

Nefrotik sendromlu hastalarda Protein-C, Protein-S, Anti-Thrombin III düzeyleri

İbrahim BARIŞTA, Giray KABAKÇI, Semra DÜNDAR,
Çetin TURGAN, Oğuz CAYMAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, ANKARA

Nefrotik Sendromlu hastalarda hiperkoagülabilitenin Anti-thrombin III, Protein-C, Protein-S gibi antikoagülan protein düzeylerinde olan değişimlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada 1988-1989 yıllarında hastanemize başvuran ve nefrotik sendrom tanısı alan 22 olguda ve 17 normal kontrolde Protein-C, Protein-S, Anti-thrombin III düzeyleri çalışıldı.

Hasta grubunda ortalama olarak Protein-C % 102.5 ±50.1, Protein-S %97.52±39.4, Anti-thrombin III %35.59 ±2.0 bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi (p>0.05). [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(1): 43-47J

Anahtar Kelimeler: Nefrotik Sendrom, Hiperkoagülabilitenin, Protein-C, Protein-S, Anti-thrombin III

Nefrotik sendrom, serum proteinlerine karşı glomerül duvar permeabilitesinin arttığı ve günde 3 gramın üzerinde proteinin idrar ile kaybedildiği bir klinik tabloyu ifade eder.

Protein malnütrisyonununun sonra nefrotik sendromda en sık görülen komplikasyon hiperkoagülabilitedir. Trombüs oluşumu renal, periferik venlerde tromboemboli ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (1). Hiperkoagülabilitenin faktör V, faktör VIII, beta-thromboglobulin düzeylerinin ve trombosit sayısının artması; faktör XII, anti-thrombin III ve anli-plazmin düzeylerinin düşmesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (1). Son yıllarda Protein-C, Protein-S gibi koagülasyon inhibitörlerinin serum düzeylerinde değişimin de hiperkoagülabilitede rolü olduğu iddia edilmektedir (2,6).

Anti-thrombin III 58.000 Dalton ağırlığında, plazma konsantrasyonu 150 mikrogram/ml olan ve iki kısımdan oluşan bir moleküldür. Molekülün bir

kısmı trombin, bir kısmı ise heparine bağlanır. Heparin varlığında anti-thrombin III trombine bağlanmaz. Anti-thrombin III primer olarak serin proteazları (Faktör II, IX, X, XI, XII) inhibe eder. Bu nedenle koagülasyon inhibitörleri arasında önemli yeri vardır (7). Anti-thrombin III düzeyinin normalin %40-50'sine inmesi halinde trombolik hadiseler eğilim artmaktadır. Anti-thrombin III eksikliğinde özellikle derin bacak venlerinde olmak üzere venöz tromboz sıklığı artmaktadır (7).

Protein-C kofaktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek antikoagülan etki yapar (8). Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunmakta olan trombomodulin adlı bir kofaktör trombin reseptörü olarak görev yapar. Trombomoduline bağlanan trombin Protein-C'yi aktive eder (9). Protein-C aktive olunca antikoagülan etki oluşur. Trombin ve Protein-C konulan ortamlarda PTT'nin (Parsiyel Trombin Time) uzaması antikoagülan etkinin bir delili olarak kabul edilir. Protein-C ayrıca in vivo fibrinolizisi hızlandırır. Bunu sirküle eden plazminojen aktivatör inhibitörünü supresse ederek yapar (9-10). Aktive Protein-C kendisi için spesifik bir plazma proteazı tarafından inhibe edilir (11). Protein-C eksikliğinde çocuklarda purpura fulminans, genç erişkinlerde rekürrent

Geliş Tarihi: 30.6.1990

Kabul Tarihi: 21.2.1991

Yazışma Adresi: İbrahim BARIŞTA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
ANKARA

tromboflebit, pulmoner tromboemboli, dissemine intravasküler koagülasyon olabilmektedir (12-15).

Protein-S adı verilen protein, Protein-Cye bağlı faktör Va inaktivasyonunda kofaktör olarak rol oynar (16). Procin-S içermeyen plazmada aktive Protein-C olmasına rağmen efektif anlikoagülasyon olmadığı gösterilmiştir (17). Aktive Protein-C'nin Procin-S ile 1:1 kompleks yaptığı, söz konusu kompleks oluşuktan sonra faktör Va'nın serbest aktive Protein-C'ye göre daha hızlı bir şekilde inaktive edildiği gösterilmiştir (18). Protein-S'in bir proenzim veya bir inaktif formu yoktur, dolayısı ile bir başka protein tarafından inaktive edilmesi gerekmez (7). Protein-S, proteine bağlı ve serbest formda mevcuttur. Aktif olan serbest fraksiyondur. Protein-S eksikliğinde rekürrent tromboz olduğu bildirilmektedir (18-20).

