

Ülseratif Kolitli Hastalarda Anti-Kardioliipin Antikorları

ANTI-CARDIOLIPIN ANTIBODY LEVELS IN ULCERATIVE COLITIS

Ahmet ERDİL*, Ahmet TÜZÜN*, Zeki YEŞİLOVA***, Sait BAĞCI**, Ahmet UYGUN**, Bülent TOY***, Kemal DAĞALP****

* Yrd.Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
** Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
*** Yan Dal Uzm.Öğr., GATA Gastroenteroloji BD,
**** Prof.Dr., GATA Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Trombozis ülseratif kolitin çok iyi bilinen, fakat seyrek görülen bir komplikasyonudur. Yükselmiş anti-kardioliipin antikor (AKA) düzeyleri venöz ve arteriyel trombozis riskinin artmasına yol açar. Trombozis riskinin artmasının sebebi iyi anlaşılmasına rağmen, ülseratif kolitte çeşitli koagülasyon anormallikleri tanımlanmıştır. Bu çalışmada amacımız, akut safhadaki ülseratif kolitli hastalarda AKA seviyelerini tespit etmek ve bunları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

Materyel ve Metod: Bu çalışma toplam 33 (29 erkek, 4 kadın) aktif ülseratif kolit tanısı konmuş hasta ve 20 (17 erkek, 3 kadın) kişilik sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda AKA IgG ve AKA IgM seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubundaki AKA IgG seviyeleri (6.4 ± 8.03 U/mL), kontrol grubuna göre (1.88 ± 2.01 U/mL) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Fakat hasta grubundaki AKA IgM seviyeleri (5.01 ± 5.03 U/mL) ile, kontrol grubundaki AKA IgM seviyeleri (5.03 ± 3.86 U/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak AKA seviyeleri ülseratif kolitli hastalarda yüksek olmakla birlikte bu hastalıktaki artmış trombozis riskinin bununla açıklanamayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Anti-kardioliipin antikor

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:6-11

Summary

Purpose: Thrombosis is a well- recognised but very uncommon complication of ulcerative colitis (UC). Elevated levels of anti-cardiolipin antibodies (ACL Ab) are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. The mechanisms of the increased risk of thrombosis are not well understood, although several coagulation abnormalities have been described in UC.

The purpose of this study is to measure the ACL Ab levels in patients with ulcerative colitis during the time course of the acute phases of their diseases, and compare these results with those of control group.

Materials and Methods: This study was carried on the patient population consisting of 29 men and 4 women for a total of 33 patients, and a group of 20 healthy volunteers, consisting of 17 men and 3 women. IgG ACL Ab and IgM ACL Ab levels were measured in patients group and controls.

Results: IgG ACL Ab levels were significantly higher in the patient group (6.4 ± 8.03 U/mL) than control group (1.88 ± 2.01 U/mL) ($p < 0.001$). IgM ACL Ab levels were not significantly different between patients (5.01 ± 5.03 U/mL) and controls group (5.03 ± 3.86 U/mL) ($p > 0.05$).

Conclusion: In conclusion, our findings support that ACL Ab levels increase in ulcerative colitis during the time course of acute phases, but we think that this increase may not be the cause of thrombosis occurring in the course of disease.

Key Words: Ulcerative colitis, Anti-cardiolipin antibody

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:6-11

Ülseratif kolit kalın barsak mukozasını tutan, nöks ve remisyonlarla seyreden nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyon riski seyrek de olsa özellikle hastalığın akut safhasında artmaktadır (1,2). Trombozis genellikle alt ekstremitelerde ve pelvisde gözlenir.

Seyrek olarak santral sinir sistemi tutulumu da oluşabilmektedir (3). İltihabi barsak hastalıklarında tromboembolik komplikasyonlar %1-7 arasında görülmekte olup, bu komplikasyonlar sırasındaki mortalite oranı %25 olarak bulunmuştur. Bu nedenle ülseratif kolitte trombozis ciddi bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir (2-4).

