

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Tromboz

Hüseyin ALKIM

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıktığı kabul edilen gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonudur. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) iki ana tipini oluşturur. İnflamasyon ve tromboz arasındaki yakın ilişki, diğer birçok inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi İBH'nın da seyrini ve ciddiyetini etkilemektedir (1). Bargen ve Barker tarafından ilk kez 1936'da bildirildiğinden beri İBH'da arteriyel ve venöz tromboz riskinin arttığı bilinmektedir (2). O günden bu güne 80 yıla yakın zaman geçmesine rağmen İBH ile tromboz arasındaki ilişki tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Sıradan bir komplikasyon olarak kabul edilenler olduğu gibi, İBH'nın en sık görülen ekstraintestinal bulgularından olduğunu ve/veya etyopatogeneizde önemli rol oynadığını düşünenler de az değildir (3-6).

Bu yazıda İBH ile tromboz arasındaki ilişkinin ana yönleri özetlenmeye çalışılacaktır. Bunları şöyle sıralayabiliriz: İBH'da tromboza eğilim gerçekten artmış mıdır? Tromboz İBH'nın kendine özgü intrinsik bir faktörü müdür? Etyopatogeneizde rolü var mıdır? Tromboz hangi nedenlerle ortaya çıkmaktadır? Trombotik komplikasyonlar önlenabilir mi? Antikoagülanlar İBH tedavisinde kullanılabilir mi?

İBH'da hem venöz hem de arteriyel tromboz riskinin arttığı kabul edilmektedir. Trombozlar sıklıkla derin bacak venlerinde ve pulmoner sistemde görülmektedir. Daha seyrek olarak

serebrovasküler sistem, portal ven, mezenterik ven, hepatik venler ve retinal venler de etkilenmektedir. İBH'da tromboz prevalansı %1-7 arasında değişmektedir. Otopsi serilerinde bu oran %39-41'e kadar çıkmaktadır (2-9). Tromboz görülme oranı, primer sklerozan kolanjit, eritema nodosum ve pyoderma gangrenozum gibi iyi bilinen ekstraintestinal bulgulara daha yüksek bir orandır. Sadece prevalansı %12-23 arasında değişen spondilartropatiler trombozdan daha sık görülen bir ekstraintestinal bulgudur (3,6,10,11).

İBH'da tromboz riskini araştıran Bernstein ve arkadaşlarının (12) 1984-1997 yılları arasında yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 5529 İBH hastası 1:10 oranında rastgele seçilmiş genel popülasyonla karşılaştırılmıştır. Bu önemli çalışmada derin venöz tromboz (DVT) ve pulmoner emboli (PE) riskinin İBH hastalarında normal popülasyona göre 3-3,5 kat arttığı bulunmuştur. Bu risk cinsiyet ve İBH tipine (ÜK veya CH) göre değişmiyordu, ancak 40 yaş altı hastalarda bu risk 6 kata çıkıyordu. Birleşik Krallık'da 2 milyona yakın kişinin venöz tromboembolizm (VTE) yönünden 7 yıllık prospektif izlemi şeklinde yapılan çalışmada İBH'lı hastaların VTE riskinin 1,84 kat arttığı saptandı (13). Bu çalışmada VTE riski yönünden 17 hastalık değerlendirilmiş ve sadece kanser ve kalp yetmezliği İBH'dan daha riskli bulunmuştur.

Grainge ve arkadaşlarının (14) yaptıkları 13.756 İBH'lı hastayı içeren bir diğer retrospektif kohort çalışmasında da önem-

li bulgular elde edilmiştir. İBH hastaların genel VTE riski kontrollere göre 3,6 kat daha yüksek bulunurken, bu risk akut atak döneminde 8,4 kata, kronik aktif hastalık varlığında 6,5 kata kadar artıyordu. Remisyon dönemlerinde VTE riski azalsa da normal popülasyondan yine 2,1 kat daha yüksekti. Danimarka'da yaklaşık 50.000 İBH'lı hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada da VTE riskinin 2 kat arttığı, tromboz insidansı yaşla birlikte artsa da relatif riskin yaşla ters orantılı arttığı bulundu (15). Bu çalışmada CH olanların riski ÜK olanlardan çok az daha yüksek bulundu. Nguyen ve ark (16) ise VTE nedeniyle hospitalize edilen hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, İBH'lı hastaların mortalite riskinin 2,1 kat daha fazla olduğunu ve hastanede daha uzun süre kaldıklarını saptadılar. Bu çalışmada (16), bir öncekinin (15) tam aksi yönünde, ÜK hastalarının VTE riskinin CH'dan daha yüksek olduğu bulundu. Rekürrensi araştıran bir çalışmada ise İBH'lı hastaların VTE atağının tekrarlama riskinin 2,5 kat daha fazla olduğu bulundu (17). Arteriyel trombozları araştıran büyük kohort çalışmalarında İBH ile arteriyel tromboz arasındaki ilişki konusunda bir konsensusa varılmasa da özellikle genç İBH'lı hastalarda, daha çok postoperatif dönemde olmak üzere, kardiyak, serebral ve mezenterik emboli geliştirme riskinin arttığını gösteren veriler vardır (3, 5, 17-20).

