

Trombozla ilişkili gastrointestinal hastalıklarda protein C yolağı ve antitrombin

Protein C pathway and antithrombin in thrombosis-related gastrointestinal disorders

Hüseyin ALKİM¹, Selime AYZAZ², Canan ALKİM³, Nurgül ŞAŞMAZ⁴

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Hematoloji Bölümü, ⁴Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Etiyolojisinde tromboz olan ve/veya doğal seyrinde trombotik komplikasyonlarla sık karşılaşılan gastrointestinal hastalıklarda (portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu, karaciğer sirozu, inflamatuvar barsak hastalığı ve gastrointestinal malignite) aktive protein C direnci sıklığı ile protein C, protein S ve antitrombin eksikliklerini araştırmak üzere bu prospektif çalışma planlandı. **Gereç ve Yöntem:** Hastalardan fonksiyonel yöntemlerle protein C, protein S, antitrombin aktiviteleri ve koagülasyon faktörü V'den yoksun test plazması kullanılarak modifiye yöntemle aktive protein C direnci araştırıldı. **Bulgular:** Protein C eksikliği siroz, malign ve sekonder portal ven trombozu gruplarında diğer gruplardan daha sıkı ($p<0.05$). Primer portal ven trombozu ve Budd-Chiari sendromundaki protein C eksikliği ise kontrolden daha fazlaydı ($p<0.05$). Protein S eksikliği Budd-Chiari sendromunda diğer tüm gruplardan istatistiksel önemde fazlaydı. İnflamatuvar barsak hastalığı, malign ve her iki portal ven trombozu grubunda protein S eksikliği oranı siroz ve kontrolden yüksekti ($p<0.05$). Antitrombin eksikliği sirozda diğer tüm gruplardan daha fazlaydı. Aktive protein C direnci varlığı oranı tüm hasta gruplarında kontrolden istatistiksel önemde fazlalık gösteriyordu ($p<0.05$). Budd-Chiari sendromunda aktive protein C direnci bulunma oranı ise diğer tüm gruplardan fazlaydı ($p<0.05$). Ayrıca sirozlu ve maligniteli hastalarda tromboz varlığıyla aktive protein C direnci bulunması korelasyon gösteriyordu ($p<0.05$). Trombofilik faktörlerden iki veya daha fazlasının birarada bulunması tromboz riskinde belirgin artışa neden olmaktaydı. **Sonuç:** Protein C, protein S ve antitrombin eksikliklerinin ve özellikle aktive protein C direnci varlığının; Budd-Chiari sendromu ve portal ven trombozu etiolojisinde rol oynayabileceği, sirozlu, inflamatuvar barsak hastalıklı ve maligniteli hastalarda tromboz gelişme riskini arttırdığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Tromboz, protein C, protein S, antitrombin, aktive protein C direnci, portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu, siroz, inflamatuvar barsak hastalığı

GİRİŞ

Normal hemostaz, üç ana bileşeni olan damar duvarı, trombositler ve plazma proteinlerinin çok sıkı düzenlenmiş koordineli çalışması ile sağlanır. Bu bileşenlerden herhangi birindeki bir bozukluk kanamaya veya tromboza neden olabilir (1, 2). Kanın akışkanlığı, reaktanların deri-

Background and Aims: We aimed to determine the frequency of activated protein C resistance and deficiencies of protein C, protein S and antithrombin in different gastrointestinal diseases (portal vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome, liver cirrhosis, inflammatory bowel disease and gastrointestinal malignancies), which related with thrombosis etiologically and/or pathogenetically. **Materials and Methods:** Protein C, protein S and antithrombin activities were measured by functional methods. Activated protein C resistance was detected by the modified method using factor V-deficient plasma. **Results:** Protein C deficiency in the cirrhosis, malignancy and secondary portal vein thrombosis groups was significantly higher than in the other groups ($p<0.05$). Protein C deficiency in primary portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome was higher than in the healthy controls ($p<0.05$). Protein S deficiency in Budd-Chiari syndrome was higher than in all other groups ($p<0.05$). In addition, protein S deficiency in the inflammatory bowel disease, malignancy and both portal vein thrombosis groups was higher than in the cirrhosis and control groups ($p<0.05$). Antithrombin deficiency in the cirrhosis group was significantly higher than in all other groups ($p<0.05$). The presence of activated protein C resistance was significantly higher in all of the disease groups compared to the control group ($p<0.05$). Furthermore, the presence of activated protein C resistance in patients with Budd-Chiari syndrome was significantly higher than in all the other groups ($p<0.05$). The presence of activated protein C resistance was correlated with the presence of thrombosis in patients with cirrhosis and malignancy. Co-occurrences of two or more abnormalities among these four studied factors significantly increased the risk of thrombosis. **Conclusions:** Deficiencies in protein C, protein S and antithrombin and especially the presence of activated protein C resistance are important factors playing a role in the pathogenesis of Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis, and they increased the risk of thrombosis in the cirrhosis, malignancy and inflammatory bowel disease groups.