Ülseratif kolitte trombozisi arttıran tetikleyici mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmaların çoğunda koagülasyon faktörlerinde artma, antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem prote-inlerinin aktiviteledeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan hiperkoagülabilité durumuyla bu tromboembolik komplikasyonlar açıklanmaya çalışılmıştır (5,6).

Bir çalışmada serebrovasküler hastalık geçiren genç hastalarda artmış trombozis riski ile ilişkili olabilecek antifosfolipid antikorlardan bahsedilmiştir. Antifosfolipid antikorlar anti-kardiolipin antikorları ve lupus antikoagülanları içermektedir (7).

Yapılan bir çok çalışmada AKA seviyelerinde yükselme ile artmış venöz ve arteriyel trombozis riski arasında ilişki olduğu öncelikle Sistemik lupus eritematozis (SLE)'de ispatlanmıştır. Ayrıca iskemik strok geçirenlerde, tekrarlayan düşüklerde ve lenfomalarda da bu ilişkinin olabileceği vurgulanmıştır (8-11).

Ginsburg ve arkadaşları, yüksek AKA titreleri olan sağlıklı yetişkinlerde pulmoner embolizm ve derin ven trombozu riskinin %5 arttığını göstermişlerdir (12). Bazı vaka bildirimlerinde de iltihabi barsak hastalığı olan hastalarda tekrarlayan trombozis riski ile artmış AKA seviyeleri arasında ilişki kurulmuştur (13,14). Ancak Ülseratif kolitli hastalardaki yüksek AKA seviyelerinin bu hastalıkdaki artmış trombozis riskini açıklayamayacağını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (15). Ülseratif kolitte AKA dışında farklı antikorlarda araştırılmıştır (16-18).

Anti-kardiolipin antikorlar IgG ve/veya IgM sınıfı antikorlardır. Nadiren IgA sınıfı antikorlar da bulunmuştur. AKA sağlıklı popülasyonda %2.5 pozitif iken, SLE'li hastalarda bu oran %25-61 olarak bildirilmiştir (19).

Bu çalışmada amacımız aktif safhadaki ülseratif kolit hastalarında AKA seviyelerini tespit etmek ve bunları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

Materyel ve Metod

Bu çalışma 1999 yılı içerisinde kliniğimize kanlı ishal ve karın ağrısı ile başvuran, yapılan

klirik, rektosigmoidoskopik ve histopatolojik incelemeler sonucu ülseratif kolit tespit edilen hastalar arasında yapıldı.

Çalışmaya yapılan incelemeler sonucunda aktif ülseratif kolit tespit edilen 33 hasta (29 erkek, 4 kadın, yaş ortalaması 32.27 ± 12.08 , yaş aralığı 18-53) alındı. Hastalık aktivitesi klinik, endoskopik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak tayin edildi. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksine göre toplam skoru 4 ve üzerinde olan hastalar aktif, 4'ün altında olan hastalar ise remisyonda olarak kabul edildi (20). Ayrıca CRP ve eritrosit sedimentasyon hızında artma, trombosit ve nötrofil lökosit sayısında artma, hemoglobin ve serum albümin düzeylerinde düşme olması aktif hastalık lehine değerlendirildi (21). Hastaların hiçbirisi ilaç kullanmamakta idi. 26 hastaya ilk kez tanı konulurken, 7 hasta çeşitli nedenlerle ilaçlarını kullanmamakta idi. Daha önceden, kronik karaciğer hastalığı, iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, diabetes mellitus ve renal yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 20 sağlıklı kişi (17 erkek, 3 kadın, yaş ortalaması 32.25 ± 7.29 , yaş aralığı 19-50) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ve kontrollerin yaşı, cinsi, boyu, kilosunu, şikayetleri kullandıkları ilaçlar, defekasyon sayıları, sigara alışkanlıkları, arteriyel kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Hiçbir hastamızda iskemik strok, tekrarlayan düşük, pulmoner embolizm, derin ven trombozu ve lenfoma öyküsü yoktu. Özellikle hastalar koagülasyon defektinin sorgulandı. Tüm hastalara kolonoskopi uygulandı ve histopatolojik inceleme için kolonun çeşitli bölgelerinden biyopsiler alındı.

