 520,20±105,32              | 401,60±128,91              | <0,05 |
| **D.dimer(ug/dl)           | 496,4(325,9-2286,7)        | 152,2(121,4-209,5)         | <0,01 |
| **PLT(10 <sup>3</sup> /ul) | 280,5(259,5-390,5)         | 279,5(210,5-310,3)         | AD    |

\*independent-Samples T Test, \*\*Mann Whitney U

Nefrotik sendromlu hastalar diyabetik makroalbuminürik hastalarla hemostatik parametreler açısından kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların ATIII (P<0,01) değeri anlamlı düşük, PAI-1 (p<0,05), fibrinojen (p<0,05), D.dimer (p<0,01) ve normal referans aralığında olmakla birlikte FVIII (p<0,05) değerleri anlamlı yüksekti.

## 5.TARTIŞMA

Diyabette pıhtılaşma aktivasyonunun patogenetik mekanizması tam olarak açık değildir ve multifaktöriyel orijinlidir, kronik hipergliseminin altta yatan esas patoloji olduğu kabul edilmekle birlikte, glisemik kontrolün hemostatik bozukluklarla ilgisi konusunda değişik yorumlar mevcuttur (7).

Mikroanjyopatik hastalığı gelişmiş diyabetik hastalarda, hemostatik sistem aktivasyonu izlenmektedir. Hemostatik sistem ile ilişkisi en çok araştırılmış diyabetik anjiyopati, mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri, yaygın endotel hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Mikroalbuminürik hastalarda hemostatik değişiklikler tespit edilmiştir. Örneğin, Erem ve ark. çalışmalarında mikroalbuminürisi olan hastalarda faktör VII aktivitesi yüksek bulunmuştur (90). Başka bir çalışmada, plazma fibrinojen konsantrasyonu albuminüri ile ilişkili bulunmuştur (91). Bu anormalliklerin mikroalbuminüri ve kardiovasküler hastalık arasındaki patogenetik ilişkinin nedeni olabileceği düşünülmektedir (92). Biz çalışmamızda diyabette ileri sürülen hiperkoagulabilite teorilerine farklı bir yaklaşımla; diyabetik nefropati sürecinin başlamasıyla albumin gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerle birlikte (Nefrotik sendromda görülene benzer şekilde (8,9)) idrarla doğal antikoagulanların (protein c-s, antitrombin III ve plazminojenin gibi) proteinüri nedeniyle kaybedildiği ve pıhtılaşma bozukluklarının antikoagulanların idrarla kaybı yada hipoalbuminemi nedeniyle prokoagulanların karaciğerden artmış sentezine bağlı olduğu hipotezini ileri sürdük. Bu amaçla 10 yeni tanı almış idiyopatik nefrotik sendromlu hastayı normo-mikro ve makroalbuminurik evredeki 10'ar tip II diyabetik hasta ile hemostatik parametreler açısından kıyas ettik.

Nefrotik sendromlu hastalarda fibrinojen yüksekliği belirgin bir anormalliktir (8, 59-61, 64, 93). Kanfer ve ark.'nın çalışmasında 40 nefrotik sendromlu hastanın 35'inde hiperfibrinojenemi saptanmış (60). Takeda ve Chen'in çalışmasında artmış plazma fibrinojen seviyesinin üriner protein kaybı ile orantılı artmış sentezden kaynaklandığını gözlemlenmiştir (65). Ayrıca fibrinojen düzeyi ile serum albumin düzeyi arasında ters bir ilişki tesbit edilmiştir (60, 61). Bizim çalışmamızda da nefrotik sendromlu hastaların plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ) ve proteinüri derecesiyle pozitif bir korelasyon vardı ( $r=0.370$ ,  $p>0.05$ ), ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmaların çoğu mikrovasküler hastalığı olan yada olmayan Tip II diyabetik hastalarda fibrinojen yüksekliğini rapor etmiştir (94). Bizim çalışmamız da normoalbuminürik hastaların fibrinojen düzeyi kontrol grubundan farklı değilken, mikro ve makroalbuminürik hastaların fibrinojen düzeyi kontrol grubundan önemli oranda yüksek bulundu, ancak makroalbuminürik hastaların fibrinojen değeri normal referans aralığı içerisindeydi. Nefrotik sendromlu hastalarda artmış fibrinojen düzeyinden masif proteinüri ve hipoalbuminüri sorumlu tutulmuş olup (60, 61, 65), bizim hipotezimize göre de diyabetik hastalarda proteinürik sürecin başlaması ile fibrinojen yüksekliği gelişmektedir ancak nefrotik sendromlu hastalarda ciddi hipoalbuminemi ve masif proteinüri mevcutken, diyabetik nefropatik süreçteki hastalarımızın albumin değerleri normal sınırlar içerisindeydi ve masif proteinürileri yoktu (<1gr/gün). Masif proteinüri genellikle renal fonksiyon bozukluğuna eşlik ettiğinden ve üremik nefropatinin pıhtılaşma üzerine olan etkileri nedeniyle biz kreatinin klirensi 35 ml/dk'nın altında olan hastaları çalışmaya almadık. Bu durumda Tip II diyabette hiperfibrinojenemi nefrotik sendromdaki hiperfibrinojenemi mekanizmasından farklı bir mekanizmayla gelişiyor olabilir. Bunun sebebi olarak Knöbl ve ark. diyabetik vaskülopati nedeniyle hasar görmüş endotel hücrelerine monositlerin adhezyon gösterdiklerini ve bunun sonucunda interlökin 6'nın salındığını ve interlökin 6'nın da fibrinojenin hepatik sentezini arttırdığı öne sürmüşlerdir (51). Çalışmamızda nefrotik sendromlu hastaların fibrinojen değeri normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Nefrotik sendromlu hastaların fibrinojen değerinin makroalbuminürik hastalardan da yüksek olması nefrotik sendromlu hastaların protein atılımının daha yüksek, albumin değerinin daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Trombositöz nefrotik sendromlu hastalarda genellikle vardır (59, 60). Bunun yanı sıra normal platelet seviyeleri de bildirilmiştir (83, 84). Nefrotik sendromlu hastalarda trombositozdan ziyade platelet fonksiyonundaki değişikliklerin ön planda olduğu görüşü hâkimdir ve trombositöz veya hiperaktif plateletler mevcut olsa bile bunların tromboza predispozisyon oluşturduğuna dair kesin kanıt yoktur (56). Biz çalışmamızda trombosit fonksiyonlarını değerlendirmedik. Nefrotik sendromlu hastalarımızda trombosit sayısını kontrol grubuna göre önemli oranda artmış bulduk ancak bu sonuçlar laboratuvarımızın normal referans aralığı içerisindeydi. Literatüre göre diyabetik hastaların da trombositleri hiperreaktiftir. Adezyon, agregasyon

