

Karaciğer'in Vasküler Hastalıklarında Yeni Gelişmeler (Budd-Chiari Sendromu, Portal Ven Trombozu)

Vedat GÖRAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Mezenterik, portal ve hepatik venlerin ve mezenterik ve hepatik arterlerin bozuklukları, önemli klinik sonuçlara sahiptir ve akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, non-sirotik portal hipertansiyon, siroz ve hepatosellüler karsinomlara yol açabilir. Bu yazıda, Amerikan Gastroenteroloji Koleji'nin [American College of Gastroenterology (ACG)] klinik rehberi kullanılarak konu hakkındaki bilgiler aktarılmıştır.

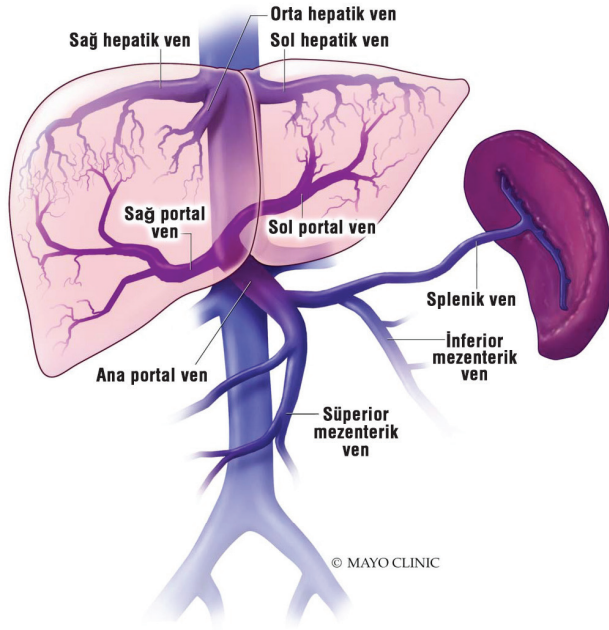
Karaciğere kan akışı özel olup, kan akışının yaklaşık %75'i portal venden ve geri kalan %25'i hepatik arterden gelir. Portal venöz sistem, tüm gastrointestinal (GI) kanaldan (üst özofagus ve distal rektum hariç), pankreas, safra kesesi ve dalağın kanını, karaciğere kapiller kan ile taşır (Şekil 1). Portal ven; pankreasın boynunun arkasında, splenik venin ve süperior mezenterik venin birleşmesiyle oluşur. İnferior mezenterik ven, genellikle splenik vene boşalırken, sol gastrik ven; portal, splenik ve süperior mezenterik venlerin birleştiği yerde boşalır. Portal ven; yaklaşık 6-8 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında olup, karaciğerin hilusunda sol ve sağ portal ven dallarına ayrılır. Portal kan, hepatik venlerden inferior vena kavaya (IVC) akan hepatik sinüzoidlere akar. Majör hepatik damarlar; sağ, orta ve sol hepatik damarlardır. Sol ve orta he-

patik damarlar genellikle IVC'nin sol tarafına tek bir damar olarak giren karaciğerde birleşir ve sağ hepatik venden ayrılır, ancak sağ hepatik damara bitişiktir.

Portal ve hepatik venlerin vasküler karaciğer bozuklukları önemli klinik sonuçlara neden olur ve akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, non-sirotik portal hipertansiyon (PHT), siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) ile sonuçlanabilir. Ayrıca, bu bozukluklar, mevcut kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda, komplikasyonların gelişimi açısından, tetikleyici faktörler olarak önemli bir rol oynamaktadır.

SİROZDA KANAMA ve TROMBOTİK RİSKLER

Artan pıhtılaşma riski, portal ven trombozu (PVT) ve periferik derin ven trombozuna neden olur (1). Kanama riski, aksellere intravasküler pıhtılaşma ve fibrinolizden (AICF) kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, varis kanaması gibi daha yaygın kanama biçimlerinin, portal venöz basınç artışı ve enfeksiyon tarafından yönlendirilen pıhtılaşma kaskadı ile kalıcı bir ilişkisi vardır.



Şekil 1. Karaciğer ve portal venöz sistem.

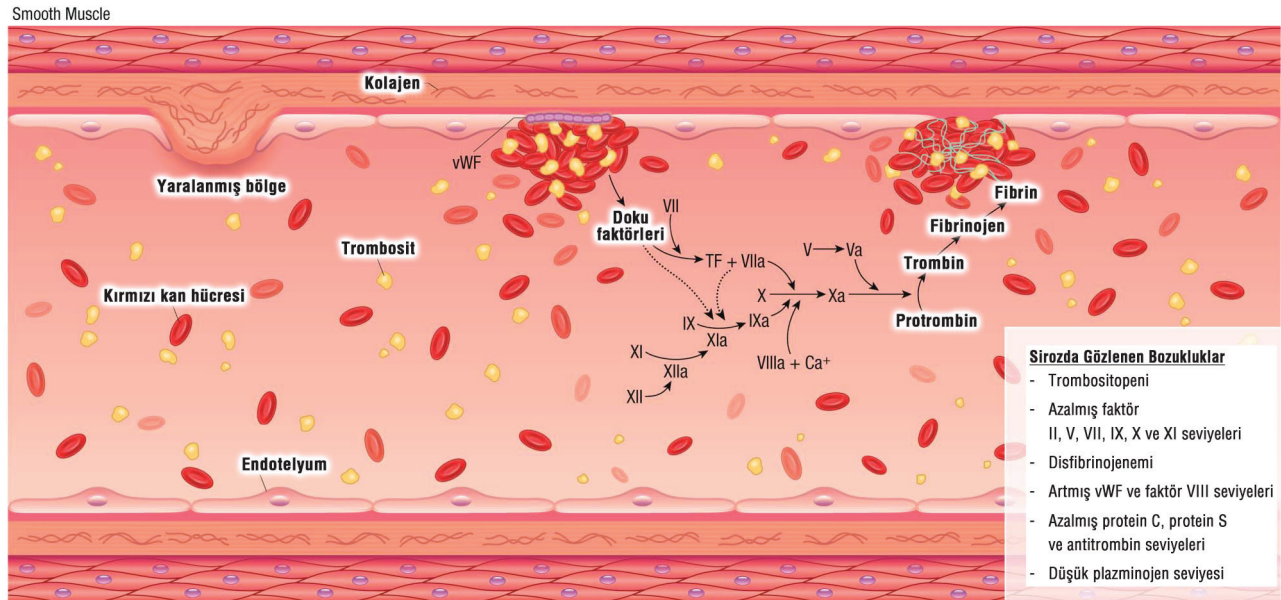
[Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. Am J Gastroenterol. 2020 Jan;115(1):18-40.]

Normal Hemostatik Yollardaki Son Kavramlar

Faktör VII'nin normal hemostazdaki rolünün keşfi, hemostatik yolları anlamada birkaç kavramsal değişikliğe ve klasik

“intrinsek” ve “ekstresek” mekanizmalara daha az vurgu yaparak, hücre tabanlı pıhtı oluşum modelinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Şekil 2) (2). Hemostaz, birkaç pıhtılaşma ürünü ve multipl sistemlerin bütünlüğünü içerir. Bunlar arasında; karaciğer, trombositler ve endotel bulunmaktadır. Karaciğer; pıhtılaşmada çok önemli bir rol oynar, çünkü pıhtılaşma faktörlerini (faktör VII, intrinsek ve ekstresek yol faktörleri) ve pıhtılaşma inhibitörlerini [protein C (PC) ve protein S ve antitrombin] üretir. Bu faktörler, plazminojeni sentezleyerek temizler ve kemik iliğindeki megakaryositlerden trombosit üretimini uyarmak için trombopoietin (TPO) sentezler. Trombositlerin hemostazdaki rolü, endotel kaynaklı von Willebrand faktörü (vWF) tarafından teşvik edilen primer hemostaz süreci olan, trombosit tıkaçının oluşumudur. vWF, etkisini gidermek ve pıhtı erimesine yardımcı olmak için, karaciğerde üretilen bir enzim olan trombospondin tip 1 motifi olan disintegrin ve metalloproteinaz ile parçalanır. Pıhtı erimesi, ayrıca plazminojenin plazmine aktivasyonunu ve endotelial hücrelerde salgılanan trombomodülinin trombine bağlanmasını gerektirir. Bu durum, pıhtı erimesinde son aşamalardan olan protein C'nin fibrinolizine ve aktivasyonuna yol açar.

Prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki denge; pıhtının yeniden modellenmesini ve/veya pıhtı çözülmesini



Şekil 2. Normal pıhtılaşma sürecinin şeması: damar hasarı, trombosit tıkaçı oluşumu ve pıhtı gelişimi ve sirozda gözlenen defektif olaylar.

[Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. Am J Gastroenterol. 2020 Jan;115(1):18-40.]

yöneten, aynı zamanda aktive olan trombolitik (fibrinolitik) plazmin bazı yollar tarafından yönetilen, koruyucu veya patolojik bir pıhtı olup olmadığını kontrol eder (3,4).

Sirozda Hemostatik Yollardaki Değişiklikler

Karaciğer sirozunda, karaciğer kaynaklı prokoagülan faktörlerin eksikliği iyi bilinmektedir, ancak protein C gibi karaciğer kaynaklı antikoagülanların eksikliği, faktör VIII ve vWF gibi endotel kaynaklı faktörlerdeki artışlar, daha az önemlidir. Sirozda yetersiz protein C'nin olması, endotel kaynaklı ko-faktör trombomodülin varlığında, trombin (faktör II) üretimi ile belirginleşmiştir. Artmış faktör VIII ve vWF ile birlikte, bu değişiklikler sirozlu hastalarda, hiper koagülasyon durumuna neden olabilir. Protein C (PC) açığının büyüklüğü, trombin oluşumunun azalmış kontrolü açısından, konjenital PC eksikliğinde görüldüğü kadar aşırı olabilir (5). Sepsis, hipotermi veya böbrek fonksiyon bozukluğu, özellikle dekompanse aşamada uygunsuz pıhtılaşmaya veya kanamaya neden olabilir.

Fibrinojenin çoğu karaciğerde sentezlenir ve dolaşımında 3-5 gün yarılanma ömrü vardır. Fibrinojen seviyeleri, ileri evre karaciğer hastalığında bile, sıklıkla korunur, ancak hiperfibrinoliz durumlarıyla, 100 mgr/dL'nin altında çok düşük seviyeler görülebilir ve uzun protrombin zamanı (PTZ) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) saptanır. Hipersplenizme bağlı trombositopeni de, yaygın olup, ancak kanama riski endotelial fonksiyondaki vWF ile ilişkili değişikliklerin artmasıyla kısmen dengelenmektedir (6). Sirozda karaciğer kaynaklı prokoagülan faktörlerin eksikliği, karaciğer kaynaklı antikoagülan PC eksikliği ve endotel kaynaklı faktör VIII ve vWF'nin artması ile dengelenir. Pıhtının yeniden şekillenmesini yöneten fibrinolitik sistemde, daha başka önemli değişiklikler bulunur. Sirozda, fibrinolitik kapasite belirgin derecede artmaktadır, mukozal ve yara kanaması ile ilişkili hiperfibrinoliz durumu oluşabilir (7). Sirozlu hastalarda gözlenen bu değişiklikler, genellikle dengededir; ancak, klinik tabloda bozulma; kanamaya, uygun olmayan pıhtılaşmaya veya bazen her ikisine yol açabilir. Sirozdaki antikoagülan sistemdeki değişiklikler, hemostaz testleri ile tespit edilmeyen, kısmi hiper pıhtılaşabilirliğe de neden olabilir.