Tüm hastalar ve kontrollerden 12 saatlik açlıktan sonra tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimyasal analizler, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, aPTT, CRP, AKA IgG ve AKA IgM seviyeleri için kan alındı. Alınan plazmalardan AKA IgG ve IgM değerleri ELİSA yöntemi (Novamed Ltd., Jarusalem, İsrail) ile çalışıldı. Cut-off değerleri AKA IgG için 10

GPL (U/mL)'nin altı negatif, 15 GPL (U/mL)'nin üstü pozitif, AKA IgM için ise 10 MPL (U/mL)'nin altı negatif, 15 MPL (U/mL)'nin üstü pozitif değerler olarak kabul edildi. 10-15 arası değerler ise sınır değer olarak kabul edildi.

Gruplar arasında elde edilen değerlerin istatistiksel hesaplamalarında Mann-Whitney U testi uygulandı. Her iki grubun demografik verileri Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

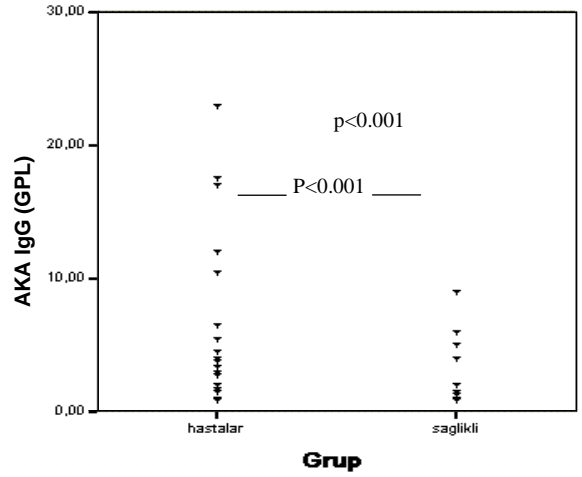
Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark yoktu (Tablo 1). Hastaların 12'si (%36), kontrol grubunun 8'i (%40) sigara kullanmakta idi. Hasta grubunun günlük defekasyon sayısı 8-18 arasında değişmekteydi. Her iki grubun arteriyel kan basınçları normal sınırlar içerisinde bulundu.

Hastaların yapılan kolonoskopik incelemelerinde 9'unda proktit, 13'ünde sol kolon koliti ve 11'inde pankolit tespit edildi. Her iki grubun da hemoglobin, hematokrit değerleri, trombosit sayıları, kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanları normal sınırlar içinde bulundu. Ayrıca aPTT düzeyleri normal olduğundan dolayı lupus antikoagülan açısından değerlendirme yapılmadı. Hastaların anamnezlerinde herhangi bir koagülasyon defekti öyküsü yoktu. Hasta grubundaki AKA IgG seviyeleri (6.4 ± 8.03 U/mL), kontrol grubuna göre (1.88 ± 2.01 U/mL) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). AKA IgM seviyeleri açısından hasta grubu (5.01 ± 5.03 U/mL) ile kontrol grubu (5.03 ± 3.86 U/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). (Şekil 1 ve 2).

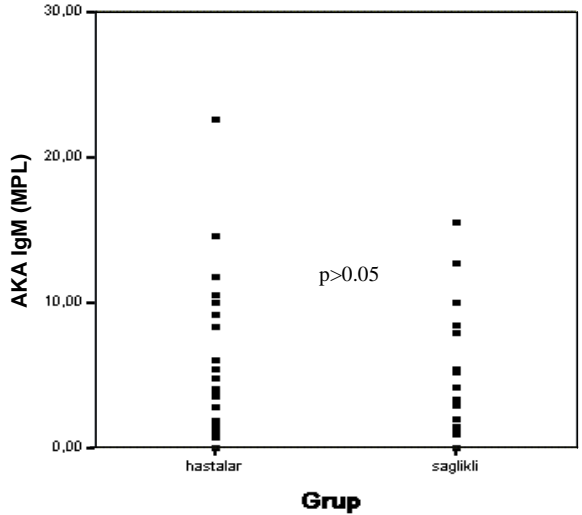
Pozitiflik açısından cut-off değerleri göz önüne alındığında; AKA IgG seviyeleri ülseratif kolitli hastaların 6'sında (%18) 15 GPL (U/mL)'nin üstünde, AKA IgM seviyeleri ise 7'sinde (%21) 15 MPL (U/mL)'nin üstünde bulundu. Diğer hastalardaki değerler ise cut-off değerlerinin altında idi. AKA IgG seviyeleri kontrollerin 1'inde (%5),