kabiliyetleri artmış olduğu gibi, trombin oluşturmaları da artmıştır (24). Gerek tip I, gerekse tip II diyabetik hastalarda trombositoz bir akut faz reaktanı olarak artmış olabilir (95). Onbaşı ve ark'nın çalışmasında Trombosit sayımları gerek tip I diyabetiklerde; gerek tip II diyabetiklerde birbirinden ve kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (96). Bizim çalışmamızda normal referans aralığı içerisinde olmakla birlikte normo ve mikro albuminürik hastaların trombosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekken, makroalbuminürik grubun trombosit sayısı kontrol grubundan farklı değildi. Makroalbuminurik grubun kontrol grubuna göre trombosit sayısı artışı olmadığından bu durumu proteinüriyle ilişkilendiremiyoruz. Çalışmamıza alınan hastalarda akut faz reaktanlarını yükseltebilecek aktif enfeksiyon veya enflamatuvar hadisenin olmamasına özen gösterilmiştir ancak gözümüzden kaçmış olabilecek subklinik bir inflamasyon bu duruma neden olmuş olabilir. Çalışmamızda nefrotik sendromlu hastaların trombosit sayısı normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan farklı bulunmamıştır.

Nefrotik sendromlu hastalarda protein c, protein s gibi koagülasyon inhibitörlerinin masif proteinüri nedeniyle idrarla kaybedildiği ve kompensatris olarak karaciğerde yapımının arttığı yönünde yayınlar vardır (97, 98) dolayısı ile bu proteinlerin plazma düzeyleri normal yada artmış bulunmuştur ancak protein c'nin aktivitesi ve protein s'in fonksiyonel düzeyi azalmış olabilir (97, 98). Biz nefrotik sendromlu hastalarda protein c ve protein s düzeyini normal sınırlarda saptadık ve kontrol grubundan farklı bulmadık, hastalarımızda orta şiddette proteinüri mevcut olduğundan idrarla protein c ve s kaybı söz konusu olabilir ancak idrardaki düzeylerini ölçemediğimizden bunu bilemiyoruz. Plazma düzeylerinin normal olması kompensatris olarak karaciğerden artmış sentezine bağlı olabilir, ancak Protein c ve s düzeyi ile proteinüri derecesiyle anlamlı bir korelasyon saptamadık. Barışta ve ark. da nefrotik sendromlu hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde protein c ve s düzeylerini normal bulmuşlardır (79).

Normo-mikro ve makroalbuminürik hastalarımızın da protein c ve protein s düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi ve kontrol grubundan farklı değildi. Diabetes mellitusta yapılan çalışmalarda protein c düzeyleri genelde yüksek tespit edilmiştir (51, 99, 100). Bu yüksek düzeylerin aktive olmuş hemostazı kompanse etmek amacıyla olduğu düşünülmektedir. Vukovich ve ark.'nın çalışmalarında ise tip 1 diyabetiklerde protein c düşük bulunmuştur (53). Başka bir çalışmada ise protein c

düzeyleti tip 2 diyabetiklerde düşük bulunmuştur (96). Buna karşın Nar ve ark.'nın çalışmasında, Tıp I ve Tıp II diyabetik hastaların protein c antijen düzeyleri kontrollerden farklı bulunmamıştır (7). Knöbl ve ark. protein c antijen düzeyleri ile üriner albumin atılım hızı arasında doğru orantılı ilişki tespit etmişlerdir (51). Diyabetik hastalarda protein s üzerine kısıtlı sayıda yapılan çalışmada, normallere göre hem düşük hem de yüksek düzeyleri tespit edilmiştir (101,102). Knöbl ve ark. Tıp 1 diabetes mellitusta, üriner albumin atılım hızı ile doğru orantılı olarak protein s antijen düzeylerinin yükselmekte olduğu izlenmiştir (51). Nar ve ark.'nın çalışmasında, protein c antijen düzeylerine benzer şekilde, Tıp I ve Tıp II diabetes mellituslu hastalarda protein s antijen düzeyleri de kontrollerden farklı bulunmamıştır.

Carmassi ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada tip I diyabetik hastalarda protein c seviyesini kontrol grubundan farklı bulmamışlardır. Araştırmacılar bunun sebebi olarak da kullandıkları metodun yetersizliğini savunmuşlardır. Bu çalışmada da aynen bizim çalışmamızda olduğu gibi plazmadaki tüm aktive olabilecek protein c ölçülmüştür. Endotel hücre yüzeyinden aktive olan protein c ölçülemediği için bu araştırmacılar spesifik olarak diyabete bağlı meydana gelmiş hasarlanmış endotelden değişmiş bir trombomodülin sekresyonu sebebiyle endojen protein c aktivasyonunda bir sorun olup olmadığını ekarte edemediklerini bildirmişlerdir (17).