Bu çalışmamızda yeni tanı almış ve henüz tedavi başlanmamış nefrolik sendromlu hastalarda Protein-C, Protein-S ve Anti-lhrombin III düzeylerini çalıştık. Söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin bu hasta grubunda değişip değişmediğini, bu proteinlerin serum düzeyleri ile hiperkoagülabilite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık,

MATERYEL VE METOD

Hasta Seçimi

Bu çalışma için yaşları 16-67 arasında olan, 14'ü erkek, 8'i kadın, 22 yeni tanı konmuş ve henüz herhangi bir tedavi başlanmamış nefrotik sendromlu hasta alındı. Nefrotik sendrom kriteri olarak günde idrar ile 3 gramın üzerinde protein kaybı olması kabul edildi.

Kontrol grubu olarak, yaşları 25-54 arasında olan, 10'u erkek, 7'si kadın 17 sağlıklı kişi alındı.

İncelenen Parametreler

1. Hasta grubunda önceden bilinen veya tanısı konulmuş bir hastalık olup olmadığı,

2. Hasta grubunun fizik muayenesi, özellikle ödem ve kan basıncı yüksekliği olup olmadığının araştırılması,

3. Hasta grubunun böbrek fonksiyon testleri: BUN, Kreatinin, Kreatini Klirensi, Total Protein, Albumin, Esbach,

4. Hasta grubunun böbrek ve rektum biyopsi sonuçları,

5. Hasta grubunun trombotik hadiseler açısından öyküsü,

6. Hasta ve kontrol gruplarının Protein-C, Protein-S ve Anti-thrombin III değerleri.

Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Protein-S

Asserachrom Protein S (Protein S için enzim immünoassay, E U S A) (18,20).

Protein-C

Stacloct Protein C (Protein C fonksiyonel aktivitesini tayin için hızlı pıhtılaşma yöntemi: Rapid Clotting Assay) (21,22).

Anti-lhrombin III

Nor-Partingen (Behring) (Kantitatif anti-thrombin III tayini için radial-immünodiffüzyon yöntemi) (23).

Biyokimya Yöntemleri

Total protein, albumin, BUN, kreatinin, kalsiyum ve fosfor değerleri Hacettepe Tıp Fakültesi Klinik Patoloji Laboratuvarında rutin yöntemlerle tayin edildi.

Esbach Tayini (24 Saatlik İdrarda Protein Kaybı)

24 saatlik idrar örneği toplandı. Esbach metodu ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Ünitesi Laboratuvarında tayin edildi.

SONUÇLAR

Tablo 1'de hastaların yaşı, cinsi, klinik bulguları, laboratuvar parametreleri, biyopsi sonuçları görülmektedir. Tablo 2'de Protein-C, Protein-S ve Anti-thrombin III değerleri hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı verilmiştir.

Bunlara göre:

Nefrolik sendromlu hastalarda ortalama olarak:

- | | |
|---------------------------|-------------|
| a. Protein-C aktivitesi | %102.5±50.1 |
| b. Protein-S aktivitesi | %97.5±39.4 |
| c. Anti-thrombin III akt. | %34.2±6.3 |

Kontrol grubunda olan hastalarda ise ortalama olarak:

- | | |
|---------------------------|----------------|
| a. Protein-C aktivitesi | %114.7±18.6 |
| b. Protein-S aktivitesi | %123.0±32.7 |
| e. Anti-thrombin III akt. | %35.5±2.0 idi. |

Nefrotik sendromlu hastaların ve kontrol grubunun Protein-C, Procin-S ve Anti-thrombin III değerleri Student's t test ile karşılaştırıldığında gruplar arası farklar istatistiksel olarak önemli değildi (Tablo 3).