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasındaki demografik bulgular

| | Hasta grubu | Kontrol grubu | p |
|--------------------------------|-------------------|------------------|------------|
| Sayı (n) | 33 | 20 | |
| Cins (E/K) | 29/4 | 17/3 | $p > 0.05$ |
| Yaş (yıl) | 31.27 ± 12.08 | 32.25 ± 7.29 | $p > 0.05$ |
| VKİ (kg/m^2) | 23.39 ± 2.87 | 23.17 ± 1.48 | $p > 0.05$ |
| Sigara | 12 (%36) | 8 (%40) | $p > 0.05$ |



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarındaki AKA IgG dağılımları



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarındaki AKA IgM dağılımları

AKA IgM seviyeleri ise 3'ünde (%15) pozitif değerlerde bulundu. Her iki gruptaki AKA IgG ve AKA IgM değerleri ve pozitiflik oranları Tablo-

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarındaki plazma AKA IgG ve IgM seviyeleri

| | Hasta grubu | Kontrol grubu | p |
|---|------------------|-----------------|---------|
| AKA IgG (U/mL) | 6.4±8.03 | 1.88±2.01 | p<0.001 |
| AKA IgM (U/mL) | 5.01±5.03 | 5.03±3.86 | p>0.05 |
| Pozitif sayısı (%) (IgG,IgM) (>15 U/mL) | 5 (%18), 7 (%21) | 1 (%5), 3 (%15) | |

2'de özetlendi.

Tartışma

Ülseratif kolit nedeni bilinmeyen bir hastalık olup, hastalığın seyri esnasında seyrek de olsa, tromboembolik komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Ülseratif kolitli hastalarda tromboembolik komplikasyonlar peritonit ve kolon karsinomasından sonra ölüme yol açabilen üçüncü neden olarak gösterilmektedir. Bu nedenle bu hastalardaki trombozis önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir (2,3,22,23).

Bu hastalardaki trombozis riskinin artmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperkoagülabilitate durumu ile bu komplikasyonlar açıklanmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda koagülasyon faktörlerinde (faktör V, VIII, IX, fibrinojen) artma, fibrinolitik sistemde rol oynayan anti-trombin III, protein S ve protein C seviyelerinde azalma ve trombositoz tespit edilmiştir (2,5,6). Bazı çalışmalarda serebral iskemi vakalarında ve nörolojik hastalıklarda artmış trombozis riski ile antifosfolipid antikorları arasında ilişkinin olduğu vurgulanmıştır (7,24).

Birçok çalışmada ülseratif kolit ve Crohn hastalığında anti-kardiolipin antikorları yüksek bulunmuş ve bunun bu hastalıklardaki artmış trombozis ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (13,14,22,25,26). Bazı çalışmalarda ise yükselmiş AKA IgG tipi antikorların IgM tipinden daha fazla olarak trombozis ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (10,11,27). Trombozis, trombositopeni, nörolojik hastalıklar ve tekrarlayan düşüklerde AKA'nın özellikle IgG tipinin arttığı yapılan birçok çalışmada belirtilmiştir (10,11,27). Bu hastalardaki artmış trombozis ile AKA'ların ilişkisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, antifosfolipid antikorların serum β_2 glikoprotein-I kompleksi ve fosfolipidler ile