Protein c'nin sadece antijenik seviyesinin ölçülmesi; aktivasyonun derecesi hakkında fikir vermez. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda spesifik endotel yüzey aktif protein c seviyesi ölçülememiştir. Sadece protein c'nin antijenik seviyesinin ölçülmesi bu proteinin aktivasyon derecesi hakkında fikir vermekte yeterli değildir. Öncelikle aktive protein c tayini yapılması gereklidir. Değişik çalışmalarda değişken sonuçların alınmasının sebebi hem sadece antijenik seviyelerin ölçülmesi, hem de değişik düzeyde vasküler komplikasyonlu değişken tip ve süredeki diyabetlilerde değişken glisemik kontrol düzeyi ve farklı tedavi tipleri gibi parametreleri etkileyebilecek değişken hastaların araştırılmış olmasındandır.

Aslan ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde Tıp II diyabetik hastaları üriner albumin atılım düzeylerine göre alt gruplara ayırmış: grup 1 (<30 mg/ml), grup 2 (30-140 mg/ml) ve grup 3 (>140 mg/ml), protein c antigen ve protein c aktivite tayini yapılmış. Grup 1, 2 ve 3'teki ortalama protein c-antijen(ag) düzeyleri; kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş. Kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2

arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıyken, kontrol grubuyla grup 3 arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Bu anlamsızlığın nedeni grup 3'teki hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Grup 1'de Protein c aktivite düzeyleri daha yüksekken grup 2 ve 3'te kontrollere göre daha düşük bulunmuş, ama farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (103). Bu çalışmaya göre normoalbuminürik hastalarda (grup 1) bile protein c-ag düzeylerinin düşük bulunması doğal antikoagulanların idrarla atılmasından kaynaklanmadığını düşündürmektedir ve doğal antikoagulanlardaki değişikliklerin mikroangiopati gelişimindeki sebep-sonuç ilişkisini tahmin etmede güçlükler neden olmaktadır. Doğal antikoagulanların idrarla kaybının mikroangiopati gelişimine katkısı olup olmadığından kesin emin olmak için idrardaki düzeylerine bakmak gerektiğine ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz. Çalışmamızda nefrotik sendromlu hastaların protein c ve protein s düzeyleri kontrol grubundan ve normo-mikro-makroalbuminurik evredeki diyabetik hastalardan farklı bulunmamıştır.

Nefrotik hastalarda trombozun, artmış üriner kayba bağlı meydana gelen AT-III eksikliği ve düşük AT-III seviyelerinin prokoagulan faktörleri inaktive etmede yetersiz kalması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (78).Yapılan çalışmalarda düşük AT-III düzeyleri gösterilmiştir (9). Bu durum özellikle de hastalığın başlangıcında daha belirgin bulunmuştur (93, 104). Bizim çalışmamızda da nefrotik sendromlu hastalarda AT-III düzeyleri normalden düşük bulundu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Proteinüri derecesiyle de istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon elde edildi.

Çalışmamızda normo, mikro ve makroalbuminürik hastaların A-TIII düzeyleri ise normal sınırlar içerisindeydi ve kontrol grubundan düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde bizim bulgularımıza benzer şekilde hem Tip I (17) hem de Tip I ve Tip II diyabetik hastalarda AT-III'ün normal düzeylerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7, 96) Bununla birlikte literatürde glisemisi iyi ayarlı olmayan diyabetiklerde AT-III'ün nonenzimatik glikozilasyona bağlı olarak aktivitesinin düşebileceğini öne süren yazılar da mevcuttur (105). Blavy ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada 24 tip I ve 76 tip II diyabetik hastada AT-III seviyesinin normal popülasyona göre düşük olduğunu saptamışlar ve AT-III aktivitesinin hiperglisemi ile negatif ilişkide olduğunu göstermişlerdir (106). Chan ve ark. 1gr/günün üzerinde proteinürisi olan diyabetik ve

nondiyabetik nefropatili hastalarda plazma AT-III düzeyini normal bulurken, diyabetik nefropatili hastalarda idrardaki AT-III düzeyini nondiyabetik nefropatili hastalardan daha yüksek bulmuşlardır ve bu durumu ileri diyabetik nefropatide proteinlerin nonselektif kaybına yada intraglomeruler trombosisten dolayı AT-III'ün lokal konsantrasyonunun artmasından dolayı idrarla kaybına bağlamışlardır (107). Bu çalışma ciddi diyabetik nefropatide doğal antikoagulanların idrarla kaybedilebileceğini göstermekte ve dolayısıyla bizim hipotezimizi destekler nitelikte görünmektedir. Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak hastaların ortalama kreatinin klirensleri 35 ml/dk'dan düşük ve günlük protein atılımları 4 gr/gün civarındadır. Masif proteinüri genellikle renal fonksiyon bozukluğuna eşlik ettiğinden ve üremik nefropatinin pıhtılaşma üzerine olan etkileri nedeniyle biz kreatinin klirensi 35 ml/dk'nın altında ve nefrotik sınırdaki proteinüri olan hastaları çalışmaya almadık ayrıca idrarda AT-III düzeyi bakamadık. Çalışmamızda nefrotik sendromlu hastaların AT-III düzeyi kontrol grubundan ve normo-mikro- makroalbuminürik evredeki diyabetik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Nefrotik sendromlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da proteinüri derecesi ile AT-III düzeyi arasında negatif bir ilişki mevcuttu ( $r = -0,236$ ,  $p > 0,05$ ). Daha önce de bahsettiğimiz gibi makroalbuminürik evredeki hastaların dahi albumin düzeyi normal, protein atılımı 1 gr'ın altındaydı ve belki de bu düzeydeki proteinüri idrarla AT-III kaybına sebebiyet verecek düzeylerin altındaydı.

