



Çocukluk çağı ülseratif kolit hastalığına bağlı beyin ven trombozu

Cerebral venous thrombosis associated with childhood ulcerative colitis

Günsel Kutluk, Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu*, Hilal Horozoğlu*, Deniz Ertem, Yüksel Yılmaz*

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Beyin ven trombozu çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığının; özellikle ülseratif kolitin seyri sırasında gelişebilen nadir ancak önemli bir komplikasyondur. Dokuz yaşında kanlı, mukuslu dışkılama ve beraberinde gelişen şiddetli baş ağrısı yakınması ile gelen ülseratif kolit ile aynı anda beyin ven trombozu tanısı alan bir olgu sunuldu. Dokuz yaşında erkek hasta üç haftadır süren kanlı ve mukuslu dışkılama nedeni ile başvurdu. Tetkiklerinde anemi, lökositoz, trombositoz ve yüksek eritrosit çökme hızı saptanan hastanın kolonoskopik incelemesinde yaygın ülserler ile seyreden pankolit görüldü ve tanı histopatolojik inceleme ile ülseratif kolit olarak kesinleştirildi. Kolonoskopiden bir gün sonra sürekli, zonklar tarzda, frontal ve sol oksipital bölgeye yerleşik baş ağrısı yakınması gelişen hastanın nörolojik değerlendirilmesinde sol göz kapağında pupil seviyesinde pitoz, her iki göz dibinde birinci derece papil ödem saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans venografi incelemesinde sol transvers ve sigmoid sinüsde tromboz saptanan hastaya antikoagülan tedavi ile ülseratif kolit için mesalamin ve steroid başlandı. Trombofilisi açısından da değerlendirilen hastanın protein C, protein S, antitrombin III, faktör VIII, homosistein, protrombin II and fibrinojen düzeyleri normal sınırlarda; metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu ise heterozigot pozitif saptandı. Tedavinin ikinci haftasında kanlı dışkılaması kontrol altına alınan hastanın baş ağrısı azaldı, papilödem ve pitozu kayboldu. Mesalamin, prednisolon, azatiyopürin ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavisi devam ettirilen olgumuzda tedavinin birinci yılında manyetik rezonans venografi incelemesinde trombozda radyolojik açıdan artma yada düzelmeye izlenmedi. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 160-4*)

Anahtar sözcükler: Beyin ven trombozu, komplikasyon, ülseratif kolit

Summary

Ulcerative colitis (UC) can be complicated by various extra-intestinal manifestations such as thromboembolic disease. Most thrombotic events occur in lower extremities, whereas the incidence of cerebral venous involvement is very rare and serious in children. We present a case of a nine years old boy with UC and cerebral venous thrombosis diagnosed at the same time. A nine years old boy with a 3-week history of bloody diarrhea and abdominal pain was admitted to our hospital. On admission his laboratory data showed anemia, leukocytosis, thrombocytosis and elevated erythrocyte sedimentation rate. Colonoscopic evaluation revealed severe active pancolitis with diffuse ulceration. The day after colonoscopy he had complained of severe headache. Neurological examination revealed ptosis of the left palpebra and bilateral papilledema. Magnetic resonance (MR) imaging and MR venography revealed thrombosis in the left transvers sinus and sigmoid sinus. The patient was treated immediately with heparin. At the same time he was diagnosed with severe active UC based upon histopathological findings and managed initially with mesalamin and prednisolon. He also had been screened for thrombophilia. Protein C, protein S, antithrombin III, factor VIII, homocystein, prothrombin II and fibrinogen levels were in the normal range but he was heterozygous for the methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation. After two weeks of therapy his bloody diarrhea was controlled, headache and neurological findings were improved. His treatment was continued with mesalamin, prednisolon, azathioprin and low molecular weight heparin, but repeated MRI and MRI venography showed neither extension nor improvement of the thrombosis. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 160-4*)

Key words: Cerebral venous thrombosis, complication, ulcerative colitis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Günsel Kutluk, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: gekutluk@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 01.03.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.10.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Enflamatuar bağırsak hastalıkları (EBH) sindirim sistemini tutan fakat bağırsak dışı sistemik bulguları da olan; etiolojisinde genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı kronik enflamasyonla seyreden bir hastalık grubudur (1).