Yeni yayınlanan bir meta-analizde de İBH ile VTE ilişkisi doğrulanmıştır (21). Bu meta-analizde İBH'nın VTE riskini yaklaşık 2 kat artırdığı, ÜK olgularının biraz daha riskli olabileceği, hastaların %60-80'nin VTE atağı sırasında aktif oldukları, kolonik tutulumlu CH ve pankolit tutulumlu ÜK hastalarının daha riskli olduğu saptandı.

Tromboembolizm riskinin İBH'ya özel bir risk olup olmadığını araştıran Miehsler ve ark. çalışmalarında; inflamatuvar hastalık kontrolü olarak romatoid artrit ve intestinal hastalık kontrolü olarak çölyak hastalığında tromboz riskinin artmadığını, İBH'da ise 3,6 kat arttığını saptayarak tromboembolizmin İBH'ya spesifik bir özellik olduğunu ileri sürdüler (22). Bunun yanı sıra hemofili ve von Willebrand hastalığı olan kişilerde İBH'nın daha seyrek görüldüğü de bilinmektedir (23). Endoskopik olarak normal görünen bağırsak mukoza-sından alınan biyopsilerde bile mikrotrombüslerin saptanması nedeniyle özellikle CH patogenezinde trombotik koşulların rol oynadığı düşünülmektedir (24). İBH'nın VTE için spesifik bir risk faktörü olduğu kanıtlanmış olsa da VTE ile İBH arasındaki patogenetik ilişki çok açık değildir. İBH'da trom-

boza neden olabilecek birçok genetik (Tablo 1) ve edinsel (Tablo 2) faktör saptanmıştır. Özellikle VTE ile komplike olmuş genç İBH hastalarında en azından 1 tane risk faktörü

Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalığında tromboza eğilimi arttıran herediter faktörler

Kanıtlanmış risk faktörleri
* Faktör V Leiden mutasyonu
* Protein C, Protein S ve antitrombin eksiklikleri
* C667T metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu
* Plazminojen aktivatör inhibitör tip I gen polimorfizmi
Yeterli kanıt olmayan risk faktörleri
* Protrombin G20210A gen mutasyonu
* Faktör XIII gen mutasyonu
* Janus kinaz 2 (JAK2) gen mutasyonu
* von Willebrand faktör geni
* Faktör XI geni
* Glikoprotein VI geni
* Kininojen I geni

Tablo 2. İnflamatuvar bağırsak hastalığında tromboza eğilimi arttıran edinsel faktörler

Genel risk faktörleri
* İleri yaş
* Uzun uçak yolculukları
* Obezite
* Sigara
* Hipertansiyon
* Metabolik sendrom
* Hava kirliliği
İBH'yla ilişkili risk faktörleri
* İnflamasyon (hastalığın aktivasyonu)
* İmmobilizasyon
* Cerrahi girişimler
* Kanser
* Kırıklar
* Dehidratasyon
* Gebelik
* Steroid tedavisi
* Santral venöz kateter takılması
* Hiperhomosisteinemi
* Antifosfolipid antikorları
* Lipoprotein a yüksekliği

saptanmaktadır (25). Genel olarak bakılırsa İBH'daki trombozların birçok herediter ve edinsel risk faktörünün etkileşimiyle ortaya çıktığı söylenebilir. İBH tanısı alan her hasta kişisel ve ailesel tromboz öyküsü ve protrombotik ilaç kullanımı yönünden değerlendirilmelidir.

Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu beyaz ırkda sık görülen (%2-8) Asyalı, Afrikalı ve Amerikan yerlilerinde pek bulunmayan faktör V üzerinde Arg506Gln mutasyonuna verilen addır. FVL mutasyonu faktör V'in aktive protein C tarafından yıkılmasına (inaktivasyonuna) dirençli olmasına yol açarak (APC direnci) tromboza eğilimi artırır (26-28). Toplumda en sık görülen herediter trombofilik faktör olduğundan İBH ile ilişkisi en yaygın araştırılan faktörlerdendir. Yapılan meta-analizde İBH'daki sıklığının toplumdan farklı olmadığı saptansa da, İBH'da genel olarak daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar yanı sıra sadece CH veya sadece ÜK'de sıklığının arttığını bildiren yayınlar da vardır. Ancak FVL mutasyonunun İBH'da sıklığının artmadığı, varlığının İBH'daki özellikle genç yaşta (45 yaş altı) tromboz riskini arttırdığı kabul edilmektedir (29-31).

