

## Ülseratif Kolit ve Tromboz

Dr. Cem ŞAHAN<sup>1</sup>, Dr. Murat ÖZTÜRK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

<sup>2</sup>Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ZONGULDAK

- ✓ İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) sistemik hastalıklardır. 1936'daki Borgen ve Barker'in orijinal raporlarından beri bu hastalıklarda arteriyel ve venöz tromboz riskinin yükseldiği bilinmektedir. İBH için hastaneye yatırılan hastaların %1-3'ünde bu durum klinik olarak gözlenir. Ülseratif kolitte bazen makrovasküler tromboza da rastlanır. Daha çok bacakta derin ven trombozu ve pulmoner emboli şeklinde kendini gösterir. Bu hastalarda tromboembolik olayların görülme sıklığının artmasının altındaki önemli mekanizmalar tanımlanmaya başlanmıştır. Özellikle venöz tromboz için risk faktörü olan protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, faktör V Leiden anomalisi ve hiperhomosisteinemi üzerinde durulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif kolit, tromboz, hiperhomosisteinemi

✓ **Ulcerative Colitis and Thrombosis**

Inflammatory bowel disease (IBD) is systemic disorder. An increased risk of arterial and venous thrombosis was originally reported by Borgen and Barker in 1936. Clinically, it is seen only 1-3% of patients admitted to the hospital for IBD. Ulcerative colitis may be complicated by macrovascular thrombosis. The most common manifestations are deep vein thrombosis of the leg and pulmonary emboli. Several mechanisms have been described which might explain an increased tendency for thromboembolic events in patients with IBD. Genetic risk factors for venous thrombosis are classified as deficiencies of protein C, protein S, antitrombin III, factor V Leiden and prothrombin 20210, hyperhomocysteinemia.

**Key words:** Ulcerative colitis, thrombosis, hyperhomocysteinemia

Tromboembolizm inflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durum ayrıca İBH'larının patogenezinde rol oynayabilir. İlk kez 1936 yılında Borgen ve arkadaşları bu hastalarda arteriyel ve venöz tromboz riskinin yükseldiğini rapor etmişlerdir<sup>(1)</sup>. Yapılan klinik ve otopsi çalışmalarında İBH bulunan hastalarda tromboembolik komplikasyon oranı %1.3-%6.4 arasında bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Özellikle Crohn hastalığında kan damarlarını etkileyen granülomatöz ve infiltratif infiltrasyonla birlikte mikrovasküler tromboz oluşumları gösterilmiştir<sup>(3)</sup>.

İBH makrovasküler trombozis ile komplike olabilir. Daha çok bacaklarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli şeklinde görülür. Nadir olarak serebral sinus, kol venleri, retina

ve mesenter ven trombozları da görülebilir. Johns ve ark. 1991'de İBH'lı 42 hastada serebrovasküler olaylar rapor ettiler<sup>(4)</sup>.

Bu hastalarda tromboembolik komplikasyon riskinin artmış olması çeşitli mekanizmalarla açıklamaya çalışılsa da tam bir fikir birliği yoktur. Daha çok venöz tromboz için risk faktörleri olan genetik faktörler (protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin eksikliği, faktör V Leiden anomalisi, protrombin 20210A, yüksek faktör 8 düzeyleri ve homosisteinemi) ve edinsel faktörler (immobilizasyon, travma, gebelik, lohusalık, lupus antikoagülanı, malign hastalıklar ve östrojen) araştırılmıştır.

### Homosisteinemi

İlk kez Mc Cully hiperhomosisteinemi ile

ateroskleroz arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir<sup>(5)</sup>. 1976 yılında ise Wilcken ve ark. 50 yaşın altındaki erkeklerdeki koroner arter hastalığında plazma homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir<sup>(6)</sup>. Bu konuda en önemli çalışma PHS (Doktor Sağlığı Çalışması) çalışmasıdır<sup>(7)</sup>. Bu çalışma Amerika'daki orta yaşlı erkek tıp doktorları üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmadır. Daha sonra miyokard infarktüsü geçiren 271 erkekte ortalama bazal homosistein düzeyi, miyokard infarktüsü geçirmeyenlere göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya göre homosistein konsantrasyonu normalin %12'sinin üzerinde olduğunda miyokard infarktüsü riski 3.4 kat artmaktadır<sup>(7)</sup>.

Plazma homosistein düzeyinin başlıca belirleyicisi diyet ve genetik faktörlerdir. Homosistein sülfür içeren bir aminoasit olup, diyetle alınan metiyonin demetilasyonu ile oluşur. Homosistein metiyoninin sisteine yıkılması reaksiyonunda bir ara üründür. Metiyonin yıkımı sonucunda oluşan homosistein ya folata bağlı enzimler olan 5,10-metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) metiyonin sentaz enzimleri veya flottan bağımsız bir enzim olan beta-in homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi aracılığıyla yeniden metiyonine dönüşür. Folik asid, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminleri homosistein metabolizmasında koenzim olarak rol oynarlar. Bu vitaminlerin yetersizliği homosistein düzeylerini doğal olarak etkileyebilir.