Enflamatuar bağırsak hastalıkları içinde yer alan Crohn hastalığı ön planda kronik ishal, büyüme-gelişme geriliği ve bağırsak dışı bulgularla seyrederken, ülseratif kolitte (ÜK) tipik olarak kanlı ishal, gece dışkılaması ve karın ağrısı gibi belirtiler ön plandadır. Belirtiler her yaşta ortaya çıkabilir; fakat hastalık başlangıcı en sık geç ergenlik-erken erişkinlik döneminde görülmektedir (2).

Enflamatuar bağırsak hastalıkları tanısı öykü, klinik değerlendirme, tipik endoskopik ve histolojik bulgulara dayanmaktadır (3).

Tromboembolizm EBH'nin bilinen, fakat oldukça nadir rastlanan bağırsak dışı bir komplikasyondur ve tüm EBH hastalarının %1,3-6,7'sinde gözlenmektedir (4).

Hastalığın seyri sırasında artan enflamatuar yanıt ve sebebi tam olarak bilinmeyen prokoagülan aktivite, uzun süreli hareketsizlik ve sıvı kaybı tromboemboli riskini arttıran başlıca etkenlerdir (5). Olguların çoğunda pelvik, pulmoner, periferik arter ve venlerde tutulum gözlenmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ve buna bağlı nörolojik komplikasyonlar ise oldukça nadirdir. Beyin ven trombozu, enflamatuar bağırsak hastalığı olan çocuklarda ender görülmekle birlikte, erken tanı ve tedavisi ölüm ve sakatlık oranlarını azaltmak yönünden önem taşıyan acil bir durumdur (6).

Olgu

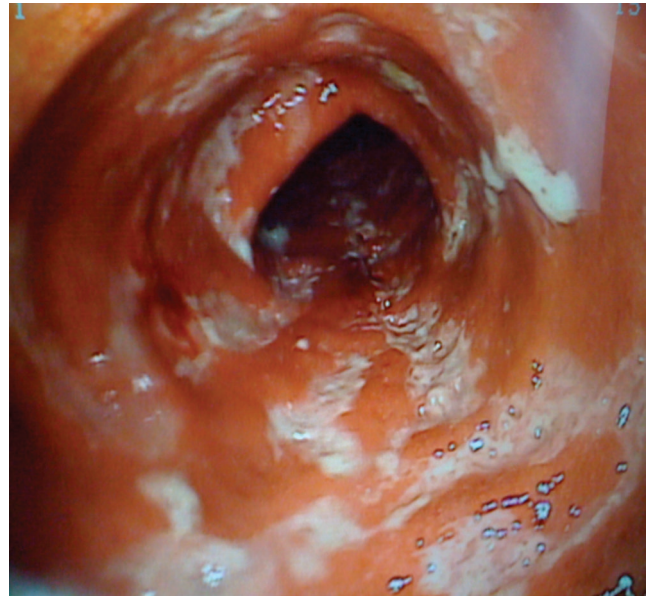
Dokuz yaşında erkek hasta karın ağrısı, kanlı, mukuslu dışkılama ve halsizlik nedeni ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'ne başvurdu. Öyküsünde yakınmalarının üç haftadan beri devam ettiği, iki yıl önce de daha kısa süreli benzer bir kanlı ishal atağı geçirdiği ve metronidazol ile tedavi edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan hastada, kolay kanama, ekimoz, ilaç veya gıda alerjisi, steroid dışı antienflamatuar ilaç kullanımı, deri döküntüsü, eklem yakınması veya görme bozukluğu bulunmadığı öğrenildi. Ailesinde polip, EBH, kolon kanseri öyküsü de bulunmayan hastanın anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık vardı. Büyüme ve gelişmesi normal (boy- ağırlık: 75-90. persantil) olan hastanın fizik incelemesinde hafif solukluk ve artmış bağırsak sesleri dışında bir özellik yoktu, anorektal muayenede fissür, fistül, polip saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre: 14 300/ mm³, Hgb: 9,5 g/dL, Hct: 29%, MCV: 74,7 fL, Trombosit: 485 000/ mm³, Fe: 22 ug/dL (N>26), TIBC: 423 ug/dL (N:110-370), Ferritin: 7,69 ng/mL (N:30-400), Eritrosit çökme hızı: 35