İBH'lı hastalarda özellikle aktivasyon dönemlerinde protein C yanı sıra protein S ve antitrombin III düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir. Remisyonda bile olsa İBH'lı hastalarda fenotipik APC direncinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü de bulunmuştur. Bu şekilde ortaya çıkan doğal antikoagülan eksikliklerinin tromboza eğilimi artırabileceği vurgulanmalıdır (32,33).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu hiperhomosisteinemiye yol açarak hem arteriyel hem de venöz tromboz riskini artırır. İBH'da hiperhomosisteinemi sık görülse de MTHFR mutasyonu normal popülasyondan farklı değildir. Folat, vitamin B6 ve B12 bu enzim için önemli ko-faktörlerdir. Yetersiz oral alımları, mukozal hasar nedeniyle emilememeleri ve sulfosalazin gibi ilaçların etkileri nedeniyle bu vitaminlerin eksiklikleri İBH'lı hastalarda sık görülür ve hiperhomosisteineminin en önemli nedenlerindendir. Hiperhomosisteinemi İBH'da sık görülse de, bu durumun trombozla ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (34,35).

Protrombin gen mutasyonunun varlığı tromboza eğilimi arttırsa da İBH ile bu mutasyon arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı (29,30). Faktör XIII'de val34leu mutasyonu tromboz riskini azaltan bir mutasyon olup trombozlu ve trombozsus İBH grupları arasında fark bulunamamıştır (30). Plazmi-

nojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) polimorfizminin trombozlu İBH hastalarında daha sık olduğu ve PAI-1 ile TAFI (trombin activable fibrinolizis inhibitörü) arası dengesizliğinin İBH'daki hiperkoagülabileteye katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (4,36). Janus kinaz (JAK 2) mutasyonu trombozu olan 48 İBH'lı hastada çalışılmış ama hiçbir hastada bulunamamıştır (37).

Bugün için, FVL, protrombin gen ve MTHFR mutasyonları ile İBH arasında bir korelasyon olmadığı artık kabul edilmiştir. İBH'nın oldukça karmaşık olan genetiği henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da daha çok 12 ve 16. kromozomlardaki genomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Herediter protrombotik gen mutasyonları ise 1. ve 11. kromozomlarla ilişkili bulunmuştur (39). Bu nedenle İBH ile herediter faktörler arasında ilişki olmaması şaşırtıcı olmamalıdır. Ancak bu protrombotik herediter faktörler varlığında, diğer hastalarda olduğu gibi, İBH'lı hastaların tromboz geliştirme riskinin yüksek olduğu bilinmeli ve İBH'lı bir hasta tromboz geliştirdiğinde bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır.

İBH'da kontrol edilemeyen kronik intestinal inflamasyon mevcut olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyonda rol oynayan mediatörler arasında prostaglandin E2, tromboksan A2 (TXA2), lökotrien B4 gibi araşidonik asit metabolitleri, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interferon- γ , ve interlekinler (İL-1, İL-2 ve İL-8) gibi sitokinler, platelet aktive edici faktör (PAF) ve interselüler adhezyon molekülleri (ICAM) sayılabilir. İL-4, İL-10 ve İL-13 ise inflamasyonu durdurmaya çalışan mediatörlerdir. Transforming growth faktör-beta (TGF-b) ise doku iyileşmesinde rol oynar (40). PAF trombosit aggregasyonunu ve stimülasyonunu artırır (41). İL-8 düz kas kasılmasını artırır. TXA2'nin de hastalık aktivasyonundan bağımsız özellikle Crohn hastalığında trombosit agregasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (4).

Sistemik inflamasyonun güçlü bir protrombotik uyarıcı olduğu artık bilinmektedir (42). İnflamasyonun doğal seyrinde prokoagülan faktörler artarken doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivite azalır (Tablo 3). İBH'nın seyrindeki hemostatik değişiklikler İBH'nın aktivitesi ve ciddiyetiyle ilişkilidir. Trombositoz ve trombosit hacmindeki (MPV) düşüklük hastalık aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir. İBH'lı hastalarda trombosit aktivitesinin arttığını gösteren kanıtlar nettir. Koagülasyon kaskadının aktivasyonunu gösteren protrombin fragmanı 1+2 (PF1+2) düzeylerinin ve fibrinolitik sistemin aktivas-

Tablo 3. İnflamasyonun hemostatik faktörler üzerine etkisi

İnflamasyonda artanlar

- * Trombosit sayısı, agregasyonu ve aktivitesi
- * Fibrinojen
- * Tissue faktör
- * Faktör V, VIII ve IX
- * Membran prokoagulan lipidi
- * Plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI)
- * von Willebrand faktörü
- * Homosistein