Nefrotik sendromlu hastalarda Faktor IX, XI ve XII düşük molekül ağırlıkları nedeniyle idrarla kaybedilmeye meyillidir. Faktor IX düzeyi değişken olmakla birlikte faktor XI ve XII düzeyleri nefrotik sendromlu hastalarda düşük bulunmuştur. Kofaktörler olan Faktor V ve VIII düzeyleri ise artmış olarak bulunur (56). Kanfer ve arkadaşları 57 nefrotik hastanın 22'sinde %200'ü asan F VIII aktivitesini ortaya koymuştur (60). Bu değişiklikler plazma onkotik basınçtaki azalma sonucu karaciğerden bu proteinlerin artmış sentezi ile sonuçlanır, F V ve VIII nefrotik hastaların idrarında bulunmaz, bu molekül büyüklükleri ile ilişkili olabilir (56). F II ve kombine F VII ve X düzeylerinde artış da ayrıca tanımlanmıştır (59). Biz nefrotik sendromlu hastalarımızda kontrol grubuna göre FVII, FVIII, FIX düzeylerini artmış, FXI düzeyini azalmış bulduk FVIII deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı, diğerleri değildi. Ancak tüm faktör düzeyleri laboratuvarımızın normal referans aralığı



içerisindeydi ve proteinüri derecesiyle de faktor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tip II diyabetikler yüksek Faktör VII aktivitesi ile birliktelik gösterirler (108). Retinopatisi ve proteinürisi olan diyabetik hastalarda FVII düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (31). FVII aktivitesi ile üriner albumin atılım hızı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (51, 90, 92). FVII, akut kardiovasküler olaylarda trombotik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (109). FVII'nin komplikasyonlarla ilişkisiz olarak diyabetik hastalarda yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (110). Nar ve ark.'nın çalışmasında diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonu olan hastalarda FVII düzeyleri komplikasyonu olmayanlardan farklı bulunmamıştır (7). Bizim çalışmamızda da normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların FVII düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi ve proteinüri derecesiyle ilişkisi yoktu.

Diyabetik hastalarda FVIII üzerine yapılan çalışmalarda genelde yüksek düzeyleri bulunmuş olmasına rağmen (16, 111) Nar ve ark.'nın çalışmasında diyabetik hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (7). Bu çalışmada ve diğer araştırmalara göre de FVIII ile diyabetin kronik komplikasyonları arasında bir ilişki tespit edilememiştir (16,31). Bizim çalışmamızda FVIII düzeyi normal referans aralığında olmakla birlikte normo, mikro ve makroalbuminürik hastalarda kontrol grubundan daha yüksekti. Aradaki farkın derecesi normoalbuminürik hastalarda en büyüktü (istatistiksel olarak anlamlı) makroalbuminürik hastalarda ise en azdı. Bu durum hipotezimizle çatışmakla beraber FVIII düzeyleri normal referans aralığı içerisinde olduğundan dikkate alınmayabilir.

Daha önce yapılan bir çalışmada FIX düzeyinin diyabetik hastalarda yüksek bulunduğu belirtilmiştir (112). Ancak diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisini bildiren bir çalışmaya rastlamadık. Nar ve ark.'nın çalışmasında tip II diyabetik hastalarda FIX düzeyleri sağlıklı bireylerden farklı bulunmamıştır (7). Bizim çalışmamızda da FIX düzeyi normo, mikro ve makroalbuminürik grupta kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Proteinüriyle de ilişki saptanmamıştır.

FXI düzeyleri diyabette az çalışılmıştır ve diyabette düzeylerinin yükseldiğine dair çalışmalar mevcuttur (3, 113). Bizim çalışmamızda FXI düzeyleri normoalbuminürik hastalarda kontrol grubundan anlamlı yüksek, mikro ve

makroalbuminürik grupta ise kontrol grubundan farklı değildi ve her üç grupta da normal sınırlar içerisindeydi, proteinüri düzeyi ile de anlamlı bir ilişkisi yoktu.

Nefrotik sendromlu hastalar normo ve mikroalbuminürik hastalarla kıyaslandığında nefrotik sendromlu hastaların FXI düzeyleri normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber normo ve mikroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü, FVII, FVIII, FIX değerleri arasında ise fark yoktu. Nefrotik sendromlu hastaların FVIII düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber makroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, FVII, FIX, FXI değerleri arasında fark yoktu.

Nefrotik sendromlu hastalarda hiperkoagubilité mevcuttur bununla birlikte, idrar ve glomerüldeki koagülasyon ve fibrinolitikteki değişiklikler tam anlaşılammıştır ve çelişkili sonuçlar vardır. Nefrotik sendromda genel olarak plazma plazminojen konsantrasyonu azalmıştır (71-73). Bu durum düşük serum albumin düzeyi ve proteinürinin derecesi ile ilişkilendirilmiştir (74-76). Mugeiren ve ark.nın çalışmasında relaps nefrotik sendromlu hastalarda plazma PAI-1 düzeyi düşük bulunmuştur (114). Yoshida ve ark. nın çalışmasında nefrotik sendromlu hastalarda idrarda PAI-1 eksresyonunun kontrol grubuna göre artmış olduğu bulunmuş, PAI-1 artışı intraglomeruler fibrinojen/fibrin ile ilişkili antijen depozisyonuna bağılı olabilir denilmiştir (115). Hamano ve ark glomerulonefritli hastalarda (özellikle fokal segmental glomeruloskleroz ve membranöz nefropatili hastalarda) glomeruler PAI-1 ekspresyonunu artmış ve proteinüriyle korele bulmuşlar ve azalmış fibrinolitik aktivitenin glomerulonefritin patogeneziyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (116). Çalışmamızda nefrotik sendromlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre plazminojen düzeyini düşük, PAI-1 düzeyini yüksek bulduk.

Çoğu çalışmada diyabetiklerde koagülasyon artışına yol açan hipofibrinolizis gösterilmiştir. Hipofibrinolizis, plazminojenin en önemli aktivatörü olan tPA ekspresyonunun azalmasına (17) veya PAI-1 artışına (41-43) bağılı olabilir; PAI-1'in tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk açısından bağımsız bir faktör olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda normo, mikro ve makroalbuminürik hastalarda plazminojen ve PAI-1 düzeyi kontrol grubundan farklı değildi. Nefrotik sendromlu hastalarla normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların plazminojen değerleri arasında fark yoktu ancak nefrotik sendromlu hastaların PAI-1 düzeyi normo-mikro

ve makroalbuminürik hastalardan anlamlı olarak yüksekti ancak PAI-1 değeri laboratuvarımızın normal referans aralığı içerisindeydi.