mm/sa (N<15), CRP: 2,12 mg/dL (N<0,8), PT: 12,9sn, PTT: 30,4 sn, karaciğer, böbrek işlev testleri, elektrolitler normal sınırlardaydı. Dışkı incelemesinde bol eritrosit ve lökosit görüldü, kültür ve parazit incelemeleri negatifti. Serolojik testlerde p/c- ANCA negatifti. Kronik kanlı ishale yönelik kolonoskopik incelemede, rektumdan çekuma kadar tüm mukozada yaygın kanamalar ve yer yer üzeri eksüda ile kaplı ülserler ile seyreden pankolit saptandı (Şekil 1).

Kolonoskopi sonrası halsiz ve soluk olduğu gözlenen hasta, son üç gündür şiddeti giderek artan, sürekli, zonklar tarzda, frontal ve sol oksipital bölgeye yerleşik baş ağrısı yakınması olması nedeni ile servise yatırıldı ve damar içi sıvı desteği verilerek gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde anemi (7,5 mg/dL), lökositoz (22 400/mm³) ve trombositozu (548 000/mm³) olan hastanın nörolojik muayenesinde sol göz kapağında pupil seviyesinde pitoz, her iki göz dibinde birinci derece papil ödemi vardı. Kafa içi basınç artışı bulguları olan hastada etiolojisi aydınlatmaya yönelik acil olarak yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR-venografi incelemesinde sol transvers ve sigmoid sinüsde tromboz saptandı (Şekil 2 ve 3). Tromboza eğilim açısından PT, PTT, protein C, protein S, antitrombin III, Faktör VIII, fibrinojen, homosistein ve protrombin II düzeyleri araştırıldı ve normal sınırlarda bulundu. Olguda trombofiliye genetik yatkınlığa neden olan Faktör V Leiden mutasyonu negatif, MTHFR mutasyonu ise heterozigot pozitif olarak saptandı. Hastada beyin ven trombozuna neden olacak EBH dışında özellik saptanmadı.

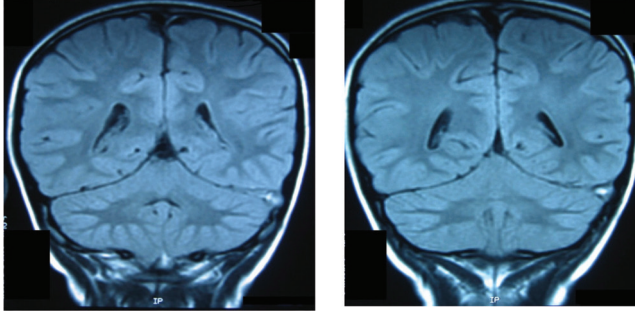
Kolonoskopik biyopsilerde histopatolojik olarak mukoza ve submukozaya yerleşik şiddetli enflamasyon, kriptit ve yerel ülserasyonlar ile seyreden yaygın aktif kolit gözlemlendi,



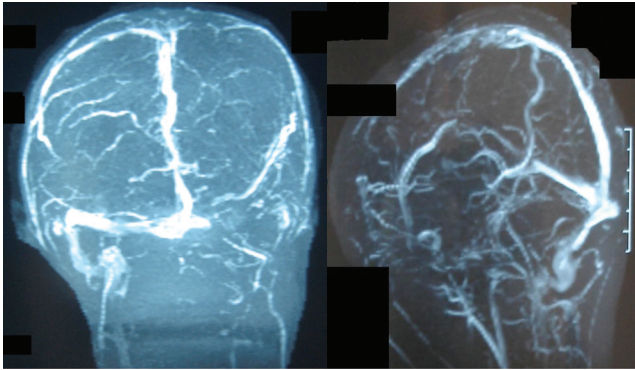
Şekil 1. Tüm mukozada yaygın kanamalar ve yer yer üzeri eksüda ile kaplı ülserler

granülom saptanmadı (Şekil 4). Bu bulgularla hasta ülseratif kolit tanısı ile birlikte beyin ven trombozu tanısı aldı.