Sirozda Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Sirozda, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile trombin yapımı arasında zayıf bir korelasyon vardır (8). INR özellikle K vitamini antagonistlerinin (VKA), antikoagülan aktivitesinin

bir markerı olarak geliştirilmiştir. INR'nin protrombin zamanından (PTZ) matematiksel olarak türetilmesi, PTZ testinde reaktif olarak kullanılan tromboplastinlerin, uluslararası duyarlılık indeksine (ISI) bağlıdır (9-11). Günümüzde, karaciğer INR adı verilen, yeni bir test önerilmiştir. Burada belirli bir tromboplastin için ISI, siroza dayalı bir referans paneline göre hesaplanır. Bununla birlikte, bu test, henüz yaygın olarak mevcut değildir, kanama veya pıhtılaşmanın bir prediktörü olarak, PTZ sınırlamaları göz önüne alındığında, önemli bir klinik avantaj sağlama olasılığı da düşüktür (12-15). Tam kan viskoelastik testleri, tromboelastografi ve rotasyonel tromboelastometri (ROTEM), fibrinolitik sistem tarafından viskozite artışını ve fibrin pıhtısı parçalanırken viskozitedeki azalmayı ölçtüklerinden, hemostatik dengenin daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. Bu testler, INR gibi geleneksel testler uzadığında, bozulmamış yolları göstermek için daha kullanışlıdır ancak viskoelastik testler, henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Sirozdaki kanama riskini azaltmak için, INR'yi "düzeltme" hedefi olarak kullanmak, yaygın bir uygulamadır. INR'yi düzeltmek için taze donuş plazma (TDP) infüzyonu, portal hipertansiyonlu (PHT) sirozlu hastaların kanama riskini paradoksal olarak arttırabilir (16-24). Ayrıca, sirozlu ve uzun protrombin zamanı olan ayaktan tedavi edilen hastalarda, profilaktik TDP uygulaması olmadan, büyük hacimli parasentez gibi invaziv işlemlerin, INR 8.7 kadar yüksek olan hastalarda bile güvenli olduğu gösterilmiştir (25,26).

INR düzeyi, sirozlu hastalarda trombin üretimi ve kanama riski ile zayıf korelasyon gösterir. Sirozu olan hastalarda, trombin oluşumunu iyileştirmek için, konvansiyonel dozlarda (10 mL/kg) TDP önerilmemektedir. Önemli ölçüde uzatılmış bir INR'yi düşürmek için, yeterli plazma verilirse (1-2 litre), völüm genişlemesi portal basıncı arttırır ve varis kanamasını tetikleyebilir. Bu nedenle, çoğu durumda, kanama riskini azaltmak için profilaktik plazma infüzyonu, gereksiz ve potansiyel olarak risklidir.

Sirozda Trombositler

Prokoagülan ve antikoagülan proteaz komplekslerinin üzerinde birleştiği primer lipit taramalarına göre (protrombinaz kompleksi - XaVa ve "tenaz" kompleksi - VIIIaIXa), trombositler, trombin üretimi ve etkili hemostazın temel bir bileşeni olarak hizmet eder. Trombositopeni, 3 faktöre bağlı olarak

gelişir; a) esas olarak trombosit sekestrasyonu ile hipersplenizmden kaynaklanır, b) aynı zamanda trombopoetinin (kemik iliği megakaryosit fonksiyonunu uyaran bir eritropoietin homologue), azalmış hepatik sentezinden de oluşur, c) sirozun poliklonal gammopatisine bağlı antitrombosit antikorlar da, trombositopeniye katkıda bulunabilir (27). Trombositlerin fonksiyonel bozukluğu (trombositopati), sirozda uzun süredir bilinmekte birlikte ancak endotel kaynaklı vWF'nin artması, en azından, trombosit fonksiyonunu kısmen kompanse eder (6,28). Sirozdaki trombosit fonksiyonu, ayrıca, membran lipid kompozisyonundaki değişiklikler, değişen endotelial fonksiyon ve böbrek yetmezliği ile de ilişkilidir (29,30). Son zamanlarda sirozda, trombositlerin, endotoksin aracılı aktivasyonu da bildirilmiştir (31). Kanama riski için trombosit eşiği, çoğunlukla retrospektif çalışmalarda değişken olarak bildirilmektedir (32). İn vitro çalışmalar, 50000-60000/uL trombosit seviyelerinde, yeterli insan trombin oluşumunu göstermiştir (33,34).

Trombopoietin-reseptör agonistlerinin (eltrombopag, lusutrombopag ve avatrombopag) siroz ve trombositopenili hastalarda, trombopoezi etkili bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (35,36). İki büyük faz 3 randomize çalışmada, 5 gün boyunca, 40-60 mg/gün'de avatrombopag kullanımı, planlı bir işlem-den geçirilen trombositopeni ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, kanama için, trombosit transfüzyonuna veya kurtarma işlemlerine olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır (37). Benzer sonuçlar, lusutrombopag 3 mg günde bir kez ve plasebo kontrollü bir çalışmada da gözlemlenmiştir (38). BU sonuçları göz önüne alınarak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 50000/uL'nin altında trombosit sayımı olan sirozlu hastalarda, elektif tıbbi ve dış tedavilerinden önce, avatrombopag ve lusutrombopag'ın kullanımına onay vermiştir. Bununla birlikte, TPO-reseptör agonistleri, karaciğer hastalığı olan hastalarda tromboembolik olayların, özellikle PVT'nin artmış riskiyle ilişkili olabilir ve bu ajanları reçete ederken dikkatli olunması önerilir (39).

Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >2.5 mg/dL) veya sepsis dışında özofagus varis ligasyonu veya parasentez gibi yaygın prosedürlerden önce, profilaktik trombosit transfüzyonu önerilmemektedir. Mevcut veriler, kanama riski ile trombosit sayısı arasında bir miktar kalıcı ilişki olduğunu göstermektedir. İn vitro çalışmalar, trombosit seviyeleri $\geq 50000/\text{mL}$ olan hastalarda, yeterli trombin üretimini göster-

mektedir. Yetişkin bir kişide, tek bir doz trombosit infüzyonu, trombin oluşumunu iyileştirmez. Yüksek trombosit seviyeleri, büyük poliplerin çıkarılması ve büyük cerrahi gibi yüksek riskli işlemler için daha uygun olabilir, ancak muhtemelen, daha yüksek dozlarda trombosit infüzyonu gerekecektir; ayrıca, TPO agonistlerinin kullanımı daha uygun olabilir.

Sirozda Kanama

Sirozlu hastalarda kanama; PHT'da artmış portal basınç, hemostatik defektlere bağlı mukozal kanama ve akselere intravasküler koagülasyon ve fibrinoliz (AICF) ile ilişkili kanama olarak, kategorize edilebilir (40). AICF; gecikmiş işlem sonrası kanama, mukozal veya delinme yarası kanaması ile karakterizedir (4,41,42). Yaygın intravasküler pıhtılaşmanın (DIC) aksine, faktör VIII seviyeleri genellikle yüksektir, ancak fibrinojen seviyeleri düşebilir ve seviye 100'den az ise, PTZ ve PTT'nin uzamasına neden olabilir. Fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) genellikle yükselir. Klinik olarak, belirgin belirtiler çok daha az olmasına rağmen, hastaneye yatırılan sirozlu hastaların %30 kadarında, hiperfibrinolizin özellikleri tespit edilebilir (43). Bununla birlikte, bu durum mevcut ise, epsilon (ϵ)-aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlarla tedavi, etkili ve güvenli olabilir (44). Hiperfibrinoliz yokluğunda kanamayı azaltmak için, epsilon aminokaproik asit ve traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar önerilmemektedir.

Portal hipertansif kanama; trombosit sayısı veya protrombin zamanı gibi parametrelerle ilişkili değildir ve bu parametrelerdeki değişiklikler, ilgili hemostatik bozukluklardan ziyade, kötüleşen karaciğer hastalığını yansıtmaktadır (45,46). Visko-elastik test, siroz ve şiddetli koagülopatili hastalarda gereksiz kan ürünü kullanımını önlemek için, yararlı olabilir, ancak spesifik parametreler iyi belirlenmemiştir (50,51). Sirozda, yüksek riskli işlemlerde, sıklıkla 50000-60000/uL trombosit aralıkları önerilmektedir. Bir çalışmada, varis band ligasyonu (EVL) geçiren hastalarda, tek bir trombosit infüzyon dozunun, trombin üretimi üzerinde hiçbir etkisi olmamış, ROTEM parametrelerinde hafif bir iyileşme görülmüş, uygulama ile ortalama trombosit seviyesi 39000/uL'den 52000/uL'ye yükselmiştir (34). Ağır travma hastalarında, ağır sirozlu hastalarda, kanama riski açısından, yüksek riskli prosedürlerden önce, fibrinojen seviyelerinin 120-150 mg/dL'den yüksek olması önerilmiştir (52). Kanama riskini azaltmaya yardımcı

olan diğer stratejiler arasında, endojen heparinoidlerin salınımı ile ilişkili enfeksiyonun kontrolü, trombosit fonksiyonunu ve hacmini etkileyebilecek böbrek fonksiyonunun optimizasyonu sağlanmalıdır (30,53).

Sirozda Hiperkoagülabilité

Karaciğer içinde, hemostatik yolların aktivasyonu, küçük damar trombozu ve karaciğer atrofisinin oluşumunda rol oynamaktadır (54). Bu sürecin önemi, trombotik hastalığı bulunmayan sirozda, düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) dozları ile profilaktik tedavinin, PHT komplikasyonlarının ve azalmış sağkalım komplikasyonlarının önemli ölçüde azalmasıyla sonuçlandığı, uzun süreli prospektif bir çalışmanın sonuçları ile desteklenmektedir (55). Sirozlu hastalarda PVT ve periferik derin ven trombozu (DVT), sık karşılaşılan problemlerdir (56-58). Hastaneye yatırılan sirozlu hastalarda DVT profilaksisi, trombosit sayısının 50000/ μ L'den düşük değerlerde, hem kanama yoksa ve hem de trombosit yokluğunda, güvenli gibi görünmektedir (59). Sirozda aktif venöz tromboembolizmi tedavi etme kararı, trombozun derecesini (kısmi, tam tıkanma), ilişkili semptomların varlığını veya yokluğunu, rölatif düşme riskini ve varis kanaması riskini dikkate almalıdır. Ayrıca, karaciğer hastalığında, hasta warfarin kullanırken, INR'nin izlenmesi sorunludur. Akut olmayan durumda, daha önceki PVT tedavisi çalışmaları, genişletilmiş tedavide, keyfi olarak Vit K antagonisti (VKA) ile, INR'in 2-3 arasında olması hedeflenmiştir. Siroz hastalarında dabigatran, apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban gibi 'direkt etkili oral antikoagülanlar'ın (DEOA) başarılı bir şekilde kullanımı mevcuttur, ancak bu ilaçlar, genellikle Child-Pugh B ve C hastalarında önerilmemektedir (60-62).

SİROZLU ve NON-SİROTİK HASTALARDA PORTAL VEN TROMBOZU

Etiyoloji ve Yaygınlık

Diğer vasküler sistemlerde olduğu gibi, portal venin trombozu; endotel yaralanması, hemostaz, hiperkoagülabilité de dahil olmak üzere, Virchow Triadı adı verilen olaylara bağlıdır.