İnflamasyonda azalanlar

- * Doku plazminojen aktivatörü (tPA)
- * Protein C, S ve antitrombin
- * Endotelial protein C reseptörü (EPCR)
- * APC (aktive protein C) yarılanma ömründe kısalma
- * Protein Z
- * Damar içi heparin benzeri moleküller
- * Fibrinolizis
- * Faktör XIII

yonunu gösteren fibrin(ojen) yıkım ürünlerinin (FDP) İBH'da hastalığın aktivitesinden bağımsız olarak devamlı yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (43). Bir çalışmada ise kortikosteroid kullananlarda FDP düzeylerinin istatistiksel önemde daha düşük olduğu ve steroid kullanımının fibrinolizisi azaltarak tromboz riskini arttırdığı bildirildi (44). Koagülasyon aktivasyonunun göstergelerinden olan protrombinden trombin oluşumunu araştıran bir diğer çalışmada, trombin oluşumunun CRP ve hastalık aktivitesiyle korele şekilde arttığı bulundu. Aktif dönemde tromboz artışının bu şekilde açıklanabileceği ileri sürüldü (45).

Bütün inflamatuvar olaylarda olduğu gibi İBH hastalarında da fibrinolitik sistem inhibisyonu görülebilir. İBH'da doku plazminojen aktivatörü (tPA) düzeylerinin azaldığı ve PAI-1 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (43). Koagülasyon bileşiklerine karşı özellikle fosfolipidlere ve protein S'e karşı gelişen antikorlar da İBH'da sık görülür.

Uçak yolculukları, obezite, ileri yaş, sigara gibi genel faktörler de, hastaneye yatış, uzun süreli hareketsizlik, cerrahi girişimler, steroid tedavisi ve santral venöz kateter takılması gibi İBH'yla ilişkili faktörler de (Tablo 2) tromboz riskini artırır

(13,15). Yaş ile VTE arasında lineer bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Nguyen ve Sam (16) tarafından yapılan çalışmada yaşta her 1 dekadlık artışın tromboz riskinde %20'lik artışa neden olduğu bulundu. Yıllık VTE insidansı 20 yaş ve altı İBH'lılarda, 60 yaş ve üzeri olanlardan %85 daha az (15) olarak bulunsa da, normal popülasyonla karşılaştırıldığında genç İBH'lıların rölatif riski, ileri yaştakilerin rölatif riskinden 4 kat daha fazladır. Tromboz riskini arttıran faktörleri araştıran bir diğer çalışmada sadece steroid kullanımı anlamlı bulunurken (44), bir diğeri aktif hastalık, bağırsakta darlık veya fistül varlığını anlamlı bulmuştur (32). İBH'lı hastalarda trombozun daha genç yaşlarda görülebileceği bilinmektedir. Sadece hastanede yatan hastalarda değil, ayaktan takip edilen aktif İBH'lı hastalarda da riskin arttığı gösterilmiştir. Aktif hastaların, hastaneye yatmayı bekledikleri dönemde, hastanede yattıkları dönemden daha riskli oldukları bildirilmiştir (44). Yukarıda da anlatıldığı gibi hastalığın aktivite dönemlerinde ve kronik aktif hastalığı olanlarda tromboz riski daha yüksekken, remisyonda daha az görülür (14,15). Acil tıbbi hastalık geçirenlerde İBH varlığı veya tam tersi (İBH'lı hastada acil hastalık) tromboz riskini arttırmaktadır. Bu nedenle İBH varlığı yatan hastaların tromboz riskini değerlendirme skalalarına girmiştir (46).

İBH'da kullanılan ilaçlara bakıldığında talidomid dışındaki ilaçların teorik olarak antitrombojenik etkileri olmaması beklenir (6). Multipl myelomalı hastalarla ilgili yapılan bir meta-analizde tromboembolizm riskinin talidomid ile 2,6 kat, steroidler ile 2,8 kat, her ikisi birlikte kullanıldığında 8 kat arttığı saptanmıştır (47). Kısa moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) veya kumadin ile profilaksi yararlı bulunmuştur. İBH hastaları için bu konuda veri yoktur. Talidomid kullanan CH olguları, özellikle steroid de kullanıyorlarsa, tromboembolik komplikasyonlar yönünden yakından takip edilmelidirler.

Kortikosteroidler fibrinojeni artırırken tPA'yı azaltarak fibrinolizisi baskırlar (6,44). Ayrıca damar duvarındaki araşidonik asidi azaltarak prostasiklin sentezine engel olur. Böylece trombosit kaynaklı tromboksanlar baskın hale geçerek vazokonstriksiyon ve tromboz riskinin artmasına neden olabilir. İBH tedavisinin vazgeçilmez ajanlarından olan steroidlerin, teorik olarak, inflamasyonu ve doku hasarını azaltarak bu protrombotik riski azaltması beklenir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi, steroid kullanan İBH hastalarında tromboz riski artmıştır ve bu hastalar daha yakından izlenmelidir.