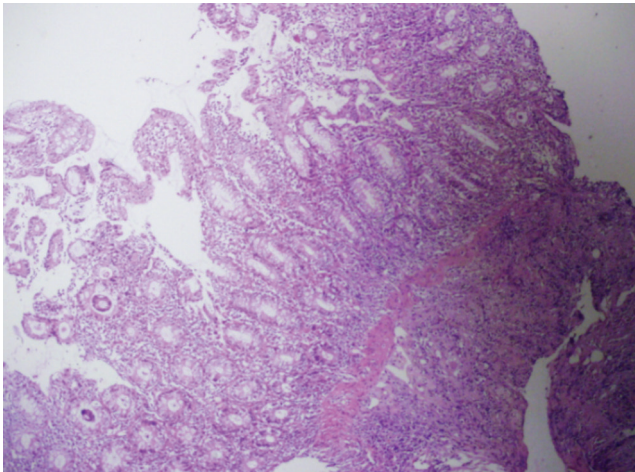
Hastaya ülseratif kolit tedavisine yönelik 2 mg/kg/gün dozunda steroid ve 50 mg/kg/gün mesalazin; beyin ven



Şekil 2. T-1 ağırlıklı kranyal MRG: Koronal kesitlerde, sol transvers sinüste izlenen, tromboz ile uyumlu, hiperintens sinyal değişikliği gösteren dolum defekti



Şekil 3. Superior sajital sinüs distal 1/3 bölümünde ve sol transvers sinüste tromboz ile uyumlu sinyal kaybı



Şekil 4. Mukoza ve submukozada şiddetli enflamasyon, kriptit, kript apsesi ve fokal ülserasyonlar (x100 büyütmeye hematoksilen ve eozin boyası ile)

trombozu için ise damar içi heparin tedavisi başlandı. Tedavinin onuncu gününde baş ağrısı azalan hastanın papil ödem ve pitozu kayboldu. Heparin tedavisinin on dördüncü gününde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine geçildi. Kortikosteroid tedavisine yanıt veren ancak ciddi yan etkilerinden dolayı doz azaltıldığında hastalığı alevlenen ve immünsüpresif (azatiyoprin) tedaviye iyi yanıt vermeyen hasta hala 2 mg/kg/gün azatiyoprin ve 50 mg/kg/gün mesalazin kullanmaktadır. Nörolojik açıdan bir bozukluğu olmayan ancak birincil hastalığı tam olarak kontrol altına alınamayan hastaya tedavinin birinci yılında MR venografi incelemesi yapıldı ve sol transvers ve sigmoid sinüsde bulunan trombozda radyolojik açıdan bir değişiklik olmadığı saptandı.

Tartışma

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının seyri sırasında bağırsak dışı komplikasyonlar olguların %25-40'ında görülebilmektedir (7). Tromboembolizm bu komplikasyonların nadir rastlanan bir türü olup, tüm EBH hastalarının %1,3-6,4'ünde gözlenmektedir (4). Guerra Montero ve ark. (8) 515 hastalık geriye dönük araştırmasında tromboembolik komplikasyon oranı %2,9; bu nedene bağlı ölüm oranı ise %6,7 olarak bulmuştur.