Trombofili veya tromboz eğiliminin artması, non-sirotik hastalardaki PVT'nin en yaygın nedenidir (63-65). ABD'nde, trombofili için en yaygın kalıtsal nedenler; sırasıyla, faktör V Leiden mutasyonu ve Prothrombin G20210A gen mutas-

yonudur. Bu da, prokoagülan faktörlerin V ve II aktivitesinin artmasına neden olur. Antitrombin, protein C veya protein S, antifosfolipid sendromu eksikliği de dahil olmak üzere, azalmış antikoagülan aktivitesinin, diğer kalıtsal nedenleri, eşit derecede sıktır. PVT'li hastaların yaklaşık %25'inde myeloproliferatif tümörler bulunur. Myeloid hücrelerde; tirozin kinaz janus kinaz 2 (JAK2) geninin, 1849G ile 1849T nokta mutasyonunun test edilmesinin, myeloproliferatif tümörlerin teşhisinde, vakaların yaklaşık %90-95'inde, çok spesifik ve doğru olduğu bildirilmektedir (64,66,67). Oral kontraseptif kullanımı, PVT gelişimi için bir diğer önemli risk faktörüdür (Tablo 3). Behçet hastalığı ve çölyak sprue gibi diğer daha az yaygın risk faktörleri de, PVT'ye neden olabilir, ancak genelde, hepatik venlerin trombozu ile ilişkilidir. Ayrıca, belirli bir hastada, birden fazla trombofili nedeni olabileceği bilinmemlidir.

Kompanse karaciğer (KC) sirozlu hastalarda PVT yaygınlığı, yaklaşık %1 civarında iken, karaciğer transplantasyonu (KT) için listelenen sirozlu hastalarda bu oran %20'ye kadar çıkmaktadır (68). Prevalans, ayrıca, PVT tanısı için kullanılan görüntüleme yöntemine ve takip süresine bağlı olarak da değişir (65,69). Kompanse KC sirozu olan hastalarda yapılan bir prospektif çalışmada, 1 ve 5 yıllık takipte, hastaların %4.6'sında ve %10.7'sinde, yeniden PVT saptanmıştır (65). Sirozlu hastalarda, diğer bölgelerdeki damarlarda da venöz tromboz riski mevcuttur (70).

Karaciğer hastalarında, mezenter ven trombozu da gelişebilmektedir. Mezenterik vasküler bozukluklar arasında; mezenterik arteriyel iskemik ve mezenterik venöz tromboz (MVT) bulunmaktadır. Mezenterik arter tıkanıklığı, çoğunlukla kardiyovasküler ve embolik nedenlerden kaynaklanmaktadır. MVT için risk faktörleri, PVT için tarif edilenle aynıdır (Tablo 1). MVT, tüm mezenterik vasküler iskemik bozuklukların yaklaşık %10-20'sinde bulunur ve bu oran yatan hastalarda 1/5000-15000, acil servise başvuranlarda 1/1000 oranındadır (64). MVT, PVT'den bağımsız olarak ortaya çıkabilse de, portal venin, mezenterik damarlarla sürekliliği göz önüne alındığında, daha sıklıkla PVT'nin, mezenterik damarlara yayılmasından kaynaklanır. Son yıllarda, akut karın ile başvuran hastalar arasında, acil serviste durumun farkındalığının artması ve kesitsel görüntülemenin artan kullanımı nedeniyle, MVT prevalansının arttığı bildirilmektedir (71,72).

Tablo 1. Portal veya mezenterik ven trombozunun nedenleri

A. Trombofili
a. Intrabdominal organ malignitesi
b. Myeloproliferatif neoplazm
c. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
d. Diğer hereditör trombofilik durumlar: Protein C veya protein S eksikliği, antifosfolipid sendrom, Factor V Leiden eksikliği, protrombin gen mutasyonu, antitrombin eksikliği, homosisteinemi, MTHFR genotip
e. Gebelik
f. Oral kontraseptif kullanımı
B. Portal veya mezenterik venlerde hasar yapan lokal faktörler
a. Akut intrabdominal süreç; pankreatit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, divertikülit, kolesistit ve apandisit
b. Intrabdominal cerrahi; kolesistektomi, kolektomi, karaciğer nakli, splenektomi, portosistemik şant ve TIPS işlemi
c. Abdominal travma
C. Durgun kan akışı
a. Karaciğer sirozu
b. Konjestif kalp yetmezliği

MTHFR: Metiltetrahidrofolat; TIPS: Transjuguler portosistemik şant.

Bu nedenle; akut intraabdominal süreç gibi belirgin etiyoloji olmadığında sirozu olmayan hastalarda portal ve/veya mezenterik ven trombozu için trombofili araştırması yapılmalıdır. Sirozlu hastalarda, portal ve/veya mezenterik ven trombozu varlığında; (a) daha önce tromboz öyküsü, (b) hepatik damarlarda tromboz öyküsü ve (c) ailesel tromboz öyküsü olduğunda, trombofili çalışması yapılmalıdır. Siroz yokluğunda, portal ve/veya mezenterik ven trombozu için, en sık görülen trombofilik etiyoloji olan altta yatan miyeloproliferatif neoplazmların değerlendirilmesi için, JAK2 mutasyon testi yapılmalıdır.

Klinik Özellikler

Non-sirotik hastalarda, akut tromboz, portal venin değişken dallarını tutabilir ve sıklıkla, üst karın bölgesinde bulunan akut karın ağrısı ile kendini gösterir. Ateş, aynı zamanda yaygın bir semptomdur ve septik şok, bakteriyemi ve hassas hepatomegali ile ilişkili olabilen divertikülit veya piyeliflebit (portal ven septik trombozu) gibi akut bir intraabdominal süreç için şüphe uyandırır. PVT'nin diğer semptomları arasında; mide bulantısı, splenomegali ve batında asit nedeni ile abdominal distansiyon bulunur (73,74). Sirozlu hastalarda; PVT, portal damara malign infiltrasyonlu HCC'nin gelişmesinden de kaynaklanabilir. Bu nedenle, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya batın magnetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması, yumuşak ve tümör trombüsü farklılıklarını belirliyerek, PVT ayırıcı tanısına yardımcı olur (75).

PVT, özellikle sirozlu hastalarda, tam rekanalizasyon ile düzelebilir veya periportal kollateraller (portal kavernom), PHT ve özofagogastrik varisler dahil portosistemik kollateraller gelişerek, kronik bir trombusa dönüşebilir (73). Sirozlu hastalarda PVT, kötüleşen PHT ve/veya hepatik dekompanasyon ile ilişkili olabilir. PVT'nin önlenmesi için, sirotik hastalarda, anti-koagülasyonun kullanılıp kullanılmayacağı tartışmalıdır. Child B veya Child C karaciğer sirozlu hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 2 yıl boyunca LMWH kullanımı, PVT oluşma riskini azaltmıştır. Profilaktik antikoagülasyonun bu yararı, hepatik dekompanasyon ve mortalite riskinin azalmasına da neden olmuştur (76).

Hem sirozu olan hem de olmayan hastalarda, karın ağrısı; akut MVT'nin en sık görülen bulgusudur. Diğer yaygın ilişkili semptomlar arasında; bulantı, kusma, ateş, anoreksi ve sarılık bulunur (72,73,77,78). Ateş, karın hassasiyeti, asit, bağırsak seslerinin azalması/yokluğu ve lökositoz veya artan laktat seviyeleri gibi laboratuvar anormallikleri, bağırsak enfarktüsü veya gangren gelişimi nedeni ile bağırsak dolaşımının bozukluğu şüpheleri arttırmalıdır (64,78). Kronik MVT'li hastalar; PHT, özofagus ve/veya mide varisleri ve varis kanaması komplikasyonları ile de baş vurabilirler.

Teşhis

PVT tanısını doğrulamak için, karaciğer ve vasküler yapının görüntülenmesi gerekir. Doppler ultrasonografi (USG), damar lümeni içinde hiperekoik materyal, portal vende dilatasyon ve portal venöz akımda azalma gösterebilir (73,79,80).

PVT tanısı için ilk noninvaziv yöntem olarak, Doppler USG önerilmektedir. USG sonuçları, bir çalışmada anjiyogram ve başka bir hastada BT taraması ve cerrahi patoloji ile karşılaştırıldığında; %73-%93 duyarlılık, %99 özgüllük, %86-%97 pozitif prediktif değer ve %98 negatif prediktif değer sağlamıştır (66,73). PVT tanısı koymak için, BT taramalarının doğruluğuna karşılık gelen rakamlar sırasıyla; %90, %99, %99 ve %95'tir (73). USG'nin, BT'ye göre avantajları arasında; daha düşük maliyet, daha geniş kullanılabilirlik, radyasyona maruz kalmama ve hastalar ile doktorlar için geniş ölçüde kabul edilebilir olma özelliği sayılabilir (73,79).

BT, mezenterik damarlara PVT uzantısı tanısı koymada daha yararlıdır. Kontrastlı BT ile akut portal ven trombozu tanısı rahatlıkla konabilir. HCC'ye bağlı bir tümör trombüs, trombüsün arteriyelizasyonu ile karakterizedir. Portal vende sıklıkla kavernöz dönüşüm olarak adlandırılan kronik PVT'da, portal ven net görülemez ve bunun yerine kollateraller saptanır. Portal kavernom varlığı ve portosistemik kollateraller, splenomegali ve özofagus varisleri dahil PHT özellikleri, kronik PVT tanısını düşündürmelidir. Portal kavernom, genellikle, ana portal venin gösterilememesi ve portal ven alanında serpiginoz yapılar olarak ortaya çıkar (81-83). Batın kontrastlı BT taraması, akut veya kronik MVT tanısında yaklaşık %90 oranında doğru tanı koydurucudur; tanı oranı, multidedektörlü BT tarama tekniği ve ince tarama dilimleri ile artar (84-86). Bağırsak duvarında ve mezenterde, belirsiz bağırsak duvarı kenar boşluklarında kalınlaşma ve asit varlığı, bağırsak enfarktüsü veya gangren için şüphe uyandırmalıdır (86). MRG; mezenterik venöz sistemi daha az radyasyon ve daha iyi güvenlik profili ile, ince bağırsak iskemisinde mezenterik damarlarda

oksijen desatürasyonu ölçümü ile değerlendirmek için, BT taramalarına iyi bir alternatiftir (87). Magnetik rezonans anjiyografi (MRA), BT anjiyografi (BTA) gibi yapılabilir; ancak bu yöntem, daha uzun görüntüleme süresine ihtiyaç olması, daha yüksek maliyet, karmaşık akış alanlarında sinyal kaybı, stenozun veya mezenterik damarların trombozunun yanlış/fazla hesaplanması ve implante metalik cihaz veya cerrahi klipsli hastalarda, teknik zorluklar nedeniyle sınırlıdır (88). Bu sınırlamaların birçoğu, 3-D Gadolinyum ile güçlendirilmiş MRA ile aşılabılır (89).

Tedavi

PVT ve MVT'nin tedavisi, sirozun varlığına veya yokluğuna göre şimdi sayacağımız nedenlere göre ele ayrı olarak ele alınmalıdır; (a) siroz, yüksek PVT prevalansı olan tromboz için bağımsız bir risk faktörüdür; (b) siroz hem pıhtılaşmayı hem de antikoagülan faktörleri etkiler (c) siroz varlığında antikoagülasyona diferansiyel yaklaşım. PVT ve MVT yönetimi, antikoagülasyon kullanımı ve varis kanamasının önlenmesi esasına göre değişir. Hemodinamik olarak önemli kanamanın bulunmaması durumunda, unfraksiyone heparin veya deri altı LMWH infüzyonları ile antikoagülasyon sağlanır. Her iki yaklaşımın da, artıları ve eksileri heparin tedavisine başlamadan önce düşünülmelidir (Tablo 2). Aktif kanaması olan hastalarda antikoagülasyon başlangıcı geciktirilir. Antikoagülasyon; oral antikoagülanlar veya LMWH ile sürdürülür (64). Bir kez daha, spesifik rejimi seçmeden önce, yaklaşımlardan birinin artıları ve eksileri dikkate alınmalıdır (Tablo 3). Oral, doğrudan etkili, hedefe spesifik inhibitörler ümit vaat eden ajanlardır, ancak bu ajanlarla şimdilik sınırlı deneyim vardır.