Nefrotik sendromlu hastalarda plazma d-dimer düzeyinin yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (117, 118, 1119). Bizim çalışmamızda da nefrotik sendromlu hastalarda plazma d-dimer düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla birlikte kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu, plazma albumin ve proteinüri derecesiyle ilişkili bulunmadı, bu durum nefrotik sendromlu hastalarda hiperkuagulabil bir durum yada subklinik bir trombozu yansıtır olabilir.

Farklı diyabetik popülasyonlarda D-dimer, protrombin fragman 1+2 (F 1+2), trombin ile aktiflenen fibrinolitik inhibitör (TAFI) gibi protrombotik durum belirteçleri artmış olarak bulunmuştur ve D- dimer, F1+2 ile koroner arter hastalığı arasında pozitif ilişki gözlemlenmiştir (3,120-125). Ancak Erem ve ark.'nın tip II diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada, diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında ve vasküler komplikasyonu olanlarla (nefropati, nöropati, retinopati) olmayanlar arasında D-dimer düzeyleri anlamlı bir fark göstermemiştir (90). Bizim çalışmamızda tüm diyabetik hastaların D-dimer düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti. Normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların D-dimer düzeyi kontrol grubundan farklı değildi. Diyabetik nefropatisi olanlarla olmayanların D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Nefrotik sendromlu hastalarının D-dimer değeri normal referans aralığında olmakla beraber normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik nefropatili hastaları yeni tanı almış idiyopatik nefrotik sendromlu hastalarla kıyaslayarak proteinüriye bağlı olarak oluşabilecek hemostatik değişiklikleri ortaya koymak amacıyla yaptığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Nefrotik sendromlu hastaların plazma fibrinojen düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ve proteinuri derecesiyle pozitif bir korelasyon vardı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. Diyabetik normoalbuminürik hastaların fibrinojen düzeyi kontrol grubundan farklı değilken, mikro ve makroalbuminürik hastaların fibrinojen düzeyi kontrol grubundan önemli oranda yüksek bulundu ancak makroalbuminürik hastaların fibrinojen düzeyi normal referans aralığı içerisindeydi. Bu nedenle Tip II diyabette hiperfibrinojeneminin nefrotik sendromdaki hiperfibrinojenemi mekanizmasından farklı bir mekanizmayla gelişiyor olabileceği düşünüldü.

3. Nefrotik sendromlu hastaların fibrinojen değeri normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

4. Nefrotik sendromlu hastalarımızda trombosit sayısını kontrol grubuna göre önemli oranda artmış bulduk ancak laboratuvarımızın normal referans aralığı içerisindeydi.

5. Normo ve mikroalbuminürik hastaların trombosit sayısı normal referans aralığı içerisinde olmakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı yüksekken, makroalbuminürik grubun trombosit sayısı kontrol grubundan farklı değildi. Makroalbuminürik grubun kontrol grubuna göre trombosit sayısı artışı olmadığından bu durumun proteinüriyle ilişkili olmadığını düşündük.

6. Nefrotik sendromlu hastaların trombosit sayısı normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan farklı değildi.

7. Nefrotik sendromlu hastalarda protein c ve protein s düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi ve kontrol grubundan farklı değildi.

8. Normo-mikro ve makroalbuminürik hastalarımızın da protein c ve protein s düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi ve kontrol grubundan farklı değildi.

9. Nefrotik sendromlu hastaların protein c ve protein s değerleri normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan farklı değildi.

10. Nefrotik sendromlu hastalarda ATII düzeyleri normalden düşük bulundu ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Proteinüri derecesiyle de istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon elde edildi

11. Normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların ATIII düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi ve kontrol grubundan düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

12. Nefrotik sendromlu hastaların ATIII değerleri normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

13. Nefrotik sendromlu hastalarda FVII, FIX, XI düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi. FVIII düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ancak laboratuvarımızın normal referans aralığı içerisindeydi. Proteinüri derecesiyle faktor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

14. Normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların FVII, FVIII, FIX ve FXI düzeyleri normal referans aralığı içerisindeydi. FVIII ve FXI düzeyleri normoalbuminürik hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

15. Nefrotik sendrom ve normo-mikro-makroalbuminürik hastaların faktör düzeyleri normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber, nefrotik sendromlu hastaların FXI düzeyi normo ve mikroalbuminürik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düşük, FVIII düzeyleri makroalbuminürik hastalardan anlamlı yüksekti.

16. Nefrotik sendromlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre plazminojen düzeyini düşük, PAI-1 düzeyini yüksek bulduk

17. Normo, mikro ve makroalbuminürik hastalarda plazminojen ve PAI-1 düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi.

18. Nefrotik sendromlu hastaların plazminojen düzeyi normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan farklı değildi. Nefrotik sendromlu hastaların PAI-1 değerleri normal referans aralığında olmakla beraber normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan anlamlı yüksekti.

19. Nefrotik sendromlu hastaların D-dimer düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu, D-dimer düzeyi plazma albumin ve proteinüri derecesiyle ilişkili değildi.

20. Diyabetik hastaların D-dimer düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti. Normo-mikro ve makroalbuminürik hastaların D-dimer düzeyi kontrol grubundan farklı değildi. Diyabetik nefropatisi olanlarla olmayanların D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

21. Nefrotik sendromlu hastaların D-dimer düzeyi normal referans aralığı içerisinde olmakla beraber normo-mikro ve makroalbuminürik hastalardan anlamlı yüksek bulundu.