Asetilsalisilik asid ile benzerlikleri nedeniyle 5-aminosalisilik (5-ASA) preparatlarının antiplatelet etkisi olabileceği hipotezik olarak doğrudur. İBH'lı hastaların trombositleri üzerinde yapılan in vitro çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Klinik deneyimler de 5-ASA kullanımının kanamayı arttırmadığını göstermiştir (6). Azatiopürin ADP bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu nedenle antitrombotik etkisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak azatiopürin ve 6-merkaptopürin ile ilgili daha önemli olan konu, bu ilaçların bazı hastalarda ortaya çıkardığı varfarin direncidir. Bu direncin mekanizması belli değildir, ancak, varfarin dozunda 2,5 kat artış yapmayı gerektirir (48).

Metotreksat, bir folat antagonisti olduğundan, hiperhomosisteinemiye neden olur. Yüksek homosistein ve folat eksikliğinin ÜK hastalarında kolorektal kanser riskini arttırdığı ve folat tedavisinin bu riski azaltabileceği bilinmektedir (49). Oral 0.5-5 gr folik asit replasmanı homosistein seviyesini %25 oranında düşürürken, tedaviye vitamin B12 eklenmesi ilave %7'lik düşüş sağlar, ancak B6'nın ek bir katkısı yoktur. Metotreksat veilenlere oral 400 İg folik asit verilmesi homosistein düzeylerini düşürmek için yeterlidir. Ayrıca, İBH'lı hastaların rutin takibi sırasında vitamin eksikliklerinin araştırılıp düzeltilmesi gereklidir (6).

Siklosporin ve takrolimus steroide dirençli fulminant kolit vakalarında kullanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda siklosporinin trombosit agregasyonunu ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu arttırdığı ve antitrombini azalttığı gösterilmiştir. Klinikte siklosporin ilişkili DVT, PE, serebral ve renal ven trombozları bildirilmiştir (50). Ancak, transplant hastalarında yapılan prospektif çalışmalarda tromboembolik komplikasyonların artmadığı saptanmıştır (51). Birçok karıştırıcı faktörün varlığı nedeniyle siklosporinin tromboz riskini artırıp artırmadığı konusunda net bir şey söylemek zordur.

İnfliksimab ve adalimumab, proinflamatuvar ve protrombotik bir sitokin olan TNF- α 'yı inhibe eden ajanlardır. CD40/CD40L yolağı inflamasyon ve koagülasyonu birbiriyle bağlayan en önemli yolaktır. TNF- α blokajı yapan bu ajanlar mukozal mikrosirkülasyonda artmış olan CD40/CD40L yolağını baskırlar (52). Bu olası antikoagülan özelliklerine rağmen anti-TNF kullanan hastalarda da çok sayıda tromboz bildirimleri mevcut olduğundan, diğer İBH hastaları gibi anti-TNF kullanan hastaların da tromboz yönünden izlemi devam etmelidir (53).

Sağlıklı kişilerde tromboz olmadan rutin trombofili araştır-

ması önerilmez. Klinik araştırmalar haricinde, hastanın tedavi yaklaşımını etkileyecek ise trombofili taraması yapılması önerilmektedir. İBH kendisi trombofilik bir durum olmasına ve birlikte birçok trombotik risk faktörü bulunabilmesine rağmen, tromboprofilaksi kararını etkilemeyeceğinden, İBH'lı hastalarda da rutin trombofili taraması önerilmemektedir. Ancak tromboz riski yönünden uyanık olunmalıdır. Ailede VTE öyküsü dikkatle incelenmelidir. Özellikle 1. derece akrabalarda 50 yaş altı kalp krizi veya inme öyküsü, 2. ve 3. trimesterde tekrarlayan gebelik kayıpları, sebepsiz DVT ve PE varsa, bu hastalar daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Protrombotik bir durum olması ve İBH'lı hastanın normal görünen barsak mukozasında bile mikrotrombozlar bulunduğu gösterilmesi nedeniyle İBH'lı hastaların tedavisinde heparin zaman zaman kullanılmıştır. Heparinin bilenen antikoagülan etkisi antitrombin varlığında faktör X aktivitesini inhibe etmesidir. Ancak heparinin TNF- α inhibisyonu dahil birçok immonomodülatuvar ve antiinflamatuvar etkisi de vardır (54,55). 1990'lı yıllarda yayımlanan 3 çalışmada steroide dirençli ÜK olgularında heparin tedavisi denenmiştir. Heparin, 25.000-40.000 iv dozunda, aPTT 60 saniye olacak şekilde 4-6 hafta süreyle kullanılmış ve %54-90 arasında değişen remisyon oranları bildirilmiştir. Heparinin en korkulan olası komplikasyonu olan kolonik kanama olguların %5'inde görülmüştür (56-58). Yine 1999'da yayınlanan ve bir LMWH olan dalteparin sodyumun 2x5000 U s.c kullanıldığı çalışmada steroide dirençli ÜK olan 12 hasta, 12 hafta süreyle tedavi edilmiş. Hastaların yarısında tam remisyon geri kalan 6 hastanın 5'inde de klinik iyileşme elde etmişler. Herhangi bir yan etki görmeyen araştırmacılar, güvenilirliği nedeniyle LMWH tedavisinin iyi bir alternatif olduğunu ileri sürdüler (59). Ancak Shen ve ark.larının (60) yaptığı meta-analizde hem standard heparin hem de LMWH tedavilerinin konvansiyonel tedavilere üstün olmadığı bulundu.