Ülseratif kolitte plazma homosistein düzeylerine yorumlamak için hiperhomosisteinemi nedenlerini iyi incelemek gerekir (Tablo). Bu açıdan bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda özellikle cinsiyet, yaş ayrımı, yaşam biçimleri, genetik ve folat, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub> yetersizlikleri göz önünde tutulmalıdır.

Doğumsal hiperhomosisteinemi nadir bir durumdur. Genel popülasyondaki hiperhomosisteinemi sıklığını açıklamaya klasik genetik faktörler yetmemiştir. Bu nedenle MTHFR'in ısıya duyarlı (termolabil) bir varyantının varlığı büyük ilgi çekmiştir<sup>(9)</sup>. C677T (alanin-valin) mutasyonu MTHFR enzimini ısıya duyarlı kılan tek mutasyondur. Bu mutasyona enzimin

folata karşı afinitesini değiştirir<sup>(10,11)</sup>. Bu mutasyona eşlik eden hiperhomosisteinemi folik asid uygulamasıyla düşürülebilir.

**Tablo.** Hiperhomosisteinemi Nedenleri.

1- Erkek cinsiyet
2- Yaş
3- Menapoz
4- Sigara, aşırı kahve, alkol
5- Genetik <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sistathion B-sentaz yetersizliği</li> <li>b) MTHFR yetersizliği</li> <li>c) MTHFR ısıya duyarlılığı</li> </ul>
6- Beslenme bozuklukları
7- Sistemik hastalıklar
8- İlaçlar

Orta derecede hiperhomosisteinemi İBH'lı hastalarda gösterilmiştir<sup>(11-13)</sup>. Cattaneo ve ark.'nın çalışmasında, bu hastalarda total homosistein düzeyleri yüksek, serum folat düzeyleri düşük, serum B<sub>12</sub> normal olarak bulunmuştur. Uygun ve ark.'nın aktif ülseratif kolitli 33 hastada yaptıkları çalışmada ise homosistein düzeyleri hastaların %72'sinde normalden yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ülseratif kolitli hastalarda folat seviyeleri normalin alt sınırında olmakla birlikte, kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur<sup>(14)</sup>.

İBH'larında özellikle ülseratif kolitte hiperhomosisteinemiden folat eksikliği suçlu gibi görünmektedir. Normalin alt düzeyindeki folat düzeyleri bile serum homosistein düzeylerini arttırabilir. Franklin ve ark. ülseratif kolitli hastaların yarısından fazlasında belirgin folat eksikliği tesbit etmişlerdir<sup>(15)</sup>.

Diğer ilginç konu MTHFR C677T mutasyonunun bu hasta grubundaki sıklığıdır. Çünkü bu risk faktöründe folat desteği ile homosistein düzeyleri normale getirilebilir. Mahmud ve ark. C677T mutasyonu için homozigotluğu ülseratif kolitli hastalarda %17.5 olarak bulurken, sağlıklı kontrollerde %7.3 olarak bildirmişlerdir<sup>(12)</sup>. Ancak bu veri İtalyan popülasyonunda yapılan çalışmada doğrulanamamıştır<sup>(16)</sup>.

Ülseratif kolitte araştırılmayı bekleyen diğer bir konu hiperhomosisteineminin nasıl arteriyel ve venöz tromboz için risk faktörü olduğu ve bunun ülseratif kolitte varlığı bilinen endotelial disfonksiyon ile karşılıklı etkileşimlerinin nasıl olduğudur. Homosistein endotelial hücreler üzerinde sitotoksik etkiye yol açabilir. Endotel hücrelerinden endotel kökenli gevşetici faktör üretimini bozar<sup>(17,18)</sup>.

### Antifosfolipid Antikorları

Antifosfolipid antikorlar (AFA), anyonik fosfolipidlere, anyonik fosfolipid proteinlere ya da fosfolipid-protein kompleksine karşı gelişen, kazanılmış antikorlardır. Bu konuda terminoloji oldukça karışıktır. VDRL pozitifliği, Lupus antikoagülanı, antikardiolipin antikorlar, B<sub>2</sub> glikoprotein-1'i içeren geniş bir spektrumu kapsar.

AFA pozitifliği tüm boyutlardaki damarlar da hem arteriyel hem de venöz dolaşımında tromboz ile birliktedir. Hastalar antikardiolipin antikor (AKA) izotipi düzeylerine göre gruplandırıldıklarında Ig G antikorlarının tromboz ile birlikteliği daha sıktır. Venöz sistemde en sık alt ekstremitenin yüzeysel ve derin venlerinde tromboz görülmektedir. Bunun yanı sıra renal, hepatik venler ve inferior vena kavada tromboz gelişebilir.