Tablo 1. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları

HASTALARA AİT KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI												
ADI SOYADI	CİNSİ	YAŞI	ÖDEM	ESBACH	PROTEİN	ALBÜMİN	BUN	KREATİNİN	KLİRENS	TROMBOZ	BİYOPSİ SONUCU	
İ.Ç.	K	28	Var	4.0gr/g,4.8gr/dl	1.4gr/dl	24mg/dl	1.3mg/dl	38ml/dk.	Yok	Diffüz proliferatif ve nekrotizan GN.Bb		
A.Ü.	E	38	Var	4.5	4.9	1.5	22	1.7	30	Yok	Amiloidoz.Bb.	
B.D.	E	25	Var	3.3	5.1	1.5	19	0.9	94	Yok	Fokal Glomerüloskleroz.Bb.	
V.K.	E	36	Var	4.8	4.1	2.5	67	9.2	13	Öyküde	Kronik sklerozan GN.Bb.	
C.İ.	K	16	Var	5.6	3.8	1.2	8	0.7	68	Yok	Amiloidoz.Bb.	
H.G.	E	55	Var	5.0	4.4	3.9	36	2.7	26	Öyküde	Amiloid negatif.Rk.	
M.E.	E	34	Var	4.7	4.8	1.7	13	1.3	110	Yok		
R.Y.	K	47	Var	5.1	5.3	2.5	102	13.0	3.14	Yok		
S.Ü.	K	24	Var	3.4	4.3	1.4	28	3.4	9.97	Yok		
S.G.	E	50	Var	7.0	6.6	2.3	25	3.4	30	Yok	Amiloidoz.Rk.	
M.Y.	E	67	Yok	5.8	6.5	3.5	65	6.4	12.5	Yok		
E.A.	E	29	Var	4.5	3.5	0.9	31	1.1	190	Yok	Fokal segmenter ve global sklerozan GN.	
A.T.K.	E	28	Yok	4.2	6.9	3.9	48	6.8	11.3	Yok	Sklerozan proliferatif GN.Bb.	
A.Y.	K	27	Var	3.5	6.0	3.0	16	0.9	43	Yok	Fokal sklerozan MPGN.Bb.	
İ.Ö.	E	19	Var	3.6	5.0	2.6	20	1.1	167	Yok	MPGN.Bb.	
H.E.	K	43	Var	5.9	4.2	1.5	15	1.1	75	Yok	Amiloidoz.Bb.	
M.C.	E	28	Yok	6.0	5.1	3.5	36	2.7	58	Yok	Kronik sklerozan ve diffüz proliferatif	
H.Ö.	K	48	Var	8.0	6.5	4.5	27	1.8	110	Yok	Sklerozan proliferatif GN.Bb.	
Ş.İ.	E	37	Var	9.0	2.4	1.0	24	1.3	144	Yok	Amiloidoz.Rk.	
S.K.	E	18	Var	6.0	4.6	1.3	56	4.0	10	Yok		
A.Ç.	E	23	Var	6.75	4.3	1.5	10	0.8	28	Yok	Amiloidoz.Rk.	
L.B.	E	43	Yok	3.5	6.8	3.9	15	0.9	120	Yok		
ORTALAMA		34.6		5.18	4.99	2.31	32.1	3.02	63.2			

İSALİMLER : Bb.:Böbrek Biyopsisi Rk.:Rektum Biyopsisi GN.:Glomerülonefrit MPCN.:Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Tablo 2.

HASTA ADI SOYADI	CİNSİ	PROTEİN-C (%)	PROTEİN-S (%)	ANTI-THROMBİN III
NEFROTİK SENDROMLULAR				
S.Ç.	K	30	40	36
A.Ü.	E	30	60	28
B.D.	E	160	85	36
V.K.	K	130	150	30
C.İ.	K	140	150	34
H.G.	E	120	140	30
M.E.	E	140	150	37
R.Y.	K	130		40
S.Ü.	K	55	75	32
S.G.	E	60	70	30
M.Y.	E	140	95	45
E.A.	E	140	90	20
A.T.K.	E	50	65	40
A.Y.	K	130	110	37
İ.Ö.	E	155	120	34,4
H.E.	K	150	140	24
M.C.	E	150	110	
H.Ö.	K	25	65	40
Ş.İ.	E	110	120	
S.K.	E	45	90	31
A.Ç.	E	140	140	36
L.B.	E	25	23	45
KONTROL GRUBU				
O.Ö.	E	130	161,4	36
İ.Y.	E	110	160,5	39
D.E.	E	130	146,1	37
A.Ç.	E	120	114,5	34
A.E.	E	150	170,5	32
İ.E.	E	150	158,8	37,5
M.A.	E	110	97,3	36
H.Ö.	E	120	132,5	37
T.A.	E	110	146,1	34
Y.K.	E	100	53	39
S.H.	K	90	81	34
D.Ç.	K	110	95	34,4
A.E.	K	90	95	37,5
B.Ö.	K	110	120	36
M.C.	K	120	130	34,4
B.T.	K	90	100	32,9
S.S.	K	110	130	34,4
NORMAL DEĞERLER		60-140	70-140	24-37

Tablo 3.