Tablo 2. Antikoagülasyon başlatmak için fraksiyone olmayan heparin infüzyonu ve LMWH'nin avantajları ve dezavantajları

	Fraksiyone Olmamış Heparin	LMWH
Uygulama	Intravenöz	Subkutan
Sıklık	İnfüzyon	Günde 2 kez
Yarılma ömrü	Dakikalardan 1-2 saate	6-12 saat
Monitörizasyon	aPTT veya Xa ile	Gerekmez
Renal fonksiyon	Doz değişikliği gerekmez	Böbrek yetmezliği ve diyaliz hastasında kontrendike
Etkinlik	++	+++
Heparine bağlı trombositopeni	+++	++

LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Tablo 3. Antikoagölasyonu korumak için LMWH, VKA veya DOAC'ların avantajları ve dezavantajları

	LMWH	Vitamin K Antagonisti	Direkt Etkili Oral Antikoagöl
Uygulama	Subkutan	Oral	Oral
Sıklık	Günde 2 kez	Günde tek doz	Günde tek doz
Etkinlik	Malignitede daha etkin	++	++
Emilim	Etkilenmez	PHT'da barsakta ödem varsa etkilenir	PHT'da barsakta ödem varsa etkilenir
Monitörizasyon	Gerekmez	PTZ/INR ile	Muhtemelen gerekmez
Renal fonksiyon	Böbrek yetmezliğinde kontrendike	Doz değişikliği gerekmez	Doz değişikliği gerekmez
Antidot	Var	Var	Var (Bazı merkezlerde)

LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, VKA: Vitamin K antagonisti, DOAC: Direkt etkili oral antikoagöl, PHT: Portal hipertansiyon, PTZ: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

Non-Sirotiklerde Portal Ven Trombozu

Antikoagölasyon; pıhtı yayılımını azaltmayı ve portal/mezenterik damarların açıklığını geri kazanmayı amaçlamaktadır. Siroz yokluğunda, semptomatik akut PVT olan 102 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, 95 hastaya antikoagölasyon uygulanmış. Yaklaşık 8 aylık bir ortalama takip süresi boyunca, antikoagölasyon tedavisi, antikoagölasyona başlamadan önceki verilere göre, portal ven açıklığını %13'ten %33'e ve süperior mezenterik ven açıklığını %42'den %73'e yükseltmiştir (63).

Akut semptomatik portal veya mezenterik ven trombozu olan sirotik olmayan tüm hastalarda, kontrendikasyon olmadığında antikoagölasyon önerilir.

Antikoagölasyon, semptomatik akut MVT'li hastalar için, bağırsak iskemisinin önlenmesi, hastaneye yatış süresinin azaltılması ve sağkalımın iyileştirilmesi için ilk basamak tedavidir (79,84,90,91). Akut intraabdominal süreç veya travma gibi geri dönüşümlü etiolojisi olan hastalarda, antikoagölasyon, 3-6 aylık bir süre boyunca uygulanır. Kalıtsal veya edinsel trombofili hastaları için, kesin antikoagölasyon gereklidir (74).

Antikoagölasyona rağmen progresif trombozu olan ve bağırsak iskemisi riski taşıyan, mezenterik ven trombozu olan hastalar, trombolitik tedavi için düşünülebilir. Antikoagölasyon ile düzelmeyen akut mezenterik ven trombozu olan 20 hastayı içeren gözlemsel bir vaka serisinde, streptokinaz infüzyonu (en yaygın olarak transhepatik bir yolla) kullanılarak uygulanan trombolitik tedavide, 19 olguda trombozun çözülmesi ve mezenterik venlerin rekanalizasyonu sağlanmıştır. 6 olguda kanama gelişmiş, ancak hiçbir vakada büyük

bir müdahale gerekmemiştir (92). Şüpheli veya kanıtlanmış bağırsak enfarktüsü veya gangreni olan hastalar, cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilir. Bağırsak canlılığı, ameliyat sırasında, bağırsak rezeksiyonu ve kısa bağırsak sendromunun önlenmesini optimize etmek için temel olarak belirlenir (64).

Retrospektif çalışmalar, antikoagölasyon alan ve beta-bloker kullanan kronik PVT hastalarında, varis kanaması riskinin, daha düşük olduğunu göstermiştir (83,93). Yüksek riskli varisli hastalarda ve antikoagölasyon gerektiren portal ve/veya mezenterik ven trombozu olan hastalarda, varis kanamasının önlenmesi için, non-selektif beta-blokerler önerilmektedir. Beta-blokerlere kontrendikasyon veya intolerans varsa, endoskopik varis ligasyonu (EVL) yapılabilir. Bununla birlikte, antikoagölasyonun, işlem esnasında kesilmesi gerekebilir. Veriler, antikoagölasyon gerektiren varislerle, kronik PVT'li hastalarda varis kanamasının önlenmesi için bant ligasyonu ile beta-blokerlerin karşılaştırılması konusunda yetersizdir. Beta blokerler, siroz ve özofagus ve/veya gastrik varisleri olan hastalarda ilk seçenektir, ancak beta-blokerlere herhangi bir kontrendikasyon varsa veya bu ilaçları tolere etmiyorsa, bant ligasyonu (EVL) ilk seçenek olarak kabul edilir (74).

Kronik PVT'li hastalarda; (a) kalıtsal veya edinsel trombofili kanıtı varsa, (b) trombüsün mezenterik damarlara ilerlemesi veya (c) barsak iskemisine ait mevcut veya önceki kanıtlar (koşullu öneri, çok düşük seviye) için antikoagölasyon tedavisi önerilmektedir. Kanıtlanabilir trombofili saptanmayan portal veya mezenterik ven trombozu olan hastalarda, trombozun etiolojisi geri döndürülebilir ise, en az 6 ay antikoagölasyon önerilmektedir. Portal veya mezenterik ven trombozu ve trombofili olan hastalarda ise, antikoagölasyon tedavisi belirsizdir.

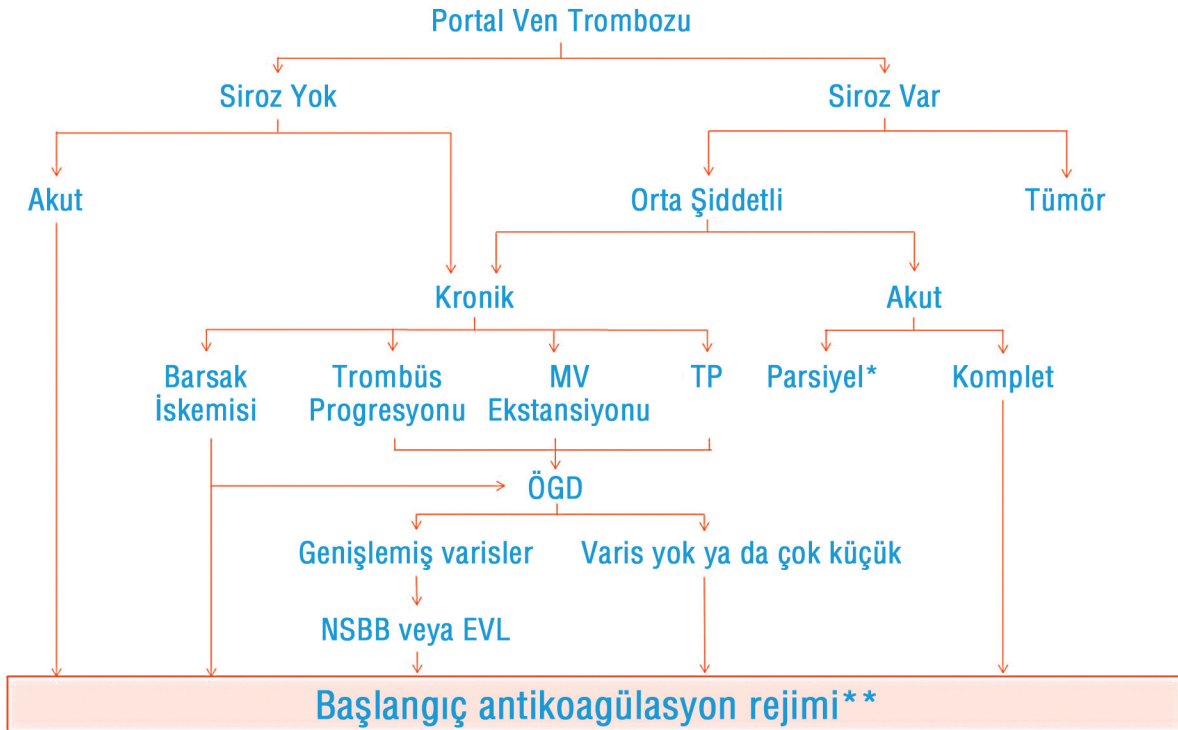
Portal ve/veya MVT tedavisi için antikoagülasyonun başlatılmasına karar verildiğinde fraksiyone olmayan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanılmasını öneriyoruz. Bununla birlikte, herhangi bir rejime başlamadan önce her iki yaklaşımın da artıları ve eksileri dikkate alınmalıdır. Antikoagülasyonun sürdürülmesi için, LMWH veya warfarinin kullanılması önerilmektedir. Şu anda sadece Xa veya trombin inhibitörlerini içeren DEAK ile sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu ajanların emilimi bağırsak ödemi varlığında sınırlı olabileceğinden, tedavinin bir miktar izlenmesi önerilir. Dabigatran için normal bir trombin zamanı ve aPTT ve apiksaban ve rivaroksaban için normal bir protrombin zamanı veya anti-Xa aktivitesi önemli ilaç etkisini dışlar. Geri dönüş ajanlarının mevcudiyeti dahil, tüm yaklaşımların artıları ve eksileri, belirli bir rejime karar vermeden önce dikkate alınmalıdır.

Sirozda Portal Ven Trombozu

Genelde hekimler arasında, sirozlu hastalar için, antikoagülasyon kullanılmasında ve düşünülmesinde, genel bir isteksizlik

vardır. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, sirotik hastalarda, tedavisiz gruba kıyasla antikoagülasyon, daha yüksek portal ven açıklığı oranları ve daha düşük varis kanaması veya hepatik disfonksiyonun kötüleşmesi riski ile sonuçlanmıştır (94). PTH sekelli hastalara, teknik olarak uygunsa, transjugular intrahepatik portosistemik şant (TIPS) da uygulanabilir (95). Bir çalışmada, karaciğer sirozlu PVT'li özellikle inkomplet PVT'si olan veya varisleri olmayan ardışık 70 hastaya TIPS yerleşimi uygulanmış, hastaların %57'sinde portal venin rekanalizasyonu sağlanmıştır (95). Tam PVT'si olan hastalar için; transhepatik veya transsplenik yaklaşım da denenebilir (96,97). Akut PVT'li, karaciğer transplantasyonu-na aday olmayan, asemptomatik sirozlu hastaların sağkalım yararına ilişkin, çelişkili veriler göz önüne alındığında, antikoagülasyon ile tedavi edip edilmeyeceği belirsizliğini korumaktadır (65,69,94,98,99).

HCC'den dolayı tümör trombüsü bulunan hastalar, antikoagülasyondan fayda görmemektedirler (Şekil 3) ve bu hastalarda tedavi HCC kılavuzlarına göre planlanmalıdır (100).



TP: Trombofili, ÖGD: Özofagogastroduodenoskopi, EVL: Endoskopik varis ligasyonu, NSBB: Non-selektif beta blokör.