İBH protrombotik bir durum olarak kabul edilse de günlük pratikte bu riski ortadan kaldıracak sihirli bir tedavi yoktur (Tablo 4). Uzun süreli hareketsizliğe engel olmak, sigara içmemek gibi önemli faktörleri kontrol etmek için hasta eğitimi şarttır. Oral kontraseptif tedavi veya hormon replasmanından kaçınmak gerekir. Hastalığı kalıcı remisyona sokmak anahtar yaklaşım olmalıdır. İBH'nın akut alevlenmeleri hızla tedavi edilirse bozulmuş koagülasyon faktör profili ve trombosit aktivasyonu kısmen de olsa düzelir. Antikoagülan tedavi inflamasyonu azaltabilir. Kalıtsal trombofili taraması ru-

Tablo 4. İnflamatuvar bağırsak hastalığında trombozdan korunma ve tedavi önerileri

	Tara/Değerlendir	Yaklaşım
Bütün hastalar	* Kardiyovasküler risk faktörleri (KB, BMI, kan şekeri, lipid profili) * Aile öyküsü * Vit B12, folat * Hastalık aktivitesi * Sigara * Homosistein?	* Risk faktörlerini düzelt * Folat, Vit B12 tedavisi * Sigarayı yasakla * Oral kontraseptif/hormon replasmanı verme * Aktif hastalığı hızla tedavi et * Kronik aktif hastalığa izin verme
Riskli hastalar	* Uzun süreli immobilizasyon * Uzun uçak yolculukları * Hastaneye yatış * Kalıtsal trombofil * Eski tromboemboli öyküsü	* Varis çorapları * Erken mobilizasyon * s.c. LMWH veya heparin * Antikoagülasyon?
Tromboembolik olay varsa	* Tanıyla ilgili testler * Trombofil taraması	* Aktif hastalığı hızla tedavi et * Antikoagülasyon (heparin, varfarin) * Aspirin (arteriyel hastalıkda) * Trombolizis, VCI filtrisi, cerrahi trombektomi
Özel grup	* Kalıtsal trombofil * Tekrarlayan VTE * Kötü hastalık kontrolü	* Uzun süreli antikoagülasyon

tin yapılmamalı, ailede yüksek risk varsa veya hasta VTE geçirirse araştırılmalıdır.

VTE riskini arttıran durumlarda (uzun süreli immobilizasyon, hastaneye yatış, cerrahi girişim, aktif hastalık gibi) mekanik ve farmakolojik (heparin veya LMWH ile) profilaksi mutlaka yapılmalıdır (Tablo 4). Bu çeşitli konsensus ve kılavuzlarda da önerilmektedir (61-66). Profilaktik tedavinin temelini oluşturan heparin veya LMWH ile tromboz riski yarı yarıya azalmaktadır. Varis çorabı, erken mobilizasyon, damar yollarının dikkatli kullanım ve bakımı gibi diğer koruyucu önlemlerin yararı tartışmalıdır. Heparin veya LMWH'in profilaksisteki etkinliği ve kullanılması gerekliliği kesin olsa da, profilaktik tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiği açık değildir. Klasik olarak hasta hastaneden taburcu olduğunda tedavi sonlandırılmaktadır. Ancak erken taburculuk döneminde hastalık aktivasyonu halen devam etmekte olduğundan, taburculuk sonrası bir süre daha profilaksiye devam etmek mantıklı görünmektedir. Bu konu henüz netleşmiş değildir.

Uzun uçak yolculuklarında mekanik profilaksi yanında farmakolojik profilaksi verilmesi de tartışılmaktadır. Düşük risk-

li kişilerde uzun uçak yolculuğu başına VTE riski %1,6 iken, yüksek riskli kişilerde %5 olarak bulunmuştur. Varis çoraplarının sadece DVT'ünü azalttığı PE ve buna bağlı ölümleri azaltmadığı saptanmıştır (67). İBH'lı hastalar da yüksek riskli olduğundan profilaksi almaları gerekir diye düşünülmektedir. Bu konudaki tartışma ise inaktif hastalara da profilaksi gerekmediğidir.