Beyin ven trombozu olan hastaların %2'sinde ise altta yatan nedenin EBH olduğu görülmektedir (6,9). Çocuk hasta grubundaki veriler ise literatürde bildirilen az sayıda olgu ile sınırlı olup, sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Birimizde 1995 yılından bu yana takip edilmekte olan 32 hastanın tartışılmakta olan olgu dahil üçü (iki Crohn, bir ÜK) merkezi sinir sisteminde tromboembolik olay geçirmiştir. Barclay ve ark. (10) son dönemde yaptıkları 154 çocuk EBH olgusu içeren geriye dönük araştırmalarında beş yıl içinde dört hastanın (%2,6) beyinde tromboembolik olay geçirdiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada 2000 yılı öncesi ve sonrasına ait yayınlar tarandığında son on yılda özellikle çocuk Crohn hastalarında inme oranının belirgin olarak arttığı saptanmıştır.

Tromboembolik komplikasyonlar genellikle pelvik, pulmoner, periferik arter ve venlerde gelişmekte ve enflamatuvar bağırsak hastalarının yoğun bakıma yatış nedenleri arasında %17 oranı ile üçüncü sırada yer almaktadır (11). Daha az sıklıkta görülmekle birlikte merkezi sinir sistemi tutulumu ve buna bağlı nörolojik komplikasyonlar da yüksek ölüm ve sakatlık riski taşımaktadır (6).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgulardaki tromboza yatkınlığın mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, protrombotik etkenler, endotelial aktivasyon, doku faktörü ekspresyonunda artış ve pıhtılaşmanın engellenmesindeki bozulma etiolojide rol oynayan etmenler olarak ileri sürülmektedir (1,12). Aktif EBH olan olgularda artan enflamatuvar yanıtı koşut olarak trombositoz, fibrinojen, faktör V, faktör VIII düzeylerindeki

artış ve azalmış antitrombin III düzeyi bildirilmektedir (12). Yine aktif hastalık döneminde belirgin olarak artan endojen trombin potansiyeli trombin oluşumunu hızlandırarak doğal antikoagülan yollarda işlev bozukluğuna neden olur ve tromboza eğilimi artırır (13,14). Tüm bunlara ek olarak tümör nekrozis faktör α üretiminde artış (15), bağırsaktaki glikozaminoglikan üretiminde azalma da prokoagülan etki yapabilir (16). Bazı erişkin olgularda protein C eksikliği de gözlenmiştir (17). Antikardiyolipin antikor yüksekliği, protrombin 20210 ve protrombin gen mutasyonu, yüksek doz kortikosteroid tedavisi aşırı pıhtılaşmayı tetikleyebilmektedir (18,19). Akbulut ve ark. (20) çalışmalarında özellikle ÜK hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük folat düzeyi ve hiperhomosisteinemi saptamasına rağmen bu durumun tromboemboliye yatkınlık ile ilişkisini gösterememiştir. Kalıtsal trombofilili nedenlerinden Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun tromboembolik atak geçiren EBH olgularında daha sık görüldüğü ve bunun EBH hastalarında tromboza yatkınlık sağlayan bir etken olmadığı da yapılan çalışmalarda saptanmıştır (21). Kalıtsal ve edinsel trombofilili açısından değerlendirilen olgumuzda trombositoz ve trombofilili açısından anlamlı bir risk taşımayan (22) heterozigot MTFHR gen mutasyonu saptandı.

Guerra Montero ve ark. (8) çalışmalarında tromboz geliştiren EBH olgularının %53,3'ünün, Barclay ve ark. (10) çocuk hasta grubundan oluşan araştırmalarında ise %100'ünün aktif hastalık döneminde olduğu bildirmiştir. Hastalığın aktif döneminde artış gösteren fibrinojen, protrombin fragment F1+2, trombositler, plazminojen aktivatör inhibitör-1 antijen ve çözümlü trombomodülinin tromboz gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (12,23).

Hastalık aktivitesine bağlı gelişen aşırı pıhtılaşmaya ek olarak hareketsizlik ve sıvı kaybı da damarsal komplikasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (24). Yüksek doz steroid tedavisi ile kontrol altına alınabilen aktif pankoliti olan olgumuzda uzamış kanlı ishal, aktif hastalık nedeni ile sürekli yatma, hareketsizlik ve yetersiz sıvı alımına bağlı sıvı kaybının da tromboz gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür.