reaksiyona girdiği düşünülmüştür. β_2 glikoprotein-I; proteinaz aktivitesini, faktör XII ve trombosit aktivasyonunu inhibe eden bir kofaktördür (14). AKA'ların bu mekanizmayla doğrudan endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, trombomodulin, protein-C, antitrombin III, prekallikrein ve prostasiklin gibi endojen antikoagülan inhibisyonuna yol açabildiği belirtilmiştir (8,9,14). Bancsi ve arkadaşlarının çalışmalarında herediter β_2 glikoprotein-I eksikliği ile trombozis ilişkisinin bulunmadığı ve AKA yüksek birçok hastada β_2 glikoprotein-I düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir (28). Başka nedenlerle oluşan hücre zedelenmeleri sonucunda, hücre zarının anyonik fosfolipidlerine bağlı proteinler üzerinde yeni epitopların ortaya çıkması sonucunda bir epifenomen olarak ortaya çıktığı da öne sürülmektedir. Düşük konsantrasyondaki AKA'ların klinik sonuçları ile ilgili bir yazıda tamamen tesadüf olarak ortaya çıkmış olabilecekleri belirtilmektedir (29).

Papi ve arkadaşları yayınladıkları dural sinüs trombozisi ve ciddi ülseratif koliti olan bir hastada herhangi bir koagülasyon defektinin olmamasına, ve trombosit sayılarının normal olmasına rağmen, lupus antikoagülanlarını yüksek, AKA'ları düşük bulmuşlardır (14). Çalışmamızda hastaların trombosit sayıları, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı ve aPTT düzeyleri normaldi. Gerek anamnezlerinde, gerekse fizik muayenelerinde koagülasyon defekti varlığını düşündürecek bulguları yoktu. Diğer bir çalışmada ise, Vecchi ve arkadaşları ülseratif kolitli 20 hastanın 6'sında AKA seviyelerini yüksek, lupus antikoagülanlarını normal olarak tespit etmişler ve AKA seviyelerinin bu hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkisi olmadığını vurgulamışlardır (25). Bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsinin

aktif safhada olması nedeniyle, AKA seviyelerini remisyonadaki ülseratif kolitli hastalarla değerlendirme imkanımız olmadı.

Aichbichler ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ülseratif kolitli hastaların %16'sında, Crohn hastalığı olan hastaların %27'sinde yüksek AKA IgG seviyeleri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hastalığın aktivitesi ile AKA seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamış ve derin ven trombozu olan 7 hastanın yalnızca 2'sinde AKA IgG seviyeleri yüksek bulunmuş ve sonuçta anti-kardiolipin antikorların inflamatuvar barsak hastalıklarındaki tromboembolik komplikasyonların patogenezinde rol oynayamayacağı vurgulanmıştır (15).

Görüldüğü gibi farklı literatür sonuçları, AKA ile trombozis mekanizmasının tam olarak bilinmediğini ortaya koymaktadır. Hatta gerek trombozlu hastaların olduğu çalışmalarda AKA düzeyleri ile trombozis arasında ilişki bulunmadığının bildirilmesi (14,15,22), gerekse AKA ile hastalığın şiddeti arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmaların olması (22,25) ülseratif kolit patogenezinde AKA'nın rolü var mı sorusunu akla getirmektedir. Çalışmamızda AKA IgG seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyelerde yüksek bulunmasına karşın, pozitiflik açısından göz önüne alındığında hem hasta, hem de kontrol grubunda AKA IgM seviyelerinin AKA IgG seviyelerine göre daha fazla sayıda olguda cut-off değerlerinin üzerinde saptanması AKA'nın inflamatuvar barsak hastalıklarındaki tromboembolik komplikasyonların patogenezinde rol oynayamayacağını düşündürmektedir. Kaldı ki İltihabi barsak hastalıklarında tromboembolik komplikasyonlar %1-7 arasında seyrek görülmesi nedeniyle, 33 hastadan oluşan çalışma grubumuzda hiçbir hastada tromboz gerçekleşmemiş olması beklenebilecek bir sonuçtur.