Evinde, hospitalizasyon gerektirmeyen bir akut atak geçiren hastalara profilaksi gerekip gerekmediği konusu da açık değildir. Hastaneye yatırılanlardan 6 kat daha az riske sahip olsalar da normale göre riskleri daha fazladır (14). Bu grup İBH hastalarında kısa dönem LMWH tedavisinin yararı/zararı konusunda karara varmak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Birçok kılavuzda (61-66) belirli riskleri (hastaneye yatış, cerrahi, aktif hastalık, VTE öyküsü) olan İBH'lı hastalara rutin olarak heparin veya LMWH profilaksisi önerilse de İBH ile uğraşan doktorların %30-50'si bu öneriyi uygulamaktadır (17,68). Bu konunun üzerinde önemle durulmalı ve İBH ile ilgilenen doktorlara riskli İBH'lı hastalara profilaksi uygulaması alışkanlığı kazandırılmalıdır.

Herhangi bir kişinin kardiyak risk faktörü varsa bunların bu-
lunup tedavi edilmesi gerektiği genel tıbbi doğru olsa da,
günlük klinik pratikte İBH'lı hastalara böyle bir yaklaşım pek
gösterilmemektedir. İBH'lı hastalarda arteriyel tromboembo-
lik hastalık yönünden de risk artışı olduğu bildirilmiştir. Risk
artışı olmasa bile İBH'lı hastaların da kardiyovasküler hasta-
lıklar geçirebilecekleri akıld tutulmalı ve bu yönden de ince-
lenmelidirler. Hiperlipidemi/dislipidemi varsa gerekli tedavi
başlanmalıdır. Düşük doz aspirinin CH gelişiminde katkısı
olabileceği iddiaları tartışmalıdır (69,70). İBH'sı olduğu bili-
nen hastada aspirin kullanımının hastalığı aktive ettiğine dair
kanıtlar azdır. Kardiyovasküler hastalık nedeniyle aspirin kul-
lanması gereken hastaya yakın takip altında aspirin başlanıp
izlenmeli, hastalığı aktive etmez ve hasta tarafından iyi tolere
edilirse, uzun süre devam edilmesi önerilmektedir. Yine ho-
mosistein seviyesini azaltmak için folat ve B vitaminleri veril-
mesinin, kardiyovasküler risk yönünden yararı net olmasa bi-
le, zararı yoktur.

Akut tromboz atağı geliştiğinde (heparin, LMWH, aspirin,
varfarin, trombolitik tedavi, cerrahi trombektomi, inferior ve-
na kava filtresi, arteriyel stent dahil) gerekli olan bütün stan-
dard tedaviler uygulanmalıdır. Tam doz heparinizasyonun ba-
ğırsak kaynaklı kanamayı arttırması olasıdır, ancak bu risk

akut tromboembolik atak geçiren bir hastaya yeterli antiko-
agüle edememekten daha azdır. Melagatran/ximelagatran ve
fondaparinux gibi yeni antikoagülanların İBH'lı hastalarda
kullanımı konusu net değildir. Bu konuda yeni çalışmalara ih-
tiyaç vardır. Akut atak sonrası antikoagülan tedavinin süresi
de net değildir. İBH'lı hastalarda VTE olayların tekrarlama ris-
kinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Akut hastalık sırasında
ilk kez gelişen VTE durumunda, hastalık remisyona sokula-
bilmişse, antikoagülan tedaviyi 3-6 ayda sonlandırmak doğru-
dur. Ancak hastalığın kontrolü yetersizse (kronik aktif hasta-
lık), tekrarlayan VTE atakları varsa, trombofilik testlerinde
müspetlik varsa, veya hepatik venler gibi ciddi riskli alanlar-
da tromboz gelişmişse uzun süreli, hatta yaşam boyu antiko-
agülasyon planlanmalıdır.

İBH'nda venöz tromboz riskinin arttığı inkar edilemeyecek
bir gerçektir. Arteriyel tromboembolik hastalık riski de artmış
gibi görünmektedir. Özellikle hastaneye yatırılması planlanan
hastalara derhal tromboprofilaksi başlanmalıdır. Mekanik
yöntemlerin (varis çorabı gibi) kullanılması yanlış olmasa da
farmakolojik tedavi kadar etkili olmadığı açıktır. Kısa molekü-
ler ağırlıklı heparin (LMWH) ile profilaksi yapılması öneril-
mektedir.