Enflamatuar bağırsak hastalığında bulgular her yaşta ortaya çıkabilir; fakat hastalık başlangıcı en sık geç ergen-erken erişkinlik döneminde görülmektedir. Literatürde EBH'ye ikincil beyin ven trombozu geliştiren en genç olgu 10 yaşındadır (24). Dokuz yaşında tromboembolik komplikasyon geliştiren ve ÜK tanısı alan hastamız bu anlamda literatürde bildirilen en genç olgulardan biridir.

Enflamatuar bağırsak hastalığı seyirinde tromboz gelişimi genellikle önceden tanı almış ve tedavi altında olan olgularda, özellikle akut alevlenme dönemlerinde bildirilmektedir (4,5). Kanlı ishali takiben baş ağrısı yakınması geliştiren olgumuzda ÜK ve beyin ven trombozu eş zamanlı olarak saptanmıştır. Literatürde bildirilen olgularda en sık yakınma baş ağrısıdır. Papil ödem, bilinç

bulanıklığı ve hemiparezi yine bu olgularda en sık bildirilen nörolojik muayene bulgularıdır (1,6,25,26). Olgumuzda da son üç gündür şiddeti giderek artan, sürekli, zonklar tarzda, frontal ve sol oksipital bölgeye yerleşik baş ağrısı yakınması vardı ve nörolojik muayenesinde de pitöz ve papil ödem saptandı. Acil olarak yapılan beyin MR ve MR venografi görüntülemelerinde transvers ve sigmoid sinüslerde tromboz saptandı. Literatürde EBH nedeni ile izlenen olgularda beyin ven trombozunun en sık yan ve sağıt sinüsde olduğu daha az sıklıkla ise yalnızca kortikal venlerde olduğu bildirilmiştir (1,6,26).

Enflamatuar bağırsak hastalığına bağlı gelişen beyin ven trombozu tedavisi normal toplumda olduğu gibi sıvı desteği, gereğinde uygun antibiyotik tedavisi, nöbetlerin ve kafa içi basıncın kontrol altına alınması gibi bulgulara yönelik destek tedavilerini içerir (27). Antikoagülan tedavinin (heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin) eğer aPTT ve Faktör Xa düzeyleri izlenebiliyorsa güvenle kullanılabilirliği bildirilmiştir. Ancak bu bilgi olgu sunumları ve küçük çok merkezli çalışmalarda sınırlıdır (1,6,25,26,28). Damar içi heparin tedavisi başlanan hastamızın nörolojik bulguları kaybolduktan sonra düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine geçilmiştir. Antikoagülan tedavinin süresi ile ilgili olarak da bir fikir birliği bulunmamakla beraber, pıhtılaşmaya eğilim nedeni ile uzun dönem koruyucu tedavi önerilmektedir (6,29).

Enflamatuar bağırsak hastalığına bağlı beyin ven trombozu gelişen olgularda özellikle kolit grubunda seyir oldukça kötüdür (30,31). Damar içi heparin tedavisi başlandıktan sonra nörolojik bulguların düzeldiği ve kontrol MR venografilerinde trombozun kaybolduğu olgular olduğu gibi (20,32), nörolojik hasar kalan ya da ölüm ile sonuçlanan olgular da vardır (1,3,9). Ülseratif kolite bağlı beyinde trombotik komplikasyon geliştiren 42 olgunun derlendiği bir çalışmada, olguların %75'inde kalıcı sekel veya ölüm bildirilmiştir (9). Bir yıllık izlem süresinde olgumuzun aralıklı baş ağrısının olduğu dönemler olmakla beraber nörolojik hasarı yoktu ancak yapılan kontrol MR venografi görüntülemesinde tromboz devam etmekte idi. Hastamızda beyin ven trombozu erken tanı alıp, tedavi edildiğinden nörolojik sekel kalmamıştır, ancak birincil hastalığı tam olarak kontrol altına alınamayan olgu hala azatiyoprin, mesalazin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile izlenmektedir.

Enflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda özellikle aktif dönemde hiperkoagülasyona eğilim olması nedeni ile tromboemboli riski normal topluma göre daha fazladır. Bu hastalarda kolit tablosuna ek olarak baş ağrısı, kraniyal sinir tutulumu, papil ödemi, motor işlev kaybı gibi belirti ve bulgular eşlik ettiği zaman ayırıcı tanıda beyin ven trombozu akla gelmelidir. Bu komplikasyonun erken tanısı, uygun tedavi ve yakın takibi ölüm ve sakatlık riski oranını azaltabilmektedir.

Kaynaklar

1. Umit H, Asil T, Celik Y, et al. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5404-7.
2. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 1-23.
3. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003; 35(12): 1004-8.
4. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53(4): 542-8.
5. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38(5): 733-7.
6. Kao A, Dlugos D, Hunter JV, Mamula P, Thorarensen O. Anticoagulation therapy in cerebral sinovenous thrombosis and ulcerative colitis in children. *J Child Neurol* 2002; 17(7): 479-82.
7. Al-Malik H, Green MR. Cerebral venous thrombosis as a complication of Crohn disease: a case report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(2): 209-11.
8. Guerra Montero LJ, Ingver A, Casañas A, Sosa C, Iade B. Clinical characteristics of patients with inflammatory bowel disease and thromboembolic events. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010; 40(2): 134-41.
9. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128(3): 477-89.
10. Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I, et al. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 677-83.
11. Huber W, Herrmann G, Schuster T, et al. Life-threatening complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic analysis of admissions to an ICU during 18 years. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135(14): 668-74.
12. Scaldaferrri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17(5): 594-608.
13. Saibeni S, Saladino V, Chantarangkul V, et al. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thromb Res* 2010; 125(3): 278-82.
14. Bernhard H, Deutschmann A, Leschnik B, et al. Thrombin generation in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(11): 2333-9.
15. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34(12): 1705-9.
16. Murch SH. Sulphation of proteoglycans and intestinal function. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10(2): 210-2.
17. Urgesi R, Zampalatta C, Masini A, et al. Spontaneous right ventricular thrombus in a patient with active ulcerative colitis and protein C deficiency: a review with a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(5): 455-63.
18. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 166-73.
19. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1): 174-86.
20. Akbulut S, Altıparmak E, Topal F, Ozaslan E, Kucukazman M, Yonem O. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(19): 2411-6.
21. Turri D, Rosselli M, Simioni P, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease in a Mediterranean area. *Digest Liver Dis* 2001; 33(7): 559-62.
22. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6): 1247-51.
23. Wakefield A, Cohen Z, Levy G. Procoagulant activity in gastroenterology. *Gut* 1990; 31(2): 239-41.
24. Ertem D, Ozguven E, Acar Y, Alper G, Pehlivanoglu E. Thromboembolic complications in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(5): 540-1.
25. Yakaryilmaz F, Guliter S, Degertekin B, Tuncer C, Unal S. Cerebral sinus thrombosis in a patient with active ulcerative colitis and double heterozygosity for Factor V Leiden and prothrombin gene mutations. *Neurol India* 2009; 57: 188-90.
26. Kupfer SS, Rubin DT. Inflammatory bowel disease and cerebral venous sinus thrombosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2006; 2: 917.
27. Koutroubakis IE. Therapy insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(6): 266-72.
28. deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol* 1998; 55(12): 1533-7.
29. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39(9): 2644-91.
30. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15(5): 316-24.
31. De Veber G, Andrew M, and the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. The epidemiology and outcome of sinovenous thrombosis in pediatric patients. *N England J Med* 2001; 345: 417-23.
32. Murata S, Ishikawa N, Oshikawa S, et al. Cerebral sinus thrombosis associated with severe active ulcerative colitis. *Intern Med* 2004; 43(5): 400-3.