*Karaciğer nakli listesinde yer alan adaylar arasında akut parsiyel tromboz dışında antikoagülasyon uygulanmaz.

**Antikoagülasyon süresi: Trombofili veya karaciğer nakli için listelenmiş hastalarda 3-6 ay.

Şekil 3. Portal ven trombozuna yaklaşım.

[Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. Am J Gastroenterol. 2020 Jan;115(1):18-40.]

Karaciğer transplantasyonu sırasında portal venin komplet trombozunun, nakil sonrası sağkalımı kötüleştirebileceğine dair kanıtlar vardır (101,102). Transplantasyon için listelenen hastalarda antikoagülasyon ile ilgili bir çalışmada veriler %42 ve diğer çalışmada %75 oranında PV'nin tamamen rekanalizasyonunun sağlandığını göstermektedir (103,104). Her iki çalışmada da, hastaların çoğunda kısmi PV trombozu olduğu, ikincisinde 19 hastanın sadece 1'inde ve ikinci çalışmada 28'inde 5'inde tam PV trombozu olduğu kabul edilmelidir (103,104). Nakil için listelenen sirozlu hastalarda, antikoagülasyon ideal olarak, nakil zamanına kadar sürdürülmelidir.

Portal Hipertansif veya Portal Kavernoma Kolanjiyopati

Portal hipertansif veya portal kavernom kolanjiyopati; kronik PVT'li hastalarda koledok kanalı etrafındaki portosistemik kollateraller ve safra kanalı tıkanıklığı ile ilişkili olabilir. Bu durum, portal hipertansif kolanjiyopati veya portal kavernom kolanjiyopati olarak adlandırılan sekonder bir kolanjiyopati formuyla sonuçlanır (105). Bu komplikasyon, kronik PVT'li hastaların yaklaşık %0.5-1'inde bildirilmiştir. Hastalarda kaşıntı da dahil olmak üzere, kolestaz semptomları görülebilir. Bu hastalar, ayrıca, bakteriyel kolanjit ve intraduktal safra taşları geliştirme riskine de sahiptirler (105).

Tanı için; kolestatik karaciğer biyokimya profili, portal kavernom, görüntüleme sırasında ekstrahepatik biliyer anormallikler ve kolanjiyografik anormallikleri açıklamak için başka bir etiyoloji olmaması gerekir (105). Tanıyı koymak için magnetik rezonans kolanjiyogram (MRCP) kullanılır. İntraduktal taşların çıkarılması ve/veya biliyer stentlerinin yerleştirilmesi için, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) gereklidir. Endoskopik müdahaleye dirençli hastalarda, cerrahi şant ile portal dekompresyon düşünülebilir (106). Nadiren, biliyer dekompresyon Roux-en-Y hepatikojejunostomi ile cerrahi bir yaklaşım gerektirebilir (106).

Kolanjitli semptomatik hastalarda, portal hipertansif kolanjiyopatinin endoskopik tedavisi gereklidir. Koledokolitiazis veya safra darlığı olan hastalar da endoskopik tedaviden yararlanabilir. Cerrahi müdahale, endoskopik (ERCP) müdahalelerin etkisiz olduğu nadir durumlarda uygulanmalıdır.

BUDD-CHIARI SENDROMU

Primer Budd-Chiari sendromu (BCS), küçük intrahepatik venüllerden, majör hepatik venlere ve suprahepatik IVC'ye

kadar her yerde, hepatik venöz çıkış yolunun trombotik tıkanması ile karakterizedir. Malign tümörlerin neden olduğu veya hepatik venlerin ekstrasik sıkışmasına bağlı olarak da, sekonder BCS gelişmektedir. Primer BCS insidansı, Batı ülkelerinde; 0.5-2/milyon kişi arasında değişirken (107-110), Asya ülkeleri en yüksek BCS prevalansına (5-7/milyon kişi) sahiptir (111,112). Batı ve Asya ülkeleri arasındaki değişiklik, farklı protrombotik risk faktörlerinden kaynaklanıyor olabilir (113).

Primer BCS'li hastaların çoğunda, altta yatan protrombotik durumlar vardır. Bu hastalarda, %79-84 arasında en az bir trombotik bozukluk bulunurken, %25-46 oranında iki veya daha fazla bozukluk bulunur (109,114). BCS için konjenital ve akkiz trombotik risk faktörleri, Tablo 4'de özetlenmektedir. Miyeloproliferatif bozukluklar, BCS vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur ve periferik miyeloid hücrelerde JAK2 (janus tirozin kinaz 2) geninde, V617F mutasyonu varlığıyla tanımlanır (115).

Tablo 4. Budd-Chiari sendromu için protrombotik risk faktörleri

A. Akkiz trombofili
a. Myeloproliferatif hastalık
b. Polistemia vera
c. Esansiyel trombositosis
d. Idiopatik myelofibrozis
e. JAK2 (Januse kinaz 2) V617F mutasyonu
f. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
g. Behçet hastalığı
h. Hiperhomosisteinemi
i. Antifosfolipid sendrom
B. Herediter trombofili
a. Factor V Leiden
b. Protrombin gen G20210A mutasyonu
c. MTHFR (Metiltetrahidrofolat) C677T mutasyonu
d. Talasemi
e. Protein C eksikliği
f. Antitrombin eksikliği
C. Sistemik faktörler
a. Sarkoidosis
b. Vaskülit
c. Behçet hastalığı
d. Bağ doku hastalığı
e. İnflamatuvar barsak hastalığı
D. Hormonal faktörler
a. Son dönemde oral kontraseptif kullanımı
b. Hamilelik

Bulgular ve Tanı

BCS'nin klinik tablosu, fulminan karaciğer yetmezliğinden, subakut ve kronik hepatik venöz çıkış tıkanıklığına kadar uzanır ve ikincisi en yaygın tablodur. Akut başlangıçlı asit, karın ağrısı ve karaciğer testi anormallikleri, genellikle BCS'nin ilk belirtileridir. Bunu gastroözofageal varis kanaması ve hepatik ensefalopati dahil, PHT'un diğer komplikasyonları takip eder (114). Hastaların yaklaşık %20'si, asemptomatiktir ve tanı tesadüfen konur (116). Laboratuvar araştırması, sıklıkla anormal karaciğer biyokimyasını ortaya koysa da, BCS tanısı görüntüleme ile olur. Hepatik venlerin ve/veya IVC'nin oklüzyonu, kaudat lob hipertrofisi, hepatik parankimde düzensiz artış ve intrahepatik veya ekstrahepatik venöz kollateraller, BCS'nin radyografik özellikleridir (117,118). Doppler USG, BT ve MRG çalışması, benzer tanı oranlarını göstermiştir (117). Ek olarak, Doppler USG; noninvaziv, düşük maliyetlidir, patoloji ve venogram bulguları ile korelasyon göstermektedir (119-121). Sadece tanı amaçlı hepatik venogram ve karaciğer biyopsisine, nadiren, ihtiyaç duyulmaktadır. Görüntüleme çalışmalarında, fokal nodüler hiperplazi, adenomlar ve HCC'ler de görülebilir.

Hepatik venler, akut veya kronik karaciğer hastalığı olan tüm hastalarda, özellikle yeni başlayan asitlerin ve/veya karın ağrısının ortaya çıkmasında, belirgin bir neden olmaksızın araştırılmalıdır. BCS tanısı koymak için; hepatik venogram ve/veya karaciğer biyopsisi nadiren gereklidir. BCS değerlendirmesi için ilk tanı testi olarak Doppler USG önerilmektedir. Trombüs uzamasını değerlendirmek, tümör trombüsü dışlamak, antikoagülasyon tedavisine yanıtı belirlemek, belirsiz hepatik nodülleri değerlendirmek ve negatif veya sonuçsuz Doppler sonuçlarına rağmen, BCS'nin yüksek klinik şüphesi olduğunda, kontrastlı BT veya MRG taramaları yapılmalıdır.

Tedavi

BCS'nin tedavisinde; 1) antikoagülasyon ile tıbbi tedavi, 2) anjiyoplasti ve TIPS dahil vasküler girişimsel radyolojik işlemler 3) dekompresif portosistemik şant cerrahisi ve 4) karaciğer nakli uygulanmaktadır.

Tıbbi tedavi

Altta yatan protrombotik bozukluklarda, hedefe yönelik tedaviler endikedir; bununla birlikte, bu seçenekler şu anda, sadece miyeloproliferatif bozukluklarda ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri için mevcuttur. Paroksizmal nokturnal

hemoglobinüride, eculizumab kullanılırken, hidroksiüre, pegile-interferon, busulfan ve ruxolitinib gibi sitoredüktif tedaviler, miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılabilir (122-124). Hastaların bu ajanlardan faydalanıp faydalanamayacağını belirlemek için, bir hematoloji konsültasyonu özellikle tavsiye edilmektedir.

Sistemik antikoagülasyon tedavisi, BCS'nin ilk basamak tedavisidir. Warfarin uzun süreli antikoagülasyon için kullanılırken, fraksiyone olmayan heparin ve LMWH sıklıkla, akut durumlarda kullanılır. Splanknik ven trombozu ve sirozu olan hastalara ilişkin veriler, ümit verici olsa da, direkt etkili oral antikoagülanlar, henüz BCS'de araştırılmamıştır (125). Antikoagülasyonda, BCS hastalarında majör kanama sık olup, 100 hastada, yılda ortalama 22.8 kez kadardır (126). Kanamanın çoğundan uygulanan invaziv işlemler ve portal hipertansiyon sorumludur.

Gastroözofageal varislerin varlığı antikoagülasyon için bir kontrendikasyon değildir. Bununla birlikte, gastroözofageal varis kanaması için primer ve sekonder profilaksi belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Girişimsel vasküler tedaviler

Endovasküler tedavinin amacı, yeterli hepatik venöz çıkışı sağlayarak, hepatik sinüzoidleri açmaktır. Tromboliz, balon anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması, tıkanmış damarların rekanalizasyonunu sağlamayı amaçlarken, TIPS hepatik sinüzoidlerin dekomprese edilmesi için intrahepatik bir şant oluşturulmasını sağlar.

Rekombinant doku tipi veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü gibi sistemik veya arteriyel olarak iletilen trombolitik ajanlar, BCS'de etkisizdir. Bu ajanların, hepatik ven ve/veya IVC'ye lokal infüzyonu, balon anjiyoplasti ile kombine edilmesi, vasküler açıklığın yeniden oluşturulmasında potansiyel olarak etkili olabilir (127). Trombolizin düşük başarı oranı, başvuru sırasında BCS vakalarının çoğunun kronikliği ile açıklanabilir (128). Hepatik ven stentlerinin veya TIPS'in akut oklüzyonu olduğunda, trombolitik ajanlar kullanılabilir (127). Stentli veya stentsiz hepatik ven anjiyoplasti, kısa segment hepatik ven stenozu olan BCS hastalarının küçük bir alt grubunda, yararlı bulunmuştur (129). Bununla birlikte, antikoagülasyon ile kombinasyon halinde bile, anjiyoplasti ile uzun süreli başarı, hastaların yaklaşık üçte biri ile sınırlıdır (130,131).

TIPS, mükemmel uzun dönem sonuçları olan cerrahi şantlardan daha az invaziv bir portal dekompresyon yöntemidir, böylece BCS'de cerrahi şant ve katarcığeırsnplantasyonu (KT) ihtiyacını azaltır (130,132-136). Politetrafloroetilen (PTFE) kaplı stentlerin rutin kullanımı, TIPS disfonksiyonu insidansını ve ek girişimsel prosedürlere olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır. Tam hepatik ven tıkanıklığı nedeniyle TIPS'in teknik olarak mümkün olamayabileceğı küçük hasta alt grubunda, USG eşliğinde, portal ven ve IVC'yi bağlayan direkt intrahepatik portosistemik şant (DIPS) bir alternatif tedavi olabilir (137,138).