	Nefrotik Sendromlu	Kontrol	p değeri
Protein-C	1025 ± 50.1	147 ± 18.6	>0.05
Protein-S	975 ± 39.4	1230 ± 32.7	>0.05
Anti-Thrombin III	342 ± 63	355 ± 2.0	>0.05

Yine nefrotik sendromlu hastalarda Esbach değeri, serum albumin düzeyi ve kreatinin klirensi değerleri ile Protein-C, Protein-S ve Anti-thrombin III değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($r < 0.36048$).

Bu çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde klinik olarak tromboz saptanmadı, ancak 2 olguda (Bakınız Tablo 1) öyküde tromboz hikayesi mevcuttur. Her ikisinde de Protein-C, Protein-S ve Anti-thrombin III değerleri kontrol gruptaki değerler içine düşüyordu. 22 Olgudan 8'inde Protein-C, Protein-S, Anti-thrombin III değerleri kontrollerden daha aşağı düzeyde idi, fakat bunların hiçbirinde trombotik olay gözlenmemişti (Bakınız Tablo 2 ve Tablo 1).

TARTIŞMA

Nefrotik sendrom, idrarla günlük olarak 3 gramın üzerinde protein kaybı ile seyreden hastalıklar grubunu ifade etmektedir. Nefrotik sendromlularda sık karşılaşılan hiperkoagülabilitenin, anlikoagülan özelliği olan proteinlerin idrar ile kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Literatürde nefrotik sendromlu hastalardaki hiperkoagülabilitede Anti-thrombin III, Protcin-C ve Protein-S düzeylerindeki değişiminin rolü olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (2-6). 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 (3-5). Yüksek olduğunu iddia eden yazılarda, söz konusu antikoagülan proteinlerin idrar ile kaybının arttığı ve kompensatris olarak karaciğerde sentezlerinin arttığı öne sürülmektedir (4). Bazı yazılarda ise, söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin normal veya yüksek konsantrasyonda olabileceği, fakat aktivitelerinin düşük olduğu belirtilmektedir (24).

Dış yayınlarda nefrotik sendromlu olgularda trombotik hadiseler %10-40 olarak rapor edilmiş olup, bizim serimizde bu oran %9 olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle hastaların öykülerinin daha dikkatli alınması ve trombotik hadiselerin tespitinde sensitif olan ultrasonografi, plctismografi, venografi gibi yöntemlerin daha sık kullanılması ile trombozları saptama şansı artacaktır.

Çalışma grubumuza giren 22 nefrotik sendromlu olguda tarafımızdan saptanılmış trombotik olay mevcut olmadığı gibi; Protein-C, Protcin-S ve Anti-thrombin III düzeyleri normal bulunmuştur. Daha öncede belirttiğimiz gibi, literatürde koagülasyon inhibitörlerinin nefrotik sendromlu hastalardaki durumu ile ilgili görüş birliği yoktur (2-6). Çalışmamız nefrotik sendromlu hastalarda koagülasyon inhibitörlerinin normal olduğunu desteklemekle birlikte, bu konudaki çalışmaların devam etmesi gereğine inanmaktayız. Söz konusu koagülasyon inhibitörlerinin nefrotik sendromlu hastalarda eş zamanlı olarak plazma ve idrarda tayin edilmesi daha uygun olacaktır. Ayrıca nefrotik sendromda koagülasyon inhibitörleri dışındaki faktörlerin de hiperkoagülabilitede rolü olabileceği gözardı edilmemelidir.

Protein-C, Protein-S, Anti-Thrombin III levels in nephrotic syndrome

Recently there is a common belief that, hypercoagulability in nephrotic patienh is not rare and it is due to loss of coagulation inhibitors in urine. Among these coagulation inhibitors Protein-C, Protein-S and Anli-thrombin III are the ones on current investigation. In our study, Protein-C, Protein-S and Anli-thrombin III levels in newly diagnosed nephrotic syndrome patients. Our aim was to find out, if there is any deviation of these coagulation inhibitors from normal values in nephrotic syndrome.