Key Words: Thrombosis, protein C, protein S, antithrombin, activated protein C resistance, portal vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome, cirrhosis, inflammatory bowel disease

şimini azaltan kanın kendi akımı, koagülasyon faktörlerinin yüzeylere adsorbsiyonu ve plazmadaki birçok inhibitörün varlığıyla sağlanır. Antitrombin III (AT), protein C (PC), protein S (PS) ve doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI) en önemli koagülasyon inhibitörleridir. AT, faktör

İletişim: Hüseyin ALKİM

Nişantaşı İhlamur Yolu, No: 51-1, Ünsal Karahan Sitesi, C Blok, D: 49
Teşvikiye, 34365 Şişli İstanbul, Türkiye • Tel: + 90 212 233 94 46
Faks: + 90 212 571 00 40 • E-mail: hualkim@e-kolay.net

Geliş Tarihi: 20.09.2010 • **Kabul Tarihi:** 28.09.2010

VII hariç tüm aktif proteazlarla kompleks oluşturarak onları inaktive eder. Trombin, bir endotel hücre proteini olan trombomoduline bağlandıktan sonra, PC'yi aktif proteaza çevirir. Aktive olmuş protein C (APC), faktör Va ve VIIIa'yı sınırlı proteolizle inaktive eder. Bir kofaktör olan PS, PC'nin inhibitör kapasitesini artırır (3, 4). PC, PS ve AT gibi bazı antikoagülan maddelerin kalıtsal eksikliklerinin tromboza eğilim yarattığı birkaç dekaddır bilinmektedir. Ancak bunlar nedeni bilinmeyen trombozların çok az bir kısmını (%10-15) açıklayabilmektedir (3-5).

Son zamanlarda bulunan Faktör V Leiden (FVL) mutasyonunun prevalansı çok daha yüksektir (6, 7). Bu mutasyon koagülasyon faktörü Va'nın aktive protein C tarafından yıkılmasına karşı dirence (APCR) neden olur. Yani, FVL genotipik değişikliği tanımlarken, APCR sonuçta ortaya çıkan fenotipik durumdur. FVL genotipi, APCR fenotipli bütün olgulardan sorumlu tutulmaktadır. Familial trombozlu hasta gruplarının %40-60'ında var olduğu gösterilmiştir. Türkiye'den de oldukça yüksek taşıyıcılık oranları (%7-10.4) bildirilmiştir (8-10). Dahlbäck'ın tariflediği şekilde, ortama konan APC'nin aktive parsiyel tromboplastin zamanını yeterince uzatamamasına dayalı klasik veya standard APCR testinin, FVL mutasyonunu göstermede spesifitesi %72, sensitivitesi ise %86'dır. Faktör V'den yoksun plazma kullanılarak yapılan modifiye APCR testinin ise %98.8-100'lük sensitivite ve spesifitesi vardır (6, 11-13).

Portal ven trombozu (PVT) portal vende, Budd-Chiari sendromu (BCS) ise hepatic venlerde veya vena cava inferiora tromboz oluşmasıyla ortaya çıkan tablolardır. Vücuttaki prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik maddelerle bunların inhibitörlerinin birkaç istisna dışında karaciğerde sentezlendiği veya yıkıldığı bilinmektedir. Bu nedenle sirozlu hastalarda birçok hemostatik bozukluk olabilmektedir. Sirozlu hastalarda bildirilen PVT sıklığı kullanılan tekniğe bağlı olarak %1 ile %17 arasında değişmektedir (14). Sirozda portal kan akımının yavaşlamasının ve periportal lenfanjit ile fibrozisin trombozun patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Hepatoma gelişmesi ise tromboz riskini arttıran bir diğer faktördür.

Kanserli hastalarda venöz tromboz riskinin artmış olduğu Virchow'dan beri bilinmektedir (16). En sık tromboz gelişen kanserler prostat, pankreas, akciğer, over ve diğer gastrointestinal kanserlerdir. Crohn hastalığı ile ülseratif koliti içine alan inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) grubunun da trombozla ilişkisi karmaşıktır. İBH'nin seyrinde venöz tromboembolik komplikasyonların sık görüldüğü bilinmektedir (17). Daha da önemlisi hastalığın patogenezinde mikrotrombüslerin rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (18).