**KAYNAKLAR**

1. Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association:clinical practise recommendations 2002.Diabetes Care 2002;(Suppl):1-147
2. Hatemi H. Diabet komplikasyonları İstatistikleri. Folia 2000;1:29-35.
3. Carr ME. Diabetes mellitus. a hypercoagulable State. J Diabetes Complications 2001;15:44-54.
4. Vukovich TC, Schemthner G. Decreased Protein C levels in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus.Diabetes 1986;35:617-619.
5. Schemthner G, Vukovich T, Knöble P, Hay U, Müler MM. The effect of near normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor VII and the anticoagulant proteins C and S in insuin dependent diabetic patients. Br J Haematol 1989;73(3):356-359.
6. Ceriello A, Quatraro A, Dello Russo PD, Marchi E, Barbanti M, Milani MR et al. Protein C deficiency İn İnsulin dependent Diabetes: A Hyperglycemia-Related Phenomenon. Thromb Haemost 1990;64(1):104-107.
7. Nar A, Erbaş T. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik hastalarda Hemostatik parametrelerin Değerlendirilmesi ve Diyabetik Vasküler komplikasyonlar ile ilişkisi. Endokrinolojide Diyalog 2009;6:78-86.
8. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. Am J Nephrol.1990;10 Suppl 1:63-8.
9. Mortazavi F, Majidi J. Evaluation of hemostatic factors in children with nephrotic syndrome. Pak J Med Sci 2008;24(3):356-9.
10. Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevleri 2004. İstanbul.
11. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları.Güneş Kitabevi 1999. Ankara.
12. Ferhanoğlu B. PDQ Hematoloji. İstanbul Medikal Yayıncılık 2005. İstanbul.

13. Eckel RH, Wassef M, Chait A et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002;105:138.
14. Stern DM, Esposito C, Gerlach M, Ryan J, Handley D, Nawroth P. Endothelium and regulation of coagulation. *Diabetes Care* 1991;14:160-166.
15. Bourin M, Lindahl U. Glycosaminoglycans and the regulation of blood coagulation. *Biochem J* 1993;289:313-330.
16. Ostermann H, Van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis* 1986;16:386-416.
17. Carmassi F, Morale M, Purcetti R, De Negri F, Monzani F, Navakesi R, Mariani G. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992;67:643-654.
18. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* 1998;150:75-82.
19. Morise T, Takeuchi Y, Kawano M, Koni I, Takeda R. Increased plasma level of immunoreactive endothelin and von Willebrand factor in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18:87-89.
20. Clausell N, Prado KF, Ribeiro JP. Increased plasma levels of soluble vascular adhesion molecule-1 in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 1999;68:275-280.
21. Erem C, Savaskan H, Cagılcı F, Deger O, Karahan C, Korkmaz H, Ulusoy S, Sonmez M, Cihanyurdu N, Telatar M. Plasma endothelin-1 levels in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1996;31:105-111.
22. Standl E, Balletshoffer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, Holee R. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: The Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;39:1540-1545.
23. Varo N, Libby P, Nuzzo R, Italiano J, Doria A, Schonbeck U. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:81-87.



24. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interaction of platelets in diabetes. *Diab Vasc Dis* 2005; 1:16-23.
25. Redondo PC, Jardin I, Hernandez-Cruz JM, Pariente JA et al. Hydrogen peroxide and peroxynitrite enhance Ca mobilization and aggregation in platelets from diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:794.
26. Ferroni B, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2004;2:1282-1291.
27. Mc Donagh PF, Hokama JY, Galecki Logan JJ, Davis-Gorman JG. Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in type 2 diabetic patients: chronic platelet activation in diabetic heart patients. *J Diabetes Complications* 2003;17:269-278.
28. Kario K, Matsuo T, Kobayashi M, Matsuo M, Sakata T, Miyata T. Activation of tissue factor induced coagulation and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1114-1120.
29. Kvasnicka J, Skrha J, Perusicova J, Kvasnicka T, Markova M, Umlaufova A, Pecen L. Haemostasis, cytoadhesive molecules (sE-selectin and sICAM-1) and inflammatory markers in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sb Lek* 1998;99:97-101.
30. Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990;10:1-7.
31. Fuller JH, Keen H, Janett RS, Omer T. Haemostatic variables associated with diabetes mellitus and its complications. *Br Med J* 1979;2:964-966.
32. Balleisen L, Assmann G, Bailey J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid and lipid fractions. *Thromb Haemostas* 1985;54:721-723.
33. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Torella R. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia* 1988;31:889-891.

34. Takahashi H, Tsuda A, Tatewaki W, Wada K, Niwano H, Shibata A. Activation of blood coagulation and fibrinolysis in diabetes mellitus: Evaluation by plasma levels of thrombin-antithrombin III complex and plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex. *Thromb Res* 1989;55:727–735.
35. Mansfield MW, Grant PJ: Fibrinolysis and diabetic retinopathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1577–1581.
36. Hung Ho C, Shing Jap T. Fibrinolytic activity in Chinese patients with diabetes or hyperlipidemia in comparison with healthy controls. *Thromb Haemost* 1991;65:3–6.
37. Shama SC. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and fibrinolytic activity in juvenile onset and maturity-onset diabetes mellitus. *J Clin Pathol* 1981;34:501-503.
38. Juhan-Vague I, Vague P, Poisson C, Aillaud MF, Mendez C, Collen D. Effect of 24 hours of normoglycemia on tissue-type plasminogen activator plasma levels in insulin-dependent diabetes. *Thromb Haemost* 1984;51:97-98.
39. Takada Y, Urano T, Waranabe I, Taminato A, Yoshimi T, Takada A: Changes in fibrinolytic parameters in male patients with type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus. *Thromb Res* 1993;71:405–415.
40. Vicari AM, D'Angelo V, Testa S, Comi G, Galardi G, Orsi E, D'Angelo A. Normal tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activity in plasma from patients with type 1 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1992;24:516–519.
41. Small M, Kluft C, MacCuish AC, Lowe GDO. Tissue plasminogen activator inhibition in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989;12:655–658.
42. Maiello M, Boeri D, Podesta F, Cagliero E, Vichi M, Odetti P, Adezati L, Lorenzi M: Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential of human endothelial cells cultured in elevated glucose. *Diabetes* 1992;41:1009–1015.