Bazı çalışmalarda AKA sıklığının İBH'lı hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir<sup>(19-21)</sup>. Souto ve ark.'nın çalışmasında ise İBH'lı hastalarda düşük AKA sıklığı saptanmıştır<sup>(22)</sup>. Erdil ve ark. 33 aktif ülseratif kolitli hastada AKA Ig G ve Ig M seviyelerini araştırmışlardır<sup>(23)</sup>. Bu hastaların hiçbirinde çalışma sırasında tromboz ve tromboz hikayesi yoktu. AKA Ig G seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, AKA Ig M seviyelerinde anlamlı bir yükseklik bulamamışlardır.

### Faktör V Leiden Mutasyonu

Aktive protein C (aPC), FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek pıhtılaşmayı inhibe eder. Bu faktörlerin inaktivasyonu belirli noktalar arası bağların aPC tarafından parçalanması ile sağlanır. FVa'nın primer olarak inaktive edildiği

bölge 506'ncı sıradaki arginin bulunan bölgedir. Bu bölgedeki arginin yerine glutamin gelmesi ile aPC tarafından inaktive edilmeye karşı dirençli olan faktör Va, Leiden mutant olarak adlandırılır.

En sık kalıtsal tromboz nedenidir ve genel popülasyonun %5'inde, trombozlu popülasyonun %20'sinde bulunur. Bu mutasyonlu heterozigot taşıyıcılarda tromboz riski 8 kat artar<sup>(24)</sup>. Ülseratif kolitte bu mutasyon sıklığının genel popülasyonla aynı olduğu düşünülmektedir<sup>(25-27)</sup>. Trombozu olan ülseratif kolitli hastalarda olmayanlara göre FV leiden mutasyon sıklığı hafifçe artmış bulunmuştur<sup>(25,26)</sup>.

Sonuç olarak ülseratif kolitte görülen trombozun altındaki mekanizmalar tam olarak belli olmamakla birlikte, bu durum herediter hiperkoagülabilitate durumları ile ilişkili olabilir.

Geliş Tarihi : 01.02.2002

Yayına kabul tarihi : 05.04.2002

Yazışma Adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. 13/12

SAMSUN

### KAYNAKLAR

1. Barga JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. Arch of Intern Med 1936; 58: 17-39.
2. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clinic Proceedings. 1986; 61: 130-145.
3. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. Gastroenterology 1991; 100: 1279-1287.
4. Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. Am J of Gastroenterol. 1991; 86: 367-370.
5. Mc Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 11-128.
6. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. J Clin Invest 1976; 57: 1079-1082.
7. Stamper MJ, Malinow MR, Willen WC, et al. A prospective study of plasma homocysteinemia and risk of

- myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
8. Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and risk of cardiovascular disease. *Heart* 2000; 83: 127-130.
  9. Hormon DL, Woodside JV, Yarnell JWG. The common "thermolabile" variant of methylenetetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia. *QJM* 1996; 89: 571-577.
  10. Arruda VR, Von Zuben PM, Chiapparini LE, et al. The mutation A1a 677 Val in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 818-821.
  11. Cattaneo M, Vecchi M, Zihhetti ML, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link in thromboembolic complications? *Thromb Haemost* 1998; 80: 542-545.
  12. Mahmud N, Molloy A, McPartin J, et al. Increased prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T variant in patients with inflammatory bowel disease, and its clinical implications. *Gut* 1999; 45: 389-394.
  13. Koutroubakis IE, Dilaveraki E, Vlachonikolis IG, et al. Hyperhomocysteinemia in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2347-2351.
  14. Uygun A, Erdil A, Yaman H ve ark. Ülseratif kolitli hastalarda plazma total homosistein düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2000; 42: 134-138.
  15. Franklin JL, Rosenberg IH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effect of salicylosulfapyrodine. *Gastroenterology* 1973; 64: 517-525.
  16. Vecchi M, Sacchi E, Saibeni S, et al. Inflammatory bowel diseases are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1465-1469.
  17. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
  18. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocysteinemia associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121.
  19. Chamouard P, Grunebaum L, Weisel ML, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1501-1504.
  20. Koutroubakis IE, Petinaki E, Anagnostopoulou E, et al. Anti-cardiolipin and beta-2 glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2507-2512.
  21. Aichbichler BW, Petritsch W, Reicht GA, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 852-856.
  22. Souto JC, Borrell M, Foncuberta J, et al. Antiphospholipid antibodies in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1524-1525.
  23. Erdil A, Uygun A, Yeşilova Z ve ark. Ülseratif kolitli hastalarda antikardiolipin antikörleri. *Turkish J of Gastroenterol* 2000; 11(3): 70 abs.
  24. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease: *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
  25. Leibman HA, Kashani N, Sutherland D, et al. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 830-834.
  26. Novacek G, Miehler W, Kapiotis S, et al. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 685-690.
  27. Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Mouzas IA, et al. Resistance to activated protein C and low levels of free protein S in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 190-194.