Mean Protein-C, Protein-S and Anti-thrombin III levels were 102.5±50.1 %, 97.5±39.4 %, 34.2±6.3 % in nephrotic syndrome patients and 114.7± 18.6 %, 123±32.7 %, 35.5±2.0 % in the patients and the controls (p>0.05).

[Turk I Med Res 1992, 10(1): 43-47]

Key Words: Nephrotic Syndrome, Hypercoagulability, Protein-C, Protein-S, Anti-lhrombin III

KAYNAKLAR

1. Couser WG. Glomerular Disorders, In: Wyngaarden JB, Smith LH, cds. Cecil Textbook of Medicine. 18th Edition, Philadelphia, WB Saunders 1988: 582-602.
2. Cusió F, Harker C, Batard M, et al. Plasma concentrations of the natural anticoagulants, protein C and protein S, in patients with proteinuria. J Lab Clin Med 1985; 106: 218-22.
3. Manucci P, Valsechi C, Battasso B, et al. High levels of protein C activity and antigen in nephrotic syndome. Thromb Haemostasis 1986; 55: 31-3.
4. Rostoker G, Gouali-Heilmann M, Invent M, et al. High levels of protein C and protein S in nephrotic syndrome. Nephron 1987; 46: 220-1.
5. Vaziri ND, Alikhani S, Patel B, et al. Increased levels of protein C activity, protein C concentration, total and free protein S in nephrotic syndrome. Nephron 1988; 49: 20-3.
6. Vigano-D'angelo S, D'angelo A, Kaufman CE, et al. Protein S deficiency occurs in nephrotic syndrome. Ann Int Med 1987; 107: 42-7.
7. High KA. Antithrombin III, Protein C, and Protein S, naturally occurring anticoagulant proteins. Arch Pathol Lab^Med 1988;112:28-36.
8. Esmon CT, Stenflo J, Suttie JW, et al. A new vitamin K-dependent protein: A phospholipid-binding zymogen of a serine esterase. J Biol Chem 1976; 251: 3052-6.

- Clotting cascade and regulation of hemostasis: The protein C system. *N Eng J Med* 1986; 314:1298-304.
- 10 Esmon CT. Protein C. *Biochemistry, physiology, and clinical implications.* *Blood* 1983; 62:1155-8.
 - 11 Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S. Protein C inhibitor, purification from human plasma and characterization. *J Biol Chem* 1983; 258: 163-9.
 - 12 Cernik G, Griffin JJ, Mosher DF. Diagnostic efficacy of protein C and protein S in evaluating consumptive coagulopathies. *Arch Int Med* 1986; 146: 1997-2002.
 - 13 Manno CS. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1983; 2: 463-6.
 - 14 Brockmans AW, Veitkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C Deficiency and venous thromboembolism, A study of three Dutch families. *N Eng J Med* 1983; 309: 340-3.
 - 15 Green D, Ganger DR, Blei AT. Protein C deficiency in splanchnic venous thrombosis. *Am J Med* 1987; 82:1171-4.
 - 16 Bertina RM, Wijngaarden A, Reinalda-Poot J, et al. Determination of plasma protein S, the protein cofactor of activated protein C. *Thromb Haemostasis* 1985; 53: 268-71.
 - 17 Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem* 1980; 255: 55214.
 - 18 Comp PC, Nixon BR, Cooper R, et al. Protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2082-8.
 - 19 Schwartz HP, Fischer M, Hopmeier P, et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300.
 - 20 Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Eng J Med* 1984; 311:1525-8.
 - 21 Manucci P, Boyer C, Tripodi A, et al. Multicenter comparison of five functional and two immunological assays for protein C. *Thromb Haemostasis* 1987; 57: 44-8.
 - 22 Vinazzer II, Pangraz U. Protein C: Comparison of Different assays in normal and abnormal plasma samples. *Thrombosis Research* 1987; 46: 1-8.
 - 23 Fareed J, Walenga JM, Svendsen I.G, et al. Functional determination of antithrombin III in clinical samples and therapeutic concentrates. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1986; 12: 324-34.
 - 24 De Stefano V, Triólo L, De Martini D, et al. Antithrombin III loss in patients with nephrotic syndrome or receiving CAPD. Evidence of inactive anti thrombin III in urine of patients with nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1987; 109 (5): 550-5.