43. Torr-Brown SR, Sobel BE: Plasminogen activator is elevated in plasma and diminished in platelets in patients with diabetes mellitus. *Thromb Res* 1994;75:473–477.
44. Lijnen HR, Collen D. Congenital and acquired deficiencies of components of the fibrinolytic system and their relation to bleeding or thrombosis. *Fibrinolysis* 1989; 3:67-7.
45. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decrease of lipoprotein(a) with improved glycemic control in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1991; 14:302-307.
46. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314:1298-304.
47. Ceriello A: Coagulation activation in diabetes mellitus: The role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36:1119–1125.
48. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al: Induced hyperglycaemia alters antithrombin III activity but not its plasma concentration in healthy normal subjects. *Diabetes* 1987;36: 320–323.
49. Okazaki M, Zhang H, Tsuji M, Morio Y, Oguchi K: Blood coagulability and fibrinolysis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Atheroscler Thromb* 1997;4:27–33.
50. Hu J, Wei W, Din G, Yuan L, Liu Z: Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. *J Tongji Med Univ* 1998;18: 233–235.
51. Knobl P, Schernthaner G, Schnack C, et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulindependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:1045–1050.
52. Wiecek I, Pell ACH, McIver B, MacGregor IR, Ludlam CA, Frier BM. Coagulation and fibrinolytic systems in type 1 diabetes: Effects of venous occlusion and insulin-induced hypoglycemia. *Clin Sci* 1993;84:79–86.
53. Vukovich TC, Schernthaner G. Decreased protein C levels in patients with insulin-dependent type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 617–619.

54. Iwashima Y, Sato T, Knöbl P, Schernthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Proid S, Prager R, Vukovich T. Haemostatic abnormalities persist despite glycaemic improvement by insulin therapy in lean type 2 diabetic patients. *Thromb Haemost* 1994;71:692-697.
55. Collier A, Rumley A, Rumley AG, Paterson JR, Leach JP, Lowe GDO, Small M. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992; 41:909-913.
56. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney International* 1985; 28: 429-439.
57. Addis T: Glomerular nephritis, diagnosis and treatment. New York, McMillan 1948; 1: 216.
58. Leutscher JA, Demming QB: Treatment of nephrosis with cortisone. *J Clin Invest* 1950;29:1576-1587.
59. Kendall AG, Lohmann RE, Dossetor JB: Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state. *Arch Intern Med* 1971;127:1021-1027.
60. Kanfer A, Kleinknecht D, Broyer M, Josso F: Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. *Thromb Diathes Haemorrh* 1970;24:562-571.
61. 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.
62. Green D, Arruda J, Hong G, Muehrcke RC: Urinary loss of clotting factor due to hereditary membranous nephropathy. *Am J Clin Pathol* 1976;65:376-383.
63. Earley LE, Haule RJ, Hopper J: Nephrotic syndrome. *California Medicine* 1971;115:12-41.
64. Andrassy K, Ritz E, Bonner J: Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Kim Wochenschr* 1980;58:1029-1036.
65. Takeda Y, Chen A: Fibrinogen metabolism and distribution in patients with the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1967;70:678-685.

66. Astedt B, Issacson s, Nilsson IM, Pandolfi M: Thrombosis a oral contraceptives: possible predisposition. *Br Med J* 1973; 4:631—634.
67. Bonnar J, Menichol GP, Douglas AS: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 1969;3:387-388.
68. Ygge J: Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the post operative period. *Am J Surg* 1970;119:225-229.
69. Rennie JAN, Ogston D: Fibrinolytic activity in malignant disease. *J Clin Pathol*;1975; 28:872-877.
70. Almer LO, Janzon L: Low vascular fibrinolytic activity inobesity. *Thromb Res* 1975;6:171-172.
71. Edward N, Young DPG, Macleod M: Fibrinolytic activity in plasma and urine in chronic renal disease. *J Clin Pathol* 1961;17:365-368.
72. Hedner U, Nilson IM: Antithrombin III in a clinical material. *Thromb Res* 1973;3:631-636.
73. Scheinman KI, Stiehm ER: Fibrinolytic studies in the nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 1971;5:206-212.
74. Edward N, Young DP-G, Macload M: Fibrinolytic activity in plasma and urine in chronic renal disease. *J Clin Pathol* 1964; 17:365-367.
75. Wu KK, Hoak JC: Urinary plasminogen and chronic glomerulonephritis. *Am J Clin Pathol* 1973; 60:915-919.
76. Lau SO, Tkachuk JY, Hasegawa DK, Edson JR: Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *J Pediatr* 1980;96:390-392.
77. Rosenberg RD: Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Engl J Med* 1975;292:146-149.
78. Kauffman RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;65:607-613.

79. Barışta İ, Kabakçı G, Dündar S, Turgan Ç, Caymaz O. Nefrotik sendromlu hastalarda Protein-C, protein-S, Anti-Thrombin III düzeyleri. *Turk J Med Res* 1992;10:43-47.
80. O'brien JR, Tulevski VG, Etherington M: Platelet function studies before and after operation and the effect of post-operative thrombosis. *J Lab Clin Med* 1974;81:342-346.
81. O'brien JR, Etherington MD, Jamieson S: Blood changes in atherosclerosis and after long myocardial infarction and venous thrombosis. *Thromb Diath Haemorrh* 1976;34:483-487.
82. Ludlam CA, Moore S, Bolton AE, Cash JD: New rapid method for diagnosis of deep venous thrombosis. *Lancet* 1975;2:259-260.
83. Boneu B, Boissou F, Abbal M, Sic P, Caranobe C, Barthe P: Comparison of progressive antithrombin activity and concentration of three thrombin inhibitors in nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1981;46:623-625.
84. Schulz W, Brockhaus G, König R, Gessler U: Gerinnungsstörungen beim nephrotischen syndrom, in *Gerinnungsstörungen and Anämie bei Nierenerkrankungen*, edited by Schultz W, Gessler U, München, Duster-Verlag, 1975: 60-70.
85. Carvalho A, Colman R, Less R: Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 1974;290:434-438.
86. Shatil S, Anaya-Galindo R, Bennett J, Colman R, Cooper: Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. *J Clin Invest*;1975; 55:636-643.
87. Yoshida A, 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 the nephrotic syndrome. *Blood* 1978;52:969-977.
88. Jorgensen KA, Stoffersen E: On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 1980;17:13-18.
89. Bang N, Tygstad C, Schroeder J, Heindenreich RD, Csicsko BM: Enhanced platelet function in glomerular renal disease. *J Lab Clin Med* 1973;81:651-660.

90. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005;14:22-30.
91. Le DS, Miles R, Savage PJ, et al. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:317-23.
92. Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, et al. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1994;43:426-9.
93. De Mattia D, Penza R, Giordano P, Di Bitonto G, Altomare M, Del Vecchio GC, Schettini F. Thromboembolic risk in children with nephrotic syndrome. *Haemostasis* 1991;21:300-304.
94. Grant PJ. Diabetes Mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157-172.
95. Williams WJ. Secondary thrombocytosis. In William's ed *Haematology*. Fourth edition. Mc Graw Hill Inc. New York. 1994;1361-1363
96. Onbaşı K, Efe B, Akalın A, Kebapçı N, Erenoğlu E. Diabetes Mellitus and the Natural Anticoagulants. *Turkish J Endocrinology and Metabolism* 1999;2:53-63.
97. Rostoker G, Pech MA, Lagrue G. Proteins C and S of coagulation. *Pathol Biol* 1998;36:297-298.
98. Yermiahu T, Shalev H, Landau D, Dvilansky A. Protein C and protein S in pediatric nephrotic patients. *Sangre* 1996;41:155-157.
99. Vigano S, Mannucci PM, D'Angelo A, et al. Protein C antigen is not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb Haemost* 1984;2:263-266.
100. Biondi G, Sorano GG, Conti M, et al. The behaviour of protein C in diabetes is still an open question. *Thromb Haemost* 1991;66:267-268.
101. Saito M, Kumabashiri I, Jokaji H, et al. The levels of protein C and protein S in plasma in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 1988;52:479-486.

102. Schwarz HP, Schernthaner G, Griffin JH. Decreased plasma levels of protein S in well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1987;57:240.
103. Aslan B, Eren N, Ciğerli Ş, Müldür F, Yücel N. Evaluation of Plasma Protein C Antigen, Protein C Activity and Thrombomodulin Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Turk J Med Sci* 2005;35:305-310.
104. Anand NK, Chand G, Talib VH, Chellani H, Pande J. Hemostatic profile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1996;33:1005-1012.
105. Ceriello A, Dello Russo P, Zuccatti C, Florio A, Nazzaro S, Pietrantuono C, Rosato GB. Decreased antitrombin III activity in diabetes may be due to nonenzymatic glycosylation: a preliminary report. *Thromb Haemosta* 1983;50:633-634.
106. Blavy G, N'Guessan R. Antithrombin III activity and diabetes mellitus in the Ivory Coast population. *Nouv Rev Fr Hematology* 1992;34(4):315-6.
107. Chan V, Yeung CK. Antithrombin III and fibrinogen degradation product (fragment E) in diabetic nephropathy. *J Clin Pathol* 1982;35:661-666.
108. Heywood D, Mansfield M, Grant PJ. Factor VII gene polymorphisms, factor VIIc levels and features of insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996; 75: 401–406.
109. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120:672-6.
110. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabetic Med* 1990;8:322-329.
111. Garcia Frade LJ, de la Calle H, Alava I, Navarro JL, Creighton LJ, Gaffney PJ. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Thromb Res* 1987;47:533-540.
112. Egebert O. The blood coagulability in diabetic patients. *J Clin Lab Med* 1963;15:833-8.



113. Patrassi GM, Vettor R, Padovan D, Girolami A. Contact phase of blood coagulation in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1982;12:307-311.
114. Mugeiren M.M, Gader A.M.A, Al Rasheed S.A, Bahakim H.M, Al-Momen A.K, Al-Salloum A. Coagulopathy of Childhood Nephrotic Syndrome – A Reappraisal of the Role of Natural Anticoagulants and Fibrinolysis. *Haemostasis* 1996;26:304-310.
115. Yoshida Y, Shiiki H, Iwano M, Uyama H, Hamano K, Nishino T, Dohi K. Enhanced expression of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with nephrotic syndrome. *Nephron*. 2001 May;88(1):24-29.
116. Hamano K, Iwano M, Akai Y, Sato H, Kubo A, Nishitani Y, Uyama H, Yoshida Y, Miyazaki M, Shiiki H, Kohno S, Dohi K. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002 ;39:695-705.
117. Ozkayin N, Mir S, Kavakli K. Hypercoagulability risk factors in children with minimal change disease and the protective role of protein-C activity. *Int Urol Nephrol*. 2004;36:599-603.
118. Sagripanti A, Cupisti A, Baicchi U, Ferdeghini M, Barsotti G. In vivo measurements of fibrin formation and degradation in nephrotic patients. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24:113-6.
119. Oikawa T, Muramatsu Y, Akashi S, Usui N. A coagulation of fibrinolytic study in children with nephrotic syndrome: evaluation of hypercoagulability by measuring with plasmin- alpha 2 plasmin inhibitor complex and FDP D-dimer. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1997 ;39:144-9.
120. Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, Takemura Y. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: Association with increased plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 2002;51:471-476.
121. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y et al. Insulin Resistance Is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:660-665.

122. Kitagawa N, Yano Y, Gabazza EC et al. Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006 ;73(2):150-157.
123. Nwose EU, Richards RS, Jelinek HF, Kerr PG. D-dimer identifies stages in the progression of diabetes mellitus from family history of diabetes to cardiovascular complications. *Pathology* 2007;39:252-257.
124. Lee AJ, MacGregor AS, Hau CM et al. The role of haematological factors in diabetic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *British Journal of Haematology* 1999 ;105:648-654.
125. Yamada T, Sato A, Nishimori T et al. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000 ;49:23-31.