Genel olarak bakılırsa PVT, BCS, siroz, malign neoplazmlar ve İBH'da tromboz ya doğrudan hastalığın patogeneziyle ilişkilidir ya da hastalığın sık görülen bir komplikasyonudur. Bu nedenle, ülkemizdeki prevalansı dünyadaki birçok ülkeden daha fazla olan Faktör V Leiden mutasyonunun fenotipik görünümü APC direnciyle birlikte PC, PS ve AT eksikliklerinin, yukarıda sayılan birçok gastrointestinal hastalık grubundaki sıklığını ve trombozlarla ilişkisini araştırmak üzere bu prospektif çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya toplam 165 kişi alındı. Hastaların tümü çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de verilmektedir. İBH grubundan 26 hastanın onüçü ülseratif kolit, onüçü ise Crohn hastasıydı. İBH'lı 26 hastanın üçünde derin ven trombozu (DVT) öyküsü vardı. Malign neoplazmlı 16 hasta çalışmaya alındı. Etyolojik dağılım şöyledi: 4 pankreas adenokarsinomu, 4 kolanjiokarsinom, 3 periampuller kanser, 3 mide kanseri, 1 safra kesesi kanseri ve 1 lenfoma. Bu hastaların beşinde (dördü pankreas biri mide kanseri) portal ve/veya splenik vende tromboz vardı. Üç hastada ise (biri safra kesesi kanseri, mide kanseri ve lenfoma) DVT öyküsü vardı. Otuzüç sirozlu hasta çalışıldı. Child sınıflamasının Pugh modifikasyonuna göre, 12 hasta Child A, 13 hasta Child B ve 12 hasta Child C sınıfına giriyordu. Beş hastada hepatoma vardı. İki hepatomalı olmak üzere toplam 5 hastada PVT vardı. Bunların 4'ü Child C, 1'i Child A sınıfındaydı. İki Child A, biri Child B olmak üzere toplam üç hastada DVT öyküsü mevcuttu.

Portal ven trombozlu toplam 44 hasta çalışıldı. Bunların 19'unda bir etyolojik sebep mevcut değildi yani "primer" veya "idiopatik" PVT vardı. Diğer 25 hasta ise birlikte tetikleyici veya etyolojik bir sebep (siroz, malignite, splenektomi ve abdominal tüberküloz gibi) mevcut olduğundan sekonder PVT olarak kabul edildi. BCS olan 10 hasta ça-

Tablo 1. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Sayı	Yaş (ort ± ss)	Kadın	Erkek
Kontrol	42	46.3 ± 13.9	20	22
İBH	26	36.1 ± 9.8	14	12
Siroz	37	45.6 ± 12.3	13	24
Malign	16	58.9 ± 10.4	8	8
Primer PVT	19	37.6 ± 13.4	10	9
Sekonder PVT	25	45.1 ± 12.1	11	14
BCS	10	45.3 ± 8.4	6	4

ort±ss; ortalama±standard sapma.

lışıldı. Kontrol grubu olarak özgeçmiş ve soygeçmişinde tromboz öyküsü bulunmayan ve tromboz riskini arttıracak bilinen bir hastalığı olmayan 42 olgu çalışıldı.

Koagülasyon testleri için kan örnekleri, sabah 8-11 saatleri arasında, içinde %3.2'lik sodyum sitrat içeren silikonize cam tüplere alındı. Venöz yoldan kan alma işleminde 19 gauge iğne kullanıldı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden 3000 g'de 20 dakika santrifüj edilerek trombositden fakir plazma elde edildi. APCR ve serbest PS aktivitesi testlerinde yanlış sonuç almamak için, kan örnekleri dondurulmadan ilk 4 saat içinde çalışıldı. PC ve PS aktiviteleri koagülo-metrik, AT aktivitesi ise kromojenik yöntemle ölçüldü (21). APCR modifiye yöntemle ölçüldü. Hasta plazması 1'e 4 oranında faktör V'den yoksun plazma ile karıştırılarak çalışıldı. Modifiye APCR testinde cut-off değeri 1.8 olarak alındı ve 1.8 ve altı APCR var olarak kabul edildi (11-13).

İstatistiksel Yöntem

İkili grupların devamlı değişkenlerinin karşılaştırılması için Student's t testi, sınıflama sonrası karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda

devamlı değişkenlerin karşılaştırılması için, grubun tümünde farklılık Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildikten sonra, grupların birbiriyle olan farklılıklarını değerlendirmek için Bonforroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla sayıdaki grupların sınıflamaya göre karşılaştırılması için, yine Ki-kare testi kullanıldı. Parametrik korelasyonlar için Pearson korelasyon testi, non-parametrik korelasyonlar içinse Spearman rank korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sonuçlar genellikle iki şekilde değerlendirildi. Gruplar ilk önce elde edilen değerlerin ortalamasına göre birbirleriyle karşılaştırıldı. Daha sonra gruplar normal ve patolojik değerlerin yüzdelere göre karşılaştırıldı. PC aktivitesinin düzeyine göre bakıldığında kontrol, İBH ve BCS gruplarının değerlerinin normal sınırlarda olduğu ve diğer 4 grubun aktivitelerinin istatistiki önemde daha düşük olduğu saptandı (Tablo 2). Patolojik değerlerin yüzdesine göre bakıldığında (Tablo 3), sirozu ve malignitesi olanlarla se-

Tablo 2. Protein C, protein S ve antitrombin aktiviteleriyle aktive protein C direnci düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı

	Hasta sayısı	Protein C (%70-140)	Protein S (%70-123)	Antitrombin (%75-125)	APCR (>1.8)
Kontrol	42	85.9±22.6	98.5±22.6	105.6±15.1	2.15±0.34
İBH	26	92.7±30.1	85.9±26.6	107.6±19.4	1.97±0.36##
Malign	16	56.0±3.3*	106.9±59.9	99.2±21.1	1.92±0.40##
Siroz	37	42.5±31.6*	90.3±28.3	59.6±29.6#	2.06±0.28
PVT primer	19	61.7±3.2*	91.9±19.2	97.7±18.1	1.89±0.25##
PVT sekonder	25	46.1±28.4*	79.9±23.6**	72.5±36.1#	1.96±0.26##
BCS	10	76.9±25.8	62.2±24.9**	109.8±1.7	1.57±0.29###