KAYNAKLAR

1. Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1245-55.
2. Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936;58:17-31.
3. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1095-113.
4. Tezel A, Demir M. Inflammatory bowel disease and thrombosis. *Türk J Hematol* 2012;29:111-9.
5. Koutroumpakis EI, Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:461-8.
6. Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:458-70.
7. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-5.
8. Webberly MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993;34:247-51.
9. Sloan WP Jr, Bargen JA, Gage RB. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2000 cases. *Gastroenterology* 1968;54(Suppl):819-22.
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of ex-traintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-22.
11. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471-8.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.
13. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935-43.
14. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. *Lancet* 2010;375:657-63.
15. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-43.
16. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2272-80.

17. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139:779-87.
18. Ha C, Magowan S, Accort NA, et al. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1445-51.
19. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:633-46.
20. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:41-5.
21. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:953-62.
22. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-8.
23. Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:1011-5.
24. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989;2:1057-62.
25. Lazzerini M, Bramuzzo M, Maschio M, et al. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2174-83.
26. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
27. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Eng J Med* 2001;344:1222-31.
28. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-4.
29. Papa A, Danese S, Grillo A, et al. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1247-51.
30. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol* 2008;14:4440-4.
31. Zhong M, Dong XW, Zheng Q, et al. Factor V Leiden and thrombosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:403-9.
32. Cakal B, Gokmen A, Yalinkilic M, et al. Natural anticoagulant protein levels in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:118-21.
33. Alkim H, Ayaz S, Alkim C, Şaşmaz N. Protein C pathway and antithrombin in thrombosis related gastrointestinal disorder. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010;9:48-54.
34. Papa A, De Stefano V, Danese S, et al. Hyperhomocysteinemia and prevalence of polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2677-82.
35. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, et al. Low vitamin B(6) levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol* 2003;98:112-7.
36. Danese S, Papa A. PAI-1 and TAFI in inflammatory bowel disease: the yin and yang of the fibrinolytic system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:826-8.
37. Karimi O, Crusius JB, Coucousi C, et al. JAK2 V617F mutation is not involved in thromboembolism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1606-7.
38. Gusella JF, Podolsky DK. Inflammatory bowel disease: is it in the genes? *Gastroenterology* 1998;115:1286-9.
39. Vecchi M, Sacchi E, Saibeni S, et al. Inflammatory bowel diseases are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1465-9.
40. van Dullemen H, Meenan J, Stronkhorst A, et al. Mediators of mucosal inflammation: implications for therapy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;223:92-8.
41. Wardle TD, Hall L, Turnberg LA. Platelet activating factor: release from colonic mucosa in patients with ulcerative colitis and its effect on colonic secretion. *Gut* 1996;38:355-61.
42. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417-30.
43. Alkim H, Ayaz S, Alkim C, et al. Continuous active state of coagulation system in patients with nonthrombotic inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:600-4.
44. Kjeldsen J, Lassen JF, Brandslund I, et al. Markers of coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:637-43.
45. Saibeni S, Saladino V, Chantarangkul V, et al. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thromb Res* 2010;125:278-82.
46. Hippisley-Cox J. Development and validation of risk prediction algorithm (Q Thrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d4656.
47. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007;97:1031-6.
48. Vazquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother* 2008;42:1118-23.
49. Peyrin-Biroulet L, Rodriguez-Gueant RM, Chamaillard M, et al. Vascular and cellular stress in inflammatory bowel disease: revisiting the role of homocysteine. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1108-15.
50. Murata S, Ishikawa N, Oshikawa S, et al. Cerebral sinus thrombosis associated with severe ulcerative colitis. *Intern Med* 2004;43:400-3.
51. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
52. Danese S, Sans M, Scaldaferrì F, et al. TNF-alpha blockade downregulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176:2617-24.
53. Reddy JG, Loftus EV Jr. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:837-55.
54. Papa A, Danese S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1403-9.
55. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thrombosis Research* 2008;122:743-52.
56. Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A, et al. Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:220-3.
57. Evans RC, Wong VS, Morris AI, Rhodes JM. Treatment of corticosteroid resistant ulcerative colitis with heparin-a report of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1037-40.

58. 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.
59. Törkvist L, Thorlacius H, Sjöqvist U, et al. Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1323-8.
60. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD. Meta-analysis: The utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:653-63.
61. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
62. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
63. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
64. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
65. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2009;4:63-101.
66. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
67. Aryal KR, Al-Khaffaf H. Venous thromboembolic complications following air travel: what's the quantitative risk? A literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:187-99.
68. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, et al. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013;47: e1-6.
69. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:350-9.
70. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:963-70.



Pierrot'nun Hastalığı (1859-1860), Thomas Couture (The Nelson-Atkins Sanat Müzesi'nin izni ile kopyalanmıştır, Kansas City, Missouri (Alım: Nelson Trust) 32-15).