Sonuç olarak; özellikle AKA IgG seviyeleri ülseratif kolitli hastalarda yüksek bulunmakla birlikte, bunun hastalığı artmış trombozis riskini açıklayamayacağı kanaatindeyiz. Ancak kesin bir sonuca ulaşabilmek için, trombozlu kolitis ülseroza vakalarının da dahil olduğu daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988; 148 (2): 297-302.
2. Stenson WF. Inflammatory bowel disease. In: Tadataka Y, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW, eds. *Textbook of gastroenterology on CD-Rom* 1999.
3. Talbot RW, Heppel J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61 (2): 140-5.
4. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 627-31.
5. Lee JCL, Spittell JA, Sauer WG, Owen CA, Thompson JH. Hypercoagulability associated with chronic ulcerative colitis; changes in blood coagulations factors. *Gastroenterology* 1968; 54 (1): 76-85.
6. Lam A, Borda IT, Inwood MI, Thomson S. Coagulations studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1975; 68: 245-51.
7. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40 (8): 1181-9.
8. Love PE, Santoro SO. Anticardiolipin antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
9. Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies: More than just a disease marker? *Immunol Today* 1990; 11: 60-5.
10. Harris EN. Annotation: Antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol* 1990; 74 (1): 1-9.
11. Harris EN. A reassessment of antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17 (6): 733-5.
12. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
13. Mevorach D, Goldberg Y, Gomeri JM, Rachmilewitz D. Anti-phospholipid syndrome manifested by ischemic stroke in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 141-3.
14. Papi C, Ciaco A, Acierno G, Di Battista G, Talamanca LF, Lo Russo F, Natali G, Capurso L. Severe ulcerative colitis, dural sinus thrombosis, and the lupus anticoagulant. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (9): 1514-7.
15. Aichbichler BW, Petritsch W, Reicht GA, Wenzl HH, Eherer AJ, Hinterleitner TA, et al. Anti-Cardiolipin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: (4), 852-6.
16. Patel RT, Pall AA, Stokes R, Birch D, Hail C, Adu D, et al. Autoantibody prevalence and association in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 705-9.

17. Çetinkaya H, Özden A, Bozdayı G, Bektaş M, Ataoğlu H, Koç O. İnflamatuvar barsak hastalığında Anti-saccharomyces cerevisiae antikorlarının (ASCA) pozitifliği. Turk J Gastroenterol 2000; 11(S12): 9.
 18. Onuk MD, Güler N, Kaymakoğlu S, Demir K, Badur S, Ökten A. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında p-ANCA sıklığı. Turk J Gastroenterol 1997; 8 (S1):71.
 19. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1987; 106 (4): 524-31.
 20. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 aminosalicic acid) versus sulphalazine in the treatment of active ulcerative colitis: An randomized trial. BMJ 1989; 298 (6666): 82-6.
 21. Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, Kohn J, Riches PG, Wadsworth J. Measurements of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. Gut 1979; 20 (1): 22-7.
 22. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. III. Complications. Gut 1964; 5: 1-22.
 23. Graef V, Baggenstoss AH, Sauer WG, Spittell JA. Venous thrombosis occurring in nonspecific ulcerative colitis: a necropsy study. Arch Intern Med (Chicago) 1966; 117: 377-82.
 24. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. Neurology 1990; 40 (8): 1190-6.
 25. Vecchi M, Cattaneo M, de Franchis R, Mannucci PM. Risk of thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel disease. Study of hemostasis measurements. Int J Clin Lab Res 1991; 21 (2): 165-70.
 26. Vianna JL, D'Cruz DP, Khamashta MA, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies in a patient with Crohn's disease and thrombosis. Clin Exp Rheumatol 1992; 10:165-8.
 27. Harris HN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the cardiolipin antibody test. Clin Exp Immunol 1987; 68: 215-22.
 28. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM. Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. Thromb Haemost 1992; 67 (6): 649-53.
 29. Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, Jeng G, Scott JR, Branch DW. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers". Obstet Gynecol 1996; 87 (4): 494-500.
-

Geliş Tarihi: 16.04.2001

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet ERDİL
GATA Gastroenteroloji BD,
06018 Etlik, ANKARA