*kontrol, İBH ve BCS grupları ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), **kontrol ve malign grupları ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), #kontrol, İBH ve BCS grupları ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), ##kontrol grubu ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), ###diğer tüm gruplarla istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$). İBH; inflamatuvar barsak hastalığı, PVT; portal ven trombozu, BCS; Budd-Chiari sendromu. Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

Tablo 3. Protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleriyle aktive protein C direnci sıklığının gruplar arasındaki dağılımı

	Hasta sayısı	PC eksikliği (<%60)	PS eksikliği (<%60)	AT eksikliği (<%65)	APCR varlığı (≤ 1.8)
		sayı-yüzde	sayı-yüzde	sayı-yüzde	sayı-yüzde
Kontrol	42	4 %9.5	2 %4.8	1 %2.4	5 %11.9
İBH	26	5 %19.2	6 %23.1#	1 %3.8	9 %36**
Malign	16	10 %62.5*	4 %25#	1 %6.3	6 %37.5**
Siroz	37	30 %81.1*	1 %2.7	22 %59.5##	8 %21.6**
PVT primer	19	8 %42.1**	5 %26.3#	3 %15.8	8 %42.1**
PVT sekonder	25	15 %60*	9 %36#	7 %28	9 %36**
BCS	10	3 %30**	5 %50##	2 %20	6 %60##

*kontrol, İBH, primer PVT ve BCS grupları ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), **kontrol grubu ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), #kontrol ve siroz grupları ile istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$), ##diğer tüm gruplarla istatistiki önemde farklılık ($p < 0.05$). İBH; inflamatuvar barsak hastalığı, PVT; portal ven trombozu, BCS; Budd-Chiari sendromu.

konder PVT'lu hastaların yarısından çoğunda PC aktivitesi normalden düşük olarak bulundu ve bu düşüklük IBH ve kontrol gruplarından istatistiki önemde farklılık gösteriyordu ($p<0.05$). Primer PVT ve BCS grupları ise kontrolden farklıydı.

PS aktivitesi (Tablo 2 ve 3) için ortalama değerlere göre bakıldığında sekonder PVT ve BCS'nun değerleri kontrol ve malign grubundan istatistiki önemde düşüklük gösteriyordu ($p<0.05$). Normal ve patolojik diye ikiye ayırıp yüzdelere göre karşılaştırıldığında BCS bütün diğerlerinden anlamlı farklılık gösteriyordu ($p<0.05$). IBH, malign ile primer ve sekonder PVT grupları ise kontrole ve siroza göre daha patolojik, BCS'na göre ise daha normal değerler gösteriyorlardı ($p<0.05$). Sirozdaki eksiklik oranı kontrole benzerdi.

AT aktivitesine ortalamalara göre bakıldığında (Tablo 2 ve 3) siroz ve sekonder PVT'nun değerleri kontrol, IBH ve BCS'undan anlamlı düşüklük gösteriyordu ($p<0.05$). Normal ve patolojik değerlerin yüzde dağılımına göre karşılaştırma yapıldığında ise siroz grubunda diğer tüm gruplardan istatistiksel önemlilikte daha fazla AT eksikliği olduğu saptandı ($p<0.05$).

Modifiye yöntemle ölçülen APCR değerlerine ortalamalara göre bakıldığında (Tablo 2) siroz hariç bütün diğer gruplar kontrolden anlamlı düşüklük gösteriyordu ($p<0.05$). BCS grubunun değeri ise diğer tüm gruplardan daha düşüktü. APCR değerleri 1.8 ve altında olanlar patolojik (APCR var) kabul edilerek patolojik ve normal değerlerin yüzde dağılımına göre gruplar karşılaştırıldığında (Tablo 3), BCS'nda bütün diğer gruplardan daha çok APCR vardı ($p<0.05$). Siroz grubu sadece BCS'undan farklılık gösterirken diğer bütün gruplar kontrolden daha kötü, BCS'dan daha iyi değerlere sahip olup her iki gruptan da istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.05$).

Çalışılan hastalar tromboz durumuna göre gruplandırılarak incelendi. Dokuz DVT, 44 PVT ve 10 BCS olmak üzere toplam 63 hastada tromboz mevcuttu. Bu trombozlu 63 hasta tromboz öyküsü vermeyen diğer 102 hastayla ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. PC aktivitesi ortalama değerleri trombozlu grupta diğer iki gruptan da anlamlı düşüklük gösteriyordu (58.1 ± 29.3 , 73.9 ± 35.5 , 85.9 ± 22.6 , $p<0.05$). Patolojik değerlerin yüzde dağılımına göre karşılaştırıldığında ise sadece kontrol grubundan anlamlı farklılık vardı (%53, %36, %9.5, $p<0.05$). PS aktivitesi hem ortalamalara göre hem de normal, düşük dağılımı yüzdelere göre karşılaştırıldığında trombozlu grupta diğer iki gruptan da daha patolojikti. Bu farklılıklar istatistiksel önemdeydi (77.3 ± 25.8 -%22, 98.4 ± 31.7 -%7, 98.5 ± 22.6 -%5 $p<0.05$). AT aktivitesi her iki tip karşı-

laştırılmayla da sadece kontrol grubundan farklılık gösteriyordu (84.8 ± 33.9 -%25, 94.7 ± 26.9 -%17, 105.6 ± 15.1 -%3, $p<0.05$). APCR hem ortalamalara göre hem de patolojik değerlerin yüzdesine göre diğer iki gruptan istatistiksel farklılık gösteriyordu (1.82 ± 0.35 -%56, 2.09 ± 0.31 -%16, 2.15 ± 0.34 -%12, $p<0.05$). Hastalar sahip oldukları risk faktörü sayısına göre karşılaştırıldığında (Tablo 4) trombozu olan 63 hastanın altısında (%9.5) çalışılan dört trombofilik faktörün üçü bozukken, %35'inde iki ve %36.5'inde bir parametre bozuk olarak bulundu. Yedi hastada (%11) çalışılan dört trombofilik faktör de normaldi. Trombozu olmayan grubun %52'sinde kontrol grubunun %79'unda dört parametre de normaldi. Trombozlu grup diğer iki gruptan istatistiksel önemde farklıydı ($p<0.05$).

Çalışılan hasta grupları, kendi içerisinde tromboz olup olmamasına göre karşılaştırıldı. Malign gruptaki 16 hastanın sekizinde (3 DVT, 5 PVT), sirozlu 37 hastanın sekizinde (3 DVT, 5 PVT) tromboz vardı. Malign hasta grubunda hem ortalamalara hem de yüzde dağılımına göre yapılan karşılaştırmada, trombozu olan malign hastalarda PS aktivitesinin daha düşük olması ve APCR'nin bulunması trombozsuz gruptan istatistiksel önemde fazlalık gösteriyordu ($p<0.05$). Siroz grubunda ise sadece APCR istatistiksel farklılıkdaydı ($p<0.05$). IBH grubunda 26 hastanın sadece üçünde tromboz öyküsü var olduğundan karşılaştırma yapılmadı. Öyküsünde tromboz olan üç hastanın birinde APCR, birinde APCR'yle birlikte PS eksikliği, birinde ise PC ve AT eksiklikleri vardı. IBH'lı hastalar ayrıca aktiviteye göre de ikiye ayrılarak değerlendirildi. PC (74.2 ± 27.5 , 106.3 ± 24.7) ve AT (95.2 ± 22.8 , 116.6 ± 9.6) aktivitelerinde, aktif IBH grubunda inaktif gruba göre istatistiksel önemde düşüklük saptanırken ($p<0.05$), PS aktivitesi ve APC direnci yönünden fark yoktu.

Child sınıflamasının Pugh modifikasyonu ile çalışılan trombofilik faktörler arasındaki korelasyona bakıldı (Tablo 5). Child ile PC aktivitesi ($r = -0.778$, $p<0.001$) ve AT ak-

Tablo 4. Trombozu olan ve olmayan ile kontrol gruplarının trombofilik risk faktörü sayılarına göre karşılaştırmaları

Patolojik Değer Sayısı	Tromboz var (n=63)	Tromboz yok (n=102)	Kontrol (n=42)
Sfır	%11 (7)	%52 (53)	%79 (33)
Bir	%36.5 (23)	%23.5 (24)	%14 (6)
İki	%35 (22)	%23.5 (24)	%7 (3)
Üç	%9.5 (6)	%1 (1)	0

*Tromboz olmayan ve kontrol gruplarıyla istatistiksel farklılık ($p<0.05$). Tromboz olan grupta bir veya daha çok trombofilik faktör bulunması riski daha yüksektir.

tivitesi ($r = -0.902$, $p < 0.001$) arasında güçlü bir ters korelasyon olduğu görüldü. PS aktivitesi ve APC direnci ile Child sınıflaması arasında korelasyon yoktu. PC ile AT arasında güçlü bir pozitif korelasyon ($r = 0.645$, $p < 0.001$) vardı.

TARTIŞMA

FVL mutasyonunun dünyadaki dağılımının homojen olmadığı ve Avrupalı beyaz ırkda daha sık görüldüğü bilinmektedir. En yüksek taşıyıcılık oranı %15 ile Yunanlılar ve Kıbrıslı Rumlar için bildirilmiştir. Bu oran İngiltere’de %8.8 iken, Azerbaycan’da ise %14 olarak bulunmuştur (20). Türkiye’den yapılan çalışmalarda ise %7.1 ile %10.4 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (8-10). Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda modifiye yöntemle bulunan APC direnci oranının %11.9 olması sonuçların ve yöntemin FVL mutasyonunu göstermedeki güvenilirliğini doğrulamaktadır.