Endovasküler girişimsel yollarla tedavi edilen BCS'li 2255 hasta üzerinde yapılan 29 retrospektif gözlemsel çalışmanın incelenmesi ve metaanalizi, rekanalizasyon prosedürlerinin (tromboliz, balon anjiyoplasti ve/veya stentleme) oldukça başarılı olduğunu göstermiştir (139). Stentli veya stentsiz hepatik venin balon anjiyoplastisi, kısa segment hepatik ven stenozu olan hastalar için uygulanmalıdır. Tam hepatik ven tıkanıklığı nedeniyle TIPS gerçekleştirilemediğinde, USG eşliğinde DIPS denenebilir.

Cerrahi tedavi

Tıbbi olarak refrakter BCS için, yan yana portokaval cerrahi şantlar ile uzun süreli sağkalımın %95 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (140). Bununla birlikte, portosistemik şant ameliyatları, özellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda önemli perioperatif mortalite (%10-%20) ile ilişkilendirilmiştir (141,142). Bu nedenle, cerrahi şant, son yirmi yılda uygulanmamakta, büyük ölçüde TIPS gibi daha az invaziv yaklaşımlar uygulanmaktadır (114).

Karaciğer nakli

BCS'li hastaların yaklaşık %10-15'i, tıbbi ve/veya endovasküler girişimlerin başarısızlığı nedeniyle, hastalıklarının seyri sırasında KT'ye ihtiyaç duyabilir (114). Nakil sonrası 5 yıllık hasta sağkalımı, %70- 92 arasında değişmektedir (130,143-147). Nakil sonrası tekrarlayan tromboz, hastaların %20 kadarında bildirilmiştir ve nakil sonrası kalıcı protrombotik risk nedeniyle, tüm hastalarda uzun süreli antikoagülasyon düşünülmelidir (146). Bununla birlikte, birçok kalıtsal hiperkoagülabite tablosu, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S ve C eksiklikleri ve antitrombin eksikliği gibi durumlar, karaciğer nakli ile düzeltilebilir.

Fulminan karaciğer yetmezliği ile seyreden BCS tablosu dışında, genelde BCS tedavisinde, kademeli bir yaklaşım yaygın olarak benimsenmiştir (131). Ortalama 5 yıllık takibi olan 157 hasta üzerinde yapılan geniş, prospektif, çok merkezli bir Avrupa çalışmasında, bu yaklaşımla genel olarak %77'lik bir sağkalım gösterilmiştir (130). Bu çalışmada, hastaların %88.5'i uzun süreli antikoagülasyon almıştır ve %44'üne herhangi bir invaziv girişim uygulanmamıştır (130,132).

Yıllar içinde BCS'deki sonuçları tahmin etmeye yardımcı olmak için çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiştir (132,142,148,149). Rotterdam skoru, BCS'de en çok çalışılan prognostik araçlardan biridir ve BCS'de müdahalesiz hayatta kalmayı tahmin etmek için uygulanmıştır (130). Bununla birlikte, transplantasyonsuz sağkalımı doğru şekilde belirleme yeteneğı, yetersiz kalmaktadır (150). Ayrıca, tedaviye rehberlik etmek için, prognostik skorların kullanımının sağkalımı artırıp artırmadığını belirlemek için, prospektif validasyona ihtiyaç vardır ve bu nedenle skorlar, bireysel hastalarda tedaviyi dikte etmek için kullanılmamalıdır (150).

BCS için KT olan hastalarda, özellikle myeloproliferatif tümörler gibi kalıcı protrombotik riskleri varsa, uzun süreli antikoagülasyon düşünülmelidir. Prognostik skorlama sistemleri, tedavi seçimini yönlendirmede yardımcı değildir.

Öneriler

BCS'li hastalar için önerilen, en hafif invaziv tedaviden başlayarak, aşamalı olarak daha ağır invaziv tedavilere geçilerek, tedavinin yönetilmesidir. Sistemik antikoagülasyon tercih edilen ilk tedavidir. Eğer tıbbi tedavi yöntemleri başarısız olur ve karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi, asit veya hepatik ensefalopati saptanırsa anjiyoplasti veya TIPS gibi endovasküler tedaviler önerilir.

HCC riski

Benign rejeneratif hepatik nodüller, BCS'de sıklıkla görülür ve sadece görüntüleme yöntemleri ile HCC'den ayırt etmek zor olabilir (151). BCS'deki benign lezyonların yaklaşık üçte biri, portal ve/veya gecikmiş fazlarda washout gösterir ve bu bulgunun HCC tanısı için spesifikliğini önemli ölçüde azaltır (152). 5 yıllık takibi olan küçük bir çalışmada, BCS'de zamanla iyi huylu nodüllerin sayısında ve büyüklüğünde bir artış olduğunu gösterilmiştir (153). Bu nodüllerin yaklaşık %25'i, klasik adenomlara kıyasla, farklı immünohistokimyasal

fenotipe sahip olmasına rağmen, hepatik adenomlara benze-yebilir (154). Bu, farklı tümör davranışı ve potansiyel olarak daha yüksek bir malign transformasyon riski taşıyabilir. Farklı coğrafi bölgelerden 16 çalışmayı içeren sistematik analizde, eşlik eden viral hepatitli hastalar hariç, BCS'li hastalarda %15.4'lük bir HCC prevalansı gösterilmiştir (155). Moucari ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; ortalama takip süresi 5 yıl olan BCS'li 97 hastada, %4'lük kümülatif HCC insidansı gösterilmiştir (156). Bu çalışma, ayrıca alfa-fetoprotein (AFP) seviyesinin, benign nodüllerin HCC'den ayırımında önemli olduğunu göstermiştir (%100 pozitif prediktif değer, %91 ne-gatif prediktif değer, Cut-off 15 ng/ml).

BCS'de hepatik nodüllerin değerlendirilmesi için, trifazik kontrastlı BT veya MRG taramaları gereklidir. Kronik BCS'li hastalarda, her 6 ayda bir, abdominal USG ve serum alfa-fe-toprotein düzeyleri ölçülerek, HCC için kontrol yapılmalıdır.

HEREDİTER HEMORAJİK TELANJIEKTAZİ

Hereditör hemorajik telanjiektazi (HHT) veya Osler-We-ber-Rendu hastalığı, genel popülasyonda 1/5000-8000 kişi-de görülen, otozomal dominant kalıtmı genetik bir hastalıktır (157). HHT patogenezinde, hastaların en az %80'inde, trans-forme edici büyüme faktörüne dahil olan transmembran proteinleri kodlayan iki genden birinde, endoglin ve aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 (ALK-1 veya ACVRL1)'deki he-terozigot mutasyonu görülmektedir. Çoğunlukla vasküler endotelde eksprese edilen beta reseptör ailesi, başka bir gen olan SMAD4 mutasyonları, kombine HHT sendromu ve jüve-nil polipozise yol açar (158).

Karaciğer, HHT'ye dahil olan visseral organlar arasında yer alır ve semptomatik karaciğer tutulumu, aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 mutasyonları ile ilişkili olan HHT-2'de daha yaygındır. Son 3 büyük kohorttan elde edilen sonuçlara dayanarak, kesin HHT tanılı hastaların %55'inde, görüntüle-me ile ilgili karaciğer vasküler malformasyonları da (KVM) mevcuttur (159-161).

Karaciğerde, KVM'lerle ortaya çıkabilecek, 3 tip şant vardır ve her biri farklı bir klinik tabloya neden olabilir (158).

1. Hepatik arterden hepatik ven şantı (en yaygın), yüksek debili kalp yetmezliği ve/veya sekonder sklerozan kolanjit ve/veya biloma oluşumu ile iskemik kolanjiyopati ile so-nuçlanır;

2. Hepatik arterden portal vene şantlama, PHT ile sonuçla-nır;
3. Portal venden hepatik ven şant, portosistemik ensefa-lopatiye (PSE) ve ayrıca yüksek debili kalp yetmezliğine neden olabilir.

KVM ile ilişkili en yaygın 3 klinik tablo aşağıdaki gibi sırala-nabilir;

1. Yüksek debili kalp yetmezliği, komplikasyonların en sık görülenidir (%63) ve hiperdinamik dolaşım tablosuna yol açan arteriyovenöz ve/veya daha az sıklıkla portovenöz şantlara sekonderdir (162). Efor, ortopne, periferik ödem ve asitlerde dispne ile kendini gösterir ve atriyal fibrilas-yon, pulmoner hipertansiyon ve triküspit yetersizliği ile belirlenir.
2. Enfekte olabilen biloma ve sekonder sklerozan kolanjite yol açabilen arterioportal şant nedeniyle gelişen biliyer iskemi (vakaların %19'unda), biliyer nekroza neden ola-bilir. Biliyer iskemi, sağ üst kadranda, bazen ateş, sarılık ve/veya kolestatik karaciğer panelli kaşıntı ile ağrı olarak kendini gösterir.
3. Arterioportal şant nedeniyle gelişen PHT (vakaların %17'sinde) vakaları, karaciğerin nodüler konfigürasyonu ve nodüler rejeneratif hiperplaziden (NRH) kaynaklanan görünüm nedeni ile, geçmişte karaciğer sirozu olarak yanlış yorumlanmıştı. NRH; asit, varis kanaması ve sple-nomegali ile karakterizedir. NRH, serum alkalin fosfata-zında artışa neden olabilir, ancak genel olarak, karaciğer sentez fonksiyon testleri normaldir.

Daha az yaygın olan diğer klinik tablolar ise şunlardır;

1. İntrahepatik portohepatik vasküler malformasyonlardan veya PHT'a sekonder gelişen sirozda oluşan ekstrahepa-tik portosistemik kollaterallerden kaynaklanabilen, hepa-tik ensefalopati,
2. Yemeklerden sonra karın ağrısına neden olan mezenterik iskemi.

Kesin HHT ve KVM'li hastaların az bir kısmında (%8-14), HHT tanısı esnasında, kişiler semptomatiktir (160,161). HHT ve KVM'li hastaların öyküsünde, asemptomatik hastaların yılda ~%3.5'inde aşikar semptomlar gelişmiştir (159-161). PHT dışında diğer belirtiler; ağırlıklı olarak kadınlarda görü-

lür. Gebelik, HHT ve KVM'li kadınlarda; "hepatik parçalanma (disintegrasyon) sendromuna" yol açabilecek ciddi kalp yetmezliğini ve/veya biliyer iskemiye tetikleyebilir (163-165). Dikkat çekici bir şekilde, HHT ve KVM'li hamile kadınlar, hemodinamik stres nedeniyle yakın takip gerektirirler.

HHT'li hastalarda KVM'ler için, rutin tarama yapılması önerilmemektedir. Asemptomatik bir hastada tanı konmasının, klinik yararları olduğunu veya ölümü önlediğini gösteren kanıt yoktur. Bununla birlikte, karaciğer hasarı, hiperdinamik dolaşım veya karaciğer testi anormallikleri olanlar, KVM'ler için ayrıca değerlendirilmelidir.

Teşhis

KVM'lerin varlığından, hepatik bölge üzerinde, duyulabilir bir sufl ve/veya palpe edilen trill saptanabilir. Ayrıca, anormal karaciğer testleri (tipik olarak yüksek alkalen fosfataz, bazen yüksek bilirübin ve/veya aminotransferazlar) klinik olarak bulunabilir.

KVM tanısı koymanın kesin yolu, görüntüleme çalışmalarıdır. Vasküler bulgular, intrahepatik hipervaskülarizasyon (veya telanjiektazlar) ve genişlemiş bir hepatik arter ($> 6-7$ mm); anjiyografi, Doppler ultrasonografi (166,167), spiral ve multidedektörlü BT (168,169) ve MRG (170) ile rahatlıkla gösterilebilir. Bu anormallikler, semptomatik hastada daha belirgindir. Vasküler malformasyonları göstermek için en çok kullanılan yöntemler; BT anjiyografi veya MR anjiyografidir ve tanısal doğrulukları arasında bir fark yoktur (171).

Şant tipi, KVM'li hastaların üçte ikisinden fazlasında, çeşitli görüntüleme aşamalarında hepatik venlerin (arteriyovenöz şant) veya portal venlerin (arteriyoportal şant) erken veya diferansiyel olarak artmasının saptanması ile belirlenebilir. PHT ile başvuran hastalarda, arteriyoportal şant anlamlı olarak daha sık bulunmasına rağmen, BT ile klinik tablo arasında korelasyon yoktur (169). Ek olarak, portovenöz şantların standart noninvaziv görüntüleme çalışmalarında, teşhis edilmesi zordur. Fokal nodüler hiperplazi (FNH) ile uyumlu fokal lezyonlar, genel popülasyona (%0.3) kıyasla, HHT olan hastalarda daha sık (%2.9) görülür; benzer şekilde ve daha önce tarif edildiği gibi nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH), sirozun hatalı teşhisine yol açan sık görülen bir bulgudur. HHT'de, KVM'li bir karaciğerin nodüllerinden kaynaklanan HCC bildirimi henüz yoktur.

KVM'li olduğundan şüphelenilen hastalarda karaciğer biyopsisi, yaygın KVM'lerin varlığı göz önüne alındığında, sadece artmış kanama riski açısından değil, aynı zamanda histolojinin tanı ve tedavide yardımı olmadığı için de, endike değildir. Biyopsi, nodüler rejenerasyon hiperplazi (NRH) ve fibrozun (eşlik eden ektazik damarlar) kombinasyonu, yanlışlıkla siroz teşhisine neden olabilir.

Kalp yetmezliği semptomları/bulguları, biliyer iskemi, hepatik ensefalopati, mezenterik iskemi veya PHT gelişen HHT hastalarında, kontrastlı BT taraması veya MRG/MRCP önerilmektedir. HHT ve uyumlu bir klinik tabloya sahip olan hastalarda KVM tanısı koymada, BT taraması veya MRG/MRCP, Doppler USG'den daha güvenlidir. KVM tanısında; anjiyografi ve/veya karaciğer biyopsisi önerilmemektedir.

Standart Tedavi

Asemptomatik KVM'ler için tedavi önerilmemektedir. Semptomatik KVM'lerin tedavisi ise yüksek oranda tam iyileşme sağlar (158).

Yüksek debili kalp yetmezliği; başlangıçta sodyum kısıtlaması, diüretikler ve beta-blokerlerle tedaviye yanıt verir. Ek olarak, tedavide, oksijen iletimini azaltarak, kardiyak outputu tehlikeye sokup, semptomları şiddetlendirebilen anemi ve atriyal fibrilasyonun düzeltilmesi gerekmektedir. Yüksek debili kalp yetmezliği gelişen gebe hastalar, tıbbi olarak tedavi edilmeli ve mümkün olduğunca süratle doğum yaptırılmalıdır. PHT tedavisi, sirozlu hastalarda, spesifik komplikasyonlara (asit, varis ve varis kanaması) odaklanır. Özellikle, TIPS'in uygulanması, gastrointestinal arteriyovenöz malformasyonlardan kaynaklanan kanamayı iyileştirmez (173).

Sekonder sklerozan kolanjit kanıtı olan hastalarda, ursodeoksikolik asit kullanılabilir, ancak etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Biliomalar, asemptomatik oldukları sürece tedavi gerektirmez; karın ağrısı varsa, başlangıçta analjezikler önerilir. Enfeksiyon kanıtı olan hastalar (kolanjit veya enfekte bilioma) acilen antibiyotik tedavisi almalıdır. Ağrı veya enfeksiyon düzelmiyorsa, bilioma drenajı düşünülmelidir. Mezenterik iskemisi olan hastalarda, ilk tedavi, daha küçük ve daha sık öğünler halinde beslenme ve analjeziklerden oluşmalıdır.

Target (Hedef) Tedavi

Standart tedaviye yanıt vermeyen hastalar için, patofizyolojik mekanizmalara yönelik tedaviler düşünülmelidir. En hafif in-

vaziv tedavi yöntemi, bevacizumab infüzyonlarından oluşur, sonra hepatik arterin embolizasyonu veya ligasyonu, daha sonra KT gelmektedir.

Bevacizumab

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörünü nötrali-ze eden ve anti-anjiyojenik bir ilaç görevi gören bir antikordur (174). Yüksek debili kalp yetmezliği olan 24 hastaya yönelik prospektif bir kohort çalışmasında, bevacizumab küründen önce ve 3 ay sonra, ekokardiyografi takibi yapılmış, 3 vakada (%12) kardiyak indeksin normalleştiği, 17 vakada durumun iyileştiği (%71) ve 4 vakada da (%17) cevabın yetersiz olduğu görülmüştür (175,176). Bu çalışmada bevacizumab, toplam 6 doz halinde, her 14 günde bir, intravenöz infüzyon ile 5 mg/kg dozunda uygulanmıştır.

İskemik kolanjiyopati 3 hastadan oluşan bir olgu serisinde ise, aynı dozda bevacizumab uygulanmış ve bunu idame infüzyonu takip etmiştir (12 ay boyunca, her 3 ayda bir). Çalışma, bevacizumab tedavisi (6 ay) sırasında sepsis gelişmiş olmasına rağmen, tüm hastalarda semptomların çözümlenmesini ve görüntüleme anormalliklerinin iyileştiğini göstermiştir (177,178). Bevacizumab ile bildirilen yan etkiler; artralji, baş ağrısı, proteinüri, arteriyel hipertansiyon ve zayıf yara iyileşmesidir (176,179).

Hepatik arter oklüzyonu

Bu tedavi ile, semptomlarda iyileşme bildirilmiş olsa da, etkisi çoğunlukla geçicidir ve tedavi, çoğunlukla %30'a kadar ölüm veya acil KT'ye ihtiyaç duyan safra ve/veya hepatik nekroz ile ilişkili, önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (158). Biliyer hastalığı olan hastalarda, hepatik arter oklüzyon tedavisi yapılmamalıdır.

Ayrıca, partikül/coil embolizasyonu tedavisi uygulanan hasta serisinde, 6/20 hastada (%30) ortalama 33 aylık takipte ölüm gelişmiş, 4 hastada ölümler, PHT/portosistemik ensefalopati nedeni ile olmuştur (180,181). Bu nedenle, PH'lu hastalarda, hepatik arter oklüzyonu tedavisi yapılmamalıdır.

Karaciğer nakli

Karaciğer transplantasyonu, HHT ve KVM'leri olan hastaların tedavisinde, diğer tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda uygulanmıştır. 10 yıllık hasta ve greft sağkalım oranları %82.5 olup, erken komplikasyonlar (4 ay içinde) hastaların %55-60'ında saptanmıştır (182-184). Eşlik eden, kardiovasküler ve diğer patolojilerin olması, KT başarı şansını azaltmaktadır.

Özet olarak, karaciğerin vasküler hastalıklarında tanı ve tedavide yeni gelişmeler olmaktadır. Gelecekte, karaciğerin vasküler hastalıklarının tedavisinde, çok daha etkili tedavi seçenekleri mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491-506.
2. Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev* 2015;29(Suppl 1):S4-8.
3. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:265-70.
4. Leebeek FW, Kluft C, Knot EA, et al. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1382-90.
5. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of procoagulant and anticoagulant factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
6. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53-61.
7. Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH, et al. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012;10:2116-22.
8. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom I T, et al. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010;52:355-61.
9. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, et al. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *LiverTranspl* 2004;10:995-1000.
10. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, et al. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 2007;7:1624-8.
11. Lisman T, vanLeeuwen Y, Adelmeijer J, et al. Inter laboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int* 2008;28:1344-51.
12. Bellest L, Eschwege V, Poupon R, et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46:528-34.

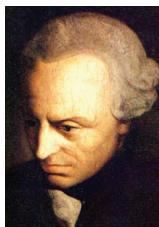
13. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46:520-7.
14. Sermon AM, Smith JM, Maclean R, et al. An International Sensitivity Index (ISI) derived from patients with abnormal liver function improves agreement between INRs determined with different reagents. *Thromb Haemost* 2010;103:757-65.
15. Magnusson M, Sten-Linder M, Bergquist A, et al. The international normalized ratio according to Owren in liver disease: Interlaboratory assessment and determination of international sensitivity index. *Thromb Res* 2013;132:346-51.
16. Shah NL, Northup PG, Caldwell SH. A clinical survey of bleeding, thrombosis, and blood product use in decompensated cirrhosis patients. *Ann Hepatol* 2012;11:686-90.
17. Youssef WI, Salazar F, Dasarthy S, et al. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: A dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391-4.
18. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006;126:133-9.
19. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: Considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012;7:139-44.
20. Zimmon DS, Kessler RE. The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. *Gut* 1974;15:99-101.
21. Giannini EG, Stravitz RT, Caldwell SH. Correction of hemostatic abnormalities and portal pressure variations in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;60:1442.
22. Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, et al. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver: Influence of the extent of portal-systemic shunting. *Hepatology* 1989;9:808-14.
23. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-5.
24. Massicotte L, Perrault MA, Denault AY, et al. Effects of phlebotomy and phenylephrine infusion on portal venous pressure and systemic hemodynamics during liver transplantation. *Transplantation* 2010;89:920-7.
25. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-8.
26. Rowley MW, Agarwal S, Seetharam AB, et al. Real-time ultrasound guided paracentesis by radiologists: Near zero risk of hemorrhage without correction of coagulopathy. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:259-64.
27. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: Role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966;45:645-57.
28. Ordinas A, Escolar G, Cirera I, et al. Existence of a platelet-adhesion defect in patients with cirrhosis independent of hematocrit: Studies under flow conditions. *Hepatology* 1996;24:1137-42.
29. Watanabe M, Shiraishi K, Itakura M, et al. Relationship between platelet membrane lipid compositions and platelet aggregability in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:97S-102S.
30. Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:168-73.
31. Raparelli V, Basili S, Carnevale R, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:571-81.
32. Giannini EG, Greco A, Marengo S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:899-902;quiz e109.
33. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-5.
34. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013;33:362-7.
35. Mc Hutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-36.
36. Terrault NA, Hassanein T, Howell CD, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol* 2014;61:1253-9.
37. Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018;155:705-18.
38. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, et al. Lusutrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (L-PLUS 2). *Hepatology* 2019;70:1336-48.
39. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:716-24.
40. Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: Expressions of a hypercoagulable state. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2801-3.
41. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003;38:230-7.
42. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001;121:131-9.
43. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1581-6.
44. Gunawan B, Runyon B. The efficacy and safety of epsilon-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:115-20.
45. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, et al. Platelet count does not predict bleeding in cirrhotic patients: Results from the PRO-LIVER study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:368-75.
46. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L, et al. Von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J Hepatol* 2016;65:921-8.
47. Segal JB, Dzik WH. Transfusion medicine/hemostasis clinical trials N. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: Anevidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413-25.
48. De Angelis GA, Khot R, Haskal ZJ, et al. Bleeding risk and management in interventional procedures in chronic liver disease. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1665-74.
49. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017;38:79-82.

50. DePietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63: 566-73.
51. Mallett SV. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation (TEG/ROTEM) in patients with liver disease and during liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:527-37.
52. Drolz A, Horvatits I, Roedl K, et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology* 2016;64:556-68.
53. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: A prospective study. *J Hepatol* 2002;37:463-70.
54. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-47.
55. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-60. e4.
56. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8; quiz 1680.
57. Stine JG, Niccum BA, Zimmet AN, et al. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:140.
58. LaMura V, Tripodi A, Tosetti G, et al. Resistance to thrombomodulin associated with de novo portal vein thrombosis and low survival in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2016;36:1322-30.
59. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, et al. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 2014;34:26-32.
60. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:75-82.
61. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1721-7.
62. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14:247-56.
63. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210-8.
64. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:285-94.
65. Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-7.
66. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: Risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000;69:1873-81.
67. De Stefano V, Qi X, Betti S, et al. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: Molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost* 2016;115:240-9.
68. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203-12.
69. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;151:574-77. e3.
70. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000;31:345-8.
71. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: Clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010;23:4-8.
72. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, et al. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008;95:1245-51.
73. Bach AM, Hann LE, Brown KT, et al. Portal vein evaluation with US: Comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996;201:149-54.
74. deFranchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
75. Danila M, Sporea I, Popescu A, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis-the added value of contrast enhanced ultrasonography. *Med Ultrason* 2016;18:218-33.
76. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-60. e1-4.
77. Abu-Daff S, Abu-Daff N, Al-Shahed M. Mesenteric venous thrombosis and factors associated with mortality: A statistical analysis with five-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1245-50.
78. Amarapurkar DN, Patel ND, Jatania J. Primary mesenteric venous thrombosis: A study from Western India. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:113-7.
79. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: Case for nonoperative management. *J Vasc Surg* 2001;34:673-9.
80. Lee HK, Park SJ, Yi BH, et al. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom Imaging* 2008;33:72-9.
81. Kalra N, Shankar S, Khandelwal N. Imaging of portal cavernoma cholangiopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:544-52.
82. Sassoon C, Douillet P, Cronfalt AM, et al. Ultrasonographic diagnosis of portal cavernoma in children: A study of twelve cases. *Br J Radiol* 1980;53:1047-51.
83. Orr DW, Harrison PM, Devlin J, et al. Chronic mesenteric venous thrombosis: Evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:80-6.
84. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC, et al. Mesenteric venous thrombosis: A changing clinical entity. *J Vasc Surg* 2001;34:680-4.
85. Acosta S, Alhadad A, Ekberg O. Findings in multi-detector row CT with portal phase enhancement in patients with mesenteric venous thrombosis. *Emerg Radiol* 2009;16:477-82.
86. Lee SS, Ha HK, Park SH, et al. Usefulness of computed tomography in differentiating transmural infarction from nontransmural ischemia of the small intestine in patients with acute mesenteric venous thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:730-7.
87. Wright GA, Nishimura DG, Macovski A. Flow-independent magnetic resonance projection angiography. *Magn Reson Med* 1991;17:126-40.
88. Leyendecker JR, Rivera E, Jr Washburn WK, et al. MR angiography of the portal venous system: Techniques, interpretation, and clinical applications. *Radiographics* 1997;17:1425-43.

89. Yano T, Kodama T, Suzuki Y, et al. Gadolinium-enhanced 3D time-offlight MR angiography. Experimental and clinical evaluation. *Acta Radiol* 1997;38:47-54.
90. Grisham A, Lohr J, Guenther JM, et al. Deciphering mesenteric venous thrombosis: Imaging and treatment. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39:473-9.
91. Maldonado TS, Blumberg SN, Sheth SU, et al. Mesenteric vein thrombosis can be safely treated with anticoagulation but is associated with significant sequelae of portal hypertension. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016;4:400-6.
92. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651-61.
93. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
94. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480-7. e1.
95. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846-52.
96. Habib A, Desai K, Hickey R, et al. Portal vein recanalization transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the transsplenic approach to achieve transplant candidacy in patients with chronic portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:499-506.
97. Salem R, Vouche M, Baker T, et al. Pretransplant portal vein recanalization-transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with complete obliterative portal vein thrombosis. *Transplantation* 2015;99:2347-55.
98. Stine JG, Shah PM, Cornella SL, et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7:2774-80.
99. Berry K, Taylor J, Liou W, et al. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:585-93.
100. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New Engl J Med* 2010;362:823-32.
101. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83-90.
102. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010;16:999-1005.
103. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-7.
104. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-51.
105. Dhiman RK, Saraswat VA, Valla DC, et al. Portal cavernoma cholangiopathy: Consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S2-S14.
106. Saraswat VA, Rai P, Kumar T, et al. Endoscopic management of portal cavernoma cholangiopathy: Practice, principles and strategy. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S67-76.
107. Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: Analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 1991;13:650-5.
108. Rajani R, Melin T, Bjornsson E, et al. Budd-Chiari syndrome in Sweden: Epidemiology, clinical characteristics and survival-an 18-year experience. *Liver Int* 2009;29:253-9.
109. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. *Dig Liver Dis* 2018;50:931-7.
110. Ageno W, Dentali F, Pomero F, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome. *Thromb Haemost* 2017;117:794-800.
111. Zhang W, Qi X, Zhang X, et al. Budd-Chiari syndrome in China: A systematic analysis of epidemiological features based on the Chinese literature survey. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:738548.
112. Ki M, Choi HY, Kim KA, et al. Incidence, prevalence and complications of Budd-Chiari syndrome in South Korea: A Nationwide, population based study. *Liver Int* 2016;36:1067-73.
113. Qi X, Han G, Guo X, et al. Review article: The aetiology of primary Budd-Chiari syndrome - differences between the West and China. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1152-67.
114. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-75.
115. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:2031-8.
116. Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, et al. The changing scene of hepatic vein thrombosis: Recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994;106:1042-7.
117. Faraoun SA, Boudjella Mel A, Debzi N, et al. Budd-Chiari syndrome: A prospective analysis of hepatic vein obstruction on ultrasonography, multidetector-row computed tomography and MR imaging. *Abdom Imaging* 2015;40:1500-9.
118. Bargallo X, Gilibert R, Nicolau C, et al. Sonography of Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W33-41.
119. Millener P, Grant EG, Rose S, et al. Color Doppler imaging findings in patients with Budd-Chiari syndrome: Correlation with venographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:307-12.
120. Miller WJ, Federle MP, Straub WH, et al. Budd-Chiari syndrome: Imaging with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1993;18:329-35.
121. Chawla Y, Kumar S, Dhiman RK, et al. Duplex Doppler sonography in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:904-7.
122. Pieri L, Paoli C, Arena U, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2017;92:187-95.
123. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;113:6522-7.
124. Brodsky A, Mazzocchi O, Sanchez F, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with Budd-Chiari syndrome progressing despite anticoagulation. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:26.
125. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:694-9.

126. Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011;54:56-63.
127. Sharma S, Texeira A, Texeira P, et al. Pharmacological thrombolysis in Budd-Chiari syndrome: A single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-80.
128. Ren JZ, Huang GH, Ding PX, et al. Outcomes of thrombolysis with and without predilation of the inferior vena cava (IVC) in patients with Budd-Chiari syndrome with old IVC thrombosis. *Vasc Endovascular Surg* 2013;47:232-8.
129. Valla D, Hadengue A, el Younsi M, et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997;25:814-9.
130. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013;57:1962-8.
131. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308-16.
132. Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: Long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-15.
133. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878-84.
134. Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002;35:132-9.
135. Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;40:1197-202.
136. Hayek G, Ronot M, Plessier A, et al. Long-term outcome and analysis of dysfunction of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in chronic primary Budd-Chiari syndrome. *Radiology* 2017;283:280-92.
137. Hatzidakis A, Galanakis N, Kehagias E, et al. Ultrasound-guided direct intrahepatic portosystemic shunt in patients with Budd-Chiari syndrome: Short- and long-term results. *Interv Med Appl Sci* 2017;9:86-93.
138. Mukund A, Mittal K, Mondal A, et al. Anatomic recanalization of hepatic vein and inferior vena cava versus direct intrahepatic portosystemic shunt creation in Budd-Chiari syndrome: Overall outcome and midterm transplant-free survival. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:790-9.
139. Zhang F, Wang C, Li Y. The outcomes of interventional treatment for Budd-Chiari syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Abdom Imaging* 2015;40:601-8.
140. Orloff MJ, Isenberg JJ, Wheeler HO, et al. Budd-Chiari syndrome revisited: 38 years' experience with surgical portal decompression. *J Gastrointest Surg* 2012;16:286-300;discussion 300.
141. Panis Y, Belghiti J, Valla D, et al. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: Long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115:276-81.
142. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: A multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-9.
143. Mentha G, Giostra E, Majno PE, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-8.
144. Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Transplantation* 2002;73:973-7.
145. Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13:1285-94.
146. Oldakowska-Jedynak U, Ziarkiewicz M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, et al. Myeloproliferative neoplasms and recurrent thrombotic events in patients undergoing liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A single-center experience. *Ann Transplant* 2014;19:591-7.
147. Chinnakotla S, Klintmalm GB, Kim P, et al. Long-term follow-up of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with antithrombotic therapy based on the etiology. *Transplantation* 2011;92:341-5.
148. Langlet P, Escolano S, Valla D, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496-501.
149. Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-8.
150. Rautou PE, Moucari R, Escolano S, et al. Prognostic indices for Budd-Chiari syndrome: Valid for clinical studies but insufficient for individual management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1140-6.
151. Oliveira EC, Duarte AG, Boin IF, et al. Large benign hepatocellular nodules in cirrhosis due to chronic venous outflow obstruction: Diagnostic confusion with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2010;42:4116-8.
152. Van Wettere M, Purcell Y, Bruno O, et al. Low specificity of wash out to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyper enhancement in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2019;70:1123-32.
153. Flor N, Zuin M, Brovelli F, et al. Regenerative nodules in patients with chronic Budd-Chiari syndrome: A longitudinal study using multiphase contrast-enhanced multidetector CT. *Eur J Radiol* 2010;73:588-93.
154. Sempoux C, Paradis V, Komuta M, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015;63:1173-80.
155. Ren W, Qi X, Yang Z, et al. Prevalence and risk factors of hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:830-41.
156. Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: Characteristics and risk factors. *Gut* 2008;57:828-35.
157. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245:31-9.
158. Khalid SK, Garcia-Tsao G. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Semin Liver Dis* 2008;28:247-58.
159. Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, et al. Evaluation of previously non-screened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008;48:1570-6.
160. Buscarini E, Leandro G, Conte D, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011;56:2166-78.
161. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple Clinical scoring index. *J Hepatol* 2014;61:124-31.

162. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931-6.
163. Blewitt RW, Brown CM, Wyatt JL. The pathology of acute hepatic disintegration in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Histopathology* 2003;42:265-9.
164. Khalid SK, Pershbacher J, Makan M, et al. Worsening of nose bleeding heralds high cardiac output state in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 2009;122:779. e1-9.
165. Haghighat L, Brandt EJ, Proctor DD, et al. Evolution of intrahepatic shunts in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med* 2018;169:508-9.
166. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia-results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004;25:348-55.
167. Caselitz M, Bahr MJ, Bleck JS, et al. Sonographic criteria for the diagnosis hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Hepatology* 2003;37:1139-46.
168. Ravard G, Soyer P, Boudiaf M, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Helical computed tomography features in 24 consecutive patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:488-95.
169. Wu JS, Saluja S, Garcia-Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT and clinical findings do not correlate in symptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W399-405.
170. Milot L, Gautier G, Beuf O, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectases: Magnetic resonