

İnflamatuar Barsak Hastalığında Fibrinolitik Aktivite

Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Selime AYAZ, Dr. Ahmet TEZEL,
Dr. Hülya ÖVER, Dr. Azmi SERİN, Leziz ONARAN

Özet: İnflamatuar barsak hastalığında (İBH) fibrinolitik aktiviteyi araştırmak üzere prospektif çalışma yapıldı. Ülseratif kolit (ÜK) (n=35, 23 kadın, 12 erkek), Crohn hastalığı (CH) (n=10, 7 kadın, 3 erkek), sağlıklı kontrol (n=20, 7 kadın, 13 erkek) gruplarında fibrinojen, plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeyleri araştırıldı.

Doku plazminojen aktivatörü ÜK, CH ve kontrollerde sırasıyla 5.37 ± 4.13, 4.38 ± 3.00, ve 22.77 ± 15.00 ng/ml bulundu. PAI-1 düzeyleri ise üç grupta sırasıyla 34.82 ± 25.67, 31.64 ± 41.50, ve 4.02 ± 2.65 ng/ml bulundu. t-PA İBH gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak düşük (p<0.001), PAI-1 ise İBH gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). t-PA ve PAI-1 düzeylerinin aktivite indeksleri ile korelasyonu saptanmadı (p>0.05). ÜK grubunda aktif olanlar ile olmayanlar arasındaki karşılaştırmada fark bulunmadı (p>0.05).

Bu bulgular inflamasyon şiddetine bağlı olmaksızın fibrinolitik balanstı trombozisi yönünde bozulma olduğunu göstermektedir. Koagülasyon mekanizmalarında koagülasyona meyilli değişiklikler, fibrinolitik aktivitede trombozisi artırıcı değişiklikler ve klinik olarak gözlenen %40 oranlarına ulaşan tromboembolik komplikasyonlar hastalık patogenezinde hemostaz defektlerinin önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuar barsak hastalığı, patogenezi, fibrinoliz, doku plazminojen aktivatörü

İnflamatuar Barsak Hastalığında (İBH) trombozise meyil artmıştır. Koagülasyon mekanizmalarının çeşitli basamakları ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bu basamaklarda bazı patolojiler saptanmıştır (1,2).

Summary: FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A prospective study was done to evaluate the fibrinolytic activity in inflammatory bowel disease (IBD). Blood fibrinogen, plasminogen, tissue plasminogen activator (t-PA) and tissue plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) levels were evaluated in groups of ulcerative colitis (n=35, 23 female, 12 male), Crohn's disease (n=10, 7 female, 3 male), and control (n=20, 7 female, 13 male). Blood t-PA levels were found 5.37 ± 4.13, 4.38 ± 3.00, and 22.77 ± 15.00 ng/ml in groups of ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD) and controls respectively. Blood PAI-1 levels were found in those groups 34.82 ± 25.67, 31.64 ± 41.50, and 4.02 ± 2.65 ng/ml respectively. t-PA were significantly high in UC and CD groups than controls (p<0.001) and PAI-1 levels were found significantly low in both IBD groups than controls (p<0.001). There was no correlation between the t-PA or PAI-1 levels and inflammatory activity (p>0.05).

These results showed that there was a disturbance tendency to thrombosis in the balance of fibrinolysis unrelated to underlying inflammatory activity. Disturbance in fibrinolysis tendency to thrombosis, hypercoagulable state and thromboembolic complications seen in IBD patients in rates of up to 40% are the changes that hemostatic defects may play a major role in the pathogenesis of IBD.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Pathogenesis, Fibrinolysis, Tissue Plasminogen Activator, Plasminogen Activator In-

Trombozise meyil artışında koagülasyon defektlerinin yanı sıra fibrinolitik sistemde de bazı bozukluklar bulunabilir. Bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma vardır (3-5).

Fibrinolitik sistemde fibrinojen, plazminojen, plazminojen aktivatörleri (urokinaz, doku plaz-

Tablo I: Olguların özellikleri

	Kadın		Erkek		Toplam	
	Sayı	Yaş	Sayı	Yaş	Sayı	Yaş
Ülseratif kolit	23	39.10	12	41.25	35	39.10
Crohn hastalığı	7	40.60	3	42.00	10	40.60
Kontrol	7	38.20	13	39.10	20	38.20

minojen aktivatörü), ve plazminojen aktivatör inhibitörleri yer alır. Fibrinin parçalanmasından sorumlu olan plazminin oluşması, plazminojen aktivatörlerinin miktar ve aktivitesi ve fibrinin varlığı ile denetlenir. İki tip plazminojen aktivatöründen fizyolojik koşullarda etkin olanı doku plazminojen aktivatörüdür (t-PA). Bilinen 4 tip plazminojen aktivatör inhibitöründen (PAI 1, 2, 3, ve proteaz neksin) en iyi bilineni PAI-1'dir (6).

İnflamatuvar barsak hastalığında fibrinolitik aktiviteyi göstermek amacıyla t-PA ve PAI-1 düzeylerini ve inflamatuvar aktivite ile ilişkisini araştırmak üzere prospektif çalışma yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Yüksek ihtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde ülseratif kolit, Crohn hastalığı tanısı ile yatarak veya ayaktan izlenen hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yapıldı.

Hasta grubunda her hastaya rektoskopi veya kolonoskopi yapılarak ülseratif kolitlilerde Rachmilewitz'in tanımladığı şekilde indeksleme yapıldı (7). indeksi 6'nın üzerinde olanlar aktif olarak değerlendirildi. Hastalarda hastalığın yaygınlığı kolonoskopik bulgulara ve/veya baryumlu grafilere göre yapıldı. Tromboembolizm öyküsü varsa kaydedildi. Endoskopik işlemten en fazla 24 saat sonra kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde; 1. Kan sayımı (Hb, lökosit, platelet) 2. Hemostaz testleri (protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı 3. Kantitatif CRP 4.Fibrinojen 5. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAI-1 düzeyleri araştırıldı.

Doku plazminojen aktivatörü ASSERACHROM t-PA kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. PAI-1 düzeyleri ASSERACHROM PAI-1 kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak kaydedildi. istatistiksel araştırmalarda Fisher exact test, T testi, Spearman sıra korelasyon analizi uygulandı, $p < 0.05$ veya

Tablo II: Olgularda t-PA ve PAI-1 düzeyleri

	Kadın	Toplam
Ülseratif kolit	5.3714±4.13	34.82±25.67
Crohn hastalığı	4.3800±3.00	31.64±41.50
Kontrol	22.7750±15.00	4.02±2.95

daha düşük değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Ülseratif kolit (ÜK) grubu 35 (23 kadın, 12 erkek), Crohn hastalığı (CH) grubu 10 (7 kadın, 3 erkek), kontrol grubu 20 (7 kadın 13 erkek) şeklinde oluştu. Ortalama yaşlar ÜK, CH ve kontrol gruplarında sırasıyla 40.0 ± 16.29, 41.5 ± 16.52, ve 38.2±13.28 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo I).

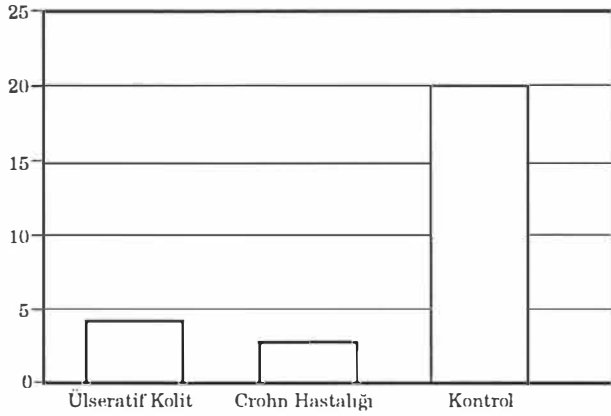
CH grubunda 3 olguda (%30) periferik veya portal trombüs, ÜK grubunda 1 olguda (% 3) serebral tromboembolizm öyküsü vardı.

ÜK grubunda 14 hastada pankolit, 21 hastada sol veya distal tip kolit vardı. Hastalık süresi 15 gün-22 yıl arasında, ortalama 53.67±60.8 ay idi. Endoskopik aktivite indeksleri 0-12 arasında olup ortalama 7.92±2.86 idi. Yirmisekiz olguda indeks 6'nın üzerindeydi. CH grubunda 4 olguda kolit, 2 olguda terminal ileit, 4 olguda ileit vardı. Hastalık süreleri 1 hafta-15 yıl, ortalama 65.7 ± 81.26 ay idi.

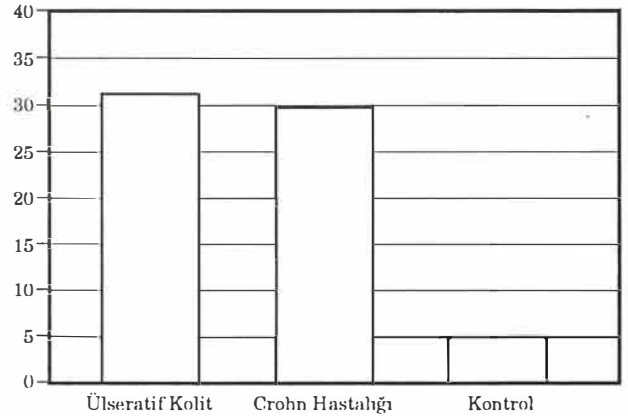
C-reaktif protein (CRP) ortalama düzeyleri (Tablo II) CH grubunda kontrollere göre belirgin olarak yüksekti ($p < 0.01$). CH grubunda ÜK grubuna ve ÜK grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). CRP düzeyleri ÜK grubunda endoskopik aktivite indeksleri ile anlamlı korelasyon gösterdi ($p = 0.02$).

Fibrinojen düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Tablo II).

Doku plazminojen aktivatörü ÜK ve CH gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.001$) (Tablo II, şekil 1), PAI-1 ise ÜK ve CH gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo II, şekil 2). Doku plazminojen aktivatörü ve PAI-1 düzey-



Şekil 1: Gruplarda ortalama t-PA düzeyleri



Şekil 2: Gruplarda ortalama PA-1 düzeyleri

leri ile endoskopik aktivite ve CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Ülseratif kolit grubu aktif (indeksi 6'dan fazla olanlar, $n=28$), inaktif ($n=7$) olanlar olarak ikiye ayırıp istatistiksel inceleme yapıldığında t-PA düzeylerinin aktif grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezi üzerinde en çok çalışma yapılan konulardan birisidir. Bugüne kadar etyoloji ile ilgili olarak immünolojik, bakteriyolojik vasküler olmak üzere birçok teori ortaya atılmış, ancak hiçbir teori etyopatogenezi tam olarak açıklayamamıştır. Elde edilen bilgiler patogenezin ne kadar karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalığında trombozise meyil aşikar bir şekilde artmıştır. inflamatuvar olaylarda da rolü olan plateletlerle ilgili fonksiyonel bozukluklar tespit edilmiştir (8). İBH'da plazminojen aktivatör düzeylerinde düşme, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin düzeylerinde ise artış bildirilmiş, ancak bunun inflamatuvar aktivite ile ilgisi ortaya konulamamıştır (3-5). Çalışmamızda İBH'da kontrollere göre t-PA anlamlı olarak yüksek, PAI-1 anlamlı olarak düşüktür ($p<0.001$). PAI-1 düzeylerindeki değişikliğin aktivite ile ilgisi gösterilememiş, buna karşın t-PA düzeyleri ile aktivite arasında zayıf da olsa bir ilişkinin varlığı saptanmıştır ($p<0.05$). İBH'da tromboembolik komplikasyonlar daha çok hastalığın sessiz döneminde saptanmaktadır (8).

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojeni ancak plazminojen ve kendisi fibrine bağlı haldeyken aktive edebilmektedir. t-PA sentez regülasyonu henüz çok iyi anlaşılamamıştır. Asıl fonksiyonları intravasküler fibrinolizis olmakla beraber hücre migrasyonu ve dokunun yeniden şekillenmesi gibi önemli fonksiyonları da vardır. Ovulasyonun indüksiyonu t-PA sentezini artırmaktadır. Embrionun gelişimi sırasında t-PA'nın önemli rolü olduğuna dair bilgiler vardır. Doku zedelenmesinde interselüler dokuya monosit invazyonunun plazminojen aktivatör artışına ardçıl olduğu gesterilmiştir. Neovaskülarizasyonda u-PA (urakinaz) üretimi artar. Malign dokuların invazyonu sırasında t-PA ve u-PA aktivitelerinde artış vardır ve bu çoğalan malign hücrelere karşılık normal dokulardaki harabiyette plazminojen aktivatörlerinin rol aldığını göstermektedir. Egzersiz, venöz tıkanıklıklar, mental stres ve vazopressin analogları t-PA sentezini artırmaktadır (6,9).

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) serin proteaz ailesine ait bir proteazdır. Hem aktif, hem de latent şekilde bulunmaktadır. Plazmadaki PAI-1, in büyük kısmı aktifken, serumda latenttir. PAI-1 aktivitesini azaltanların başında aktif haldeki protein C gelir (6). İBH'da protein C aktivitesinde kontrollere göre değişiklik olmadığı gösterilmiştir. PAI-1 sentezi oldukça labildir. Endotel kültürlerinde PAI-1 miktarı 100 - 1000 kat farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılığa neden olan en önemli faktör ortama katılan serumun endotoksin içeriğidir. İn vivo olarak da endotoksinlerin PAI-1'i artırdığı gösterilmiştir

(6,9). Bakteriyel infeksiyonlarda ortaya çıkan yaygın damar içi pıhtılaşmasının patogeneğinde endotoksemiye bağlı PAI-1 artışının rolü olduğu iddia edilmektedir(6,9,10). PAI-1 düzeyleri tromboziste, kanserlerde, karaciğer hastalıklarında, septik şokta ve postoperatif dönemde artmaktadır (6,9).

Plazminojen aktivatörü ve PAI-1 regülasyonunda diğer önemli bir faktör interleukin -1'dir (IL-1). İnterleukin-1 PAI-1 miktarını 400 kat artırmakta, plazminojen aktivatör düzeyini %50 azaltmaktadır. IL-1'in bu etkisinin 72 saat sürdüğü gösterilmiştir (6).

İnflamatuar olaylar ve hemostaz mekanizmaları bir çok noktada kesişmektedirler. Gerek pıhtı oluşumu, gerekse fibrinoliziste kontrol edici tüm mekanizmalar İBH için geçerlidir. İBH'da lokal IL-1İ düzeylerinde artış gösterilmiştir (11). Çalışmamızda t-PA İBH'da kontrollere göre 5 kat düşük, PAI-1 ise 8 kat yüksek bulunmuştur. IL-1 düzeyleri aktivasyonla korelasyon gösterirken PAI-1 düzeylerinde korelasyon saptanmamıştır.

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 sentezini en

fazla etkileyen bakteriyel endotoksinlerdir. Endotoksinler plateletler için de güçlü aktivatördürler. Gerek platelet aktivasyonu, gerekse fibrinolitik aktivite artışında ortak stimulan faktörler IL-1 ve endotoksin gibi gözükmektedir. Bu noktada platelet aktivasyonu ve fibrinolitik aktivitenin inflammatuar aktivite ile korelasyon göstermemesi açıklanamamaktadır. İBH'da kronik inflamasyon söz konusudur, aktivasyonda inflamasyonun şiddeti artmaktadır. Fibrinolitik inaktivasyon için belirli bir eşik inflamasyon şiddeti söz konusu olabilir ve kronik inflamasyonda bu eşik değeri aşıldığı için inflamasyon şiddetinin artması bu etkiyi değiştirmiyor olabilir. Bu konuda daha sağlıklı yorum yapabilmek için IL-1 düzeyleri ile fibrinolitik aktiviteyi karşılaştıran kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak İBH'da fibrinolitik aktivite artmıştır. Bu artışın tromboembolik komplikasyonların oluşmasında rolü olmalıdır. Fibrinolitik aktivite artışının İBH'daki inflammatuar aktivite ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aadland E, degaard OR, Roseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992, 27:957-60
2. Ghosh S, Mackie MJ, McVerry BA, Galloway M, Ellis A, McKay J. Chronic inflammatory bowel disease, deep-venous thrombosis and antithrombin activity. *Acta Haematol* 1983, 70: 50-53.
3. Kwaan HC, Cocco A, Mendeloff AI, Astrupp T. Fibrinolytic activity in the normal and inflamed mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1969, 441-5
4. Kondo M, Hotta T, Takemura T, Yoshikawa T, Fukumoto K. Treatment of ulcerative colitis by direct administration of an antifibrinolytic agent as an enema. *Hepato-gastroenterol* 1981, 28: 270-3
5. Jong EDE, Porto RJ, Knot EAR, Verheijen JH, Dees J. Distributed fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. A study in blood plasma, rectal mucosa and faeces. *Gut* 1989, 30: 188-94.
6. Bilsel S, Erşahin Ç, Emerk K. Fibrinolizis ve regülasyonu: Plazminojen aktivatörleri ve Plazminojen aktivatör inhibitörleri. *Biokimya Dergisi* 1993, 18(4): 69-77
7. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *BMJ* 1989, 82-86.
8. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V; Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993, 34: 247-51
9. Plow EF, Felez J, Miles AL. *Thromb Haemost* 1991, 66 (1): 32-6.
10. Scully MF (Annotation). Plasminogen activator dependent pericellular proteolysis. *British J Haematol* 1991, 79:537-43
11. Brynskov J, Tvede N, Andersen CB, Vilien M. increased concentrations of interleukin 1b, interleukin 2, and soluble interleukin -2 receptors in endoscopic biopsy specimens with active inflammatory bowel disease. *Gut* 1992, 33: 55-8.