Tromboembolizm IBH’nin iyi bilinen bir komplikasyonu olup, klinik çalışmalarda bildirilen insidansı %1-6, otopsi serilerinde ise %7-39’dur. Tromboz doğrudan IBH’nin patogenezinde de rol oynamaktadır (17). Bu düşünce için ileri sürülen kanıtlar arasında kalıtsal hemofilili hasta grubunda IBH’nin normal popülasyondan daha az görülmesi ve fraksiyone olmayan heparin tedavisiyle az sayıda da olsa bir kısım hastanın remisyona girmesi sayılabilir (21, 22). Literatürde yayınlanan çalışmaların çoğunluğunda bulunan sonuç FVL mutasyonunun veya APCR’nin IBH’daki sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığı, ancak varlığının tromboz riskini %20-30 oranında arttırdığı şeklindedir (23). İngiltere’den bildirilen bir çalışmada ise FVL mutasyonu ülseratif kolitli hasta grubunda kontrol grubundan 2.5 kat daha yüksek bulunmuş ve FVL’in ülseratif kolitle ilişkili olduğu iddia edilmiştir (24). Bizim çalışmamızda, PC ve AT aktivitesi normal olanlar ile aktiviteleri normalden düşük olanların yüzdesi, kontrol grubuyla benzer bulundu. PS aktivitesi için ise ortalama ile karşılaştırma yapıldığında istatistiksel farklılık sınırda iken

($p = 0.06$), normalden düşük olanların yüzdesi kontrolden fazla BCS’dan azdı ve her iki gruba da istatistiksel farklılık vardı. APCR ise kontrolden 3 kat daha fazlaydı. Aktivasyon durumlarına göre baktığımızda IBH’da aktif grubun PC ve AT aktivitelerinde anlamlı düşüklük olduğunu saptadık. PS aktivitesi de aktif grupta düşüktü ama bu istatistiksel farklılıkta değildi. Sonuç olarak hasta grubumuz küçük de olsa, elde ettiğimiz bulgular, aktif IBH’da koagülasyon sisteminde bir aktivasyon olduğunu ve bu nedenle antikoagülan faktörlerin tüketildiğini düşündürmektedir. Bu IBH’da varlığı kabul edilen prokoagülan durumla uyumludur. APCR oranımız ise beklenenden yüksek gibi durmaktadır. Ancak DVT öyküsü olan üç hastamızın ikisinde APCR (birinde birlikte PS eksikliği de vardı) diğerinde ise PC ve AT eksikliği saptamamız, trombozu olan IBH’lılarda kalıtsal trombofilik faktörlerin sık olduğu bilgisiyyle uyumludur. Bu nedenle tromboz öyküsü olan veya tromboz geçirmekte olan IBH’lı hastalarda kalıtsal trombofilinin araştırılması yararlı olacaktır.

Kanserde prokoagülan faktörlerin arttığı, antikoagülan faktörlerin azaldığı ve hemostaz dengesinin tromboz lehine bozulduğu yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Birçok kanserli hastada PC, PS ve AT aktivitelerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir (16, 25, 26). Biz çalışmamızda, malign hasta grubunda PC aktivitesinde kontrol grubuna göre çok belirgin bir düşüklük olduğunu saptadık. AT aktivitesi ise kontrol grubundan farklı değildi. PS aktivitesi normalden az olanların yüzdesi kontrolden istatistiksel önemde fazlalık gösteriyordu. APCR sıklığı (%37.5) kontrolden istatistiksel fazlalık gösteriyordu. Onaltı malign hastamızı trombozu olan ve olmayan diye ikiye ayırıp incelediğimizde, trombozu olmayan grubun APCR %12.5 olup kontrol grubunun değerine (%11.9) çok yakındı. Trombozu olan grupta ise %62.5’di. Bulgularımız kanserde prokoagülan bir durum olduğu ve antikoagülan faktörlerin tüketildiği gerçeğiyle uyumludur. Ayrıca tromboz gelişen grupta APCR varlığının çok yüksek oranda bulunması, FVL mutasyonu varlığına ek tetikleyici olay eklendiğinde tromboz riskinde belirgin artış olduğu teziyle uyum göstermektedir. Burada vurgulanması gereken bir diğer nokta tromboz gelişen hastaların %50’sinin tromboz geliştirme riski en yüksek kanserlerden olan pankreas kanseri olduğudur. Sonuç olarak, APCR varlığı kanserli hasta grubunda zaten var olan hiperkoagülabl durumu arttırıyor gibi görünmektedir.

Siroz hem kanama hem de pıhtılaşma komplikasyonlarının birarada görülebildiği kendine özgü bir hastalık modelidir (15). Karaciğerin sentez ve detoksifikasyon işlevlerinin bozulmasının yanı sıra asit gibi üçüncü boşluk bölgelerine dağılım, endotoksemi ve hipersplenizm de hemos-

Tablo 5. Child-Pugh sınıflaması ile protein C, protein S ve antitrombin aktiviteleri ile aktive protein C direnci arası ilişki

	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C	p değeri
Protein C	68.2±29.7	38.4±25.3	13.7±10.1	<0.001
Protein S	74.9±29.3	98.2±28.5	88.2±28.1	=0.875
Antitrombin	89.7±25.3	61.5±12.3	27.6±18.3	<0.001
APCR	1.99±0.26	2.15±0.29	2.02±0.25	=0.897

tatik denge bozukluğunu arttıran faktörlerdir. Sirozda, hemostatik denge yönünden, portal dolaşım ile sistemik dolaşımı karşılaştıran çalışmalarda ise, özellikle endotoksemisinin katkıları sonucunda, portal dolaşımında devamlı bir protrombotik durum bulunduğu saptanmıştır. Sirozlu hastaların ortalama %15'inde PVT gelişebilmektedir (27). Bizim çalışmamızda sirozlu hastaların PC ve AT aktiviteleri bütün diğer gruplardan düşüktü. Daha da önemlisi, PC aktivitesi sirozlu hastaların %80'inde normalden düşüktü. Aynı oran AT için %60 olarak bulundu. Pugh tarafından modifiye edilmiş Child sınıflamasına göre baktığımızda ise Child ile PC ($r = -0.778$) ve AT ($r = -0.902$) arasında çok güçlü bir ters korelasyon saptadık. Ayrıca PC ile AT arasında da güçlü bir korelasyon ($r = 0.649$) olduğu görüldü. Bu bulgular hastalık ilerledikçe hemostatik dengedeki bozukluğun arttığı, bir tüketim koagülopatisi geliştiği ve bunun en iyi göstergesinin PC ve AT düzeyleri olduğu gerçeğiyle uyum içerisindedir. Sirozlu hastalarımızın PS aktivitesi ise kontrolle benzerdi. İlginç olan, istatistiki önemde bir farklılık olmasa da, Child-Pugh B ve C'deki ortalama PS aktivitesinin Child-Pugh A'dan fazla olmasıydı. Bu bulgu, PS'nin karaciğer dışında da sentezlenmesiyle ilişkili olabilir. Sirozlu hastalardaki APCR sıklığı %21.6 olarak bulundu. Bu değer %11.9 olan kontrol değerinden istatistiksel farklılıkta değildi. Ancak en çarpıcı bulgu trombozu olan 8 sirozlu hasta ile olmayan 27 hasta ikiye ayrılarak karşılaştırma yapıldığında elde edildi. Trombozlu 8 hastanın beşinde (%62.5) APCR saptadık. Tromboz olmayan sirozluların APCR oranı ise %10'du. Bu değer kontrol değerleriyle benzerdi.

PVT olan 5 sirozlu hastamızın dördü Child-Pugh C biri de Child-Pugh A sınıfındaydı. Child-Pugh A'daki hasta hariç diğer 4 hastanın dördünde de AT ve PC aktivitelerinde çok belirgin düşüklük vardı. İki hastada hepatoma vardı. APCR bu beş hastanın ikisinde mevcuttu. İkisi Child-Pugh C diğeri de Child-Pugh A sınıfında olan DVT geçirmiş üç sirozlu hastanın üçünde de APCR vardı. APCR'yle birlikte ek predispozan faktörlerin varlığında tromboz oluşturma riskinin çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Sonuçlarımız, sirozlu hasta grubumuzda, diğer predispozan durumlarla birlikte APCR varlığının tromboz sıklığını arttırdığını göstermektedir.

PC, PS ve AT'in kalıtsal eksikliklerine ve APCR veya protrombin 20210A varyantına bağlı BCS ve PVT oluşmuş olgu sunumları literatürde çok sayıda mevcuttur. Hasta serilerinde yapılan çalışmalarda ise APCR (FVL mutasyonu) sıklığı BCS'lularda %25-40 iken, PVT'lu hastalarda kontrol popülasyonla benzer veya iki katı kadar yük-

sek bulunmuştur (28-31). Yeni yayınlanan bir çalışmaya bakıldığında idiopatik PVT olan hastalarda protrombin 20210A gen varyantı sıklığı artmış gibi durmaktadır (32). Bizim BCS olan on hastamızın dokuzunda çalışılan trombofilik faktörlerden en az bir tanesi bozuktu. APCR altı hastada mevcuttu. Bir hastada çalışılan dört trombofilik faktör de normal bulundu. Hasta sayımız az da olsa, bulgularımız, BCS'unda APCR'nin sık olduğunu bildiren yeni çalışmalarla uyumludur.

PC aktivitesi hem primer hem de sekonder PVT'unda kontrolden önemli düşüklük gösteriyordu. PS ile AT aktiviteleri ise primer PVT grubunda kontrol grubuyla benzerken, sekonder PVT grubunda kontrol grubundan istatistiksel önemde düşüklük gösteriyordu. Ancak PC, PS ve AT eksikliklerinin oranına bakıldığında her üçü de hem primer hem de sekonder PVT'unda kontrolden çok daha sıklı. Bu bulgular PC, PS ve AT eksikliklerinin hem primer hem de sekonder PVT'unda rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu üç proteinin eksikliğinin hem kalıtsal hem de edinsel olabilmesi, neden mi sonuç mu oldukları yorumunu yapmayı güçleştirmektedir. APCR sıklığı primer ve sekonder PVT'unda benzerdi ve kontrolden istatistiksel önemde fazlalık göstermekteydi. Bu bulgumuz, PVT'unda APCR sıklığının artmadığını veya kontrol grubundan en fazla iki kat daha sık olduğunu bildiren literatür bilgileriyle çelişkilidir. APCR'ini saptamak için kullandığımız yöntemin FVL mutasyonunu göstermede sensitivitesi ve spesifitesi %98.8-100 olsa da, FVL mutasyonu için gold standard test genetik çalışmadır. Bulgularımız literatürle geliştiği için, PVT etyolojisinde APCR'nin rolü olduğunu kesinleştirmeden önce genetik çalışma ile FVL mutasyonu varlığını doğrulamak gerekebilir.

Çalıştığımız 165 kişiden trombozu olan 63 hastayı ayırıp geri kalan 102 hastayla veya kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda dört trombofilik faktörün de etyolojide rol oynayabileceğini saptadık. Ayrıca trombozlu hastaların yaklaşık yarısında iki veya daha çok risk faktörü birarada bulunurken kontrol grubunda bu oran sadece %7'ydı. Bu bulgular birden çok risk faktörü birarada bulunanlarda tromboz riskinin çok daha yüksek olduğu bilgisiyle uyumludur.

Sonuç olarak çalışılan dört trombofilik risk faktörünün, özellikle APCR varlığının; sirozlu ve maligniteli hastalarda tromboz riskini arttırdığını, BCS ve PVT etyolojisinde önemli rolü olduğunu ve IBH etyopatogenezinde rol aldığını söyleyebiliriz. Bu nedenle, artık hızlı ve makineyle otomatik çalışılan hemostaz testleriyle saptanabilen bu bozuklukların günlük klinik kullanıma sokulmasının yararlı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Harker LA. Disorders of hemostasis and thrombosis: Pathogenesis of thrombosis. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, Eds. Hematology 4th ed. New York, McGraw Hill 1991; 1559-69.
2. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In: Fauci AS, Braunwald Eeds. Harrison's Principles of Internal Medicine 14th ed. New York, McGraw Hill 1998; 339-45.
3. Florell SR, Rodgers GM. Inherited thrombotic disorders: an update. Am J Hematol 1997; 54: 53-60.
4. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood 1998; 92: 2353-8.
5. Murin S, Marelich G, Arroliga A, Matthay R. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1369-73.
6. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004-8.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994 ;369: 64-7.
8. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691G-A) mutation in Turkey. Turk J Pediatr 1997; 39: 313-5.
9. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V Leiden (1691G-A) mutation in Turkish population. Thromb Haemost 1997; 78: 1527-8.
10. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. Br J Haematol 1997; 97: 504-5.
11. Aboud MR, Ma DDF. A comparison between two activated protein C resistance methods as routine diagnostic tests for factor V Leiden mutation. Br J Haematol 1997; 97: 798-803.
12. Tripodi A, Negri B, Bertina RM, Mannucci PM. Screening for the FV:Q506 mutation-evaluation of thirteen plasma-based methods for their diagnostic efficacy in comparison with DNA analysis. Thromb Haemost 1997; 77: 436-9.
13. Svensson PJ, Zöller B, Dahlbäck B. Evaluation of original and modified APC-resistance tests in unselected outpatients with clinically suspected thrombosis and in healthy controls. Thromb Haemost 1997; 77: 332-5.
14. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. Am J Med 2010; 123: 111-9.
15. Kelly DA, Tuddenham EGD. Haemostatic problems in liver disease. Gut 1986; 27: 339-49.
16. Bick RL, Strauss JF, Frenkel EP. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. Hematol Oncol Clin North Am 1996; 10: 875-907.
17. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 1996; 38: 733-7.
18. Dhillon AP, Anthony A, Sim R, et al. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. Histopathology 1992; 21: 127-33.
19. Michiels JJ, Hamulyak K. Laboratory diagnosis of hereditary thrombophilia. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 309-20.
20. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995; 346: 1133-4.
21. Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108: 1011-5.
22. Folwaczny C, Wiebecke B, Loeschke K. Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1551-5.
23. Liebman 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: 830-4.
24. Probert CSJ, Haslam N, Alsam S, Standen G. Is factor V Leiden associated with inflammatory bowel disease? Gut 1997; 40 (Suppl1): A36.
25. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 173-82.
26. Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 131-6.
27. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. Thromb Haemost 1997; 77: 44-7.
28. Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome. Br J Surg 1995; 82: 1023-30.
29. Mohanty D, Shetty S, Narayanan TS, Abraham P. Factor V Leiden mutation and Budd-Chiari syndrome. Blood 1998; 92: 1838-9.
30. Das R, Garewal G, Chawla Y, Dhiman RK. Prevalence of the factor V Leiden mutation in portal and hepatic vein thrombosis. Gut 1998; 43: 147.
31. Mahmoud AEA, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. Gut 1997; 40: 798-800.
32. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. Gastroenterology 1999; 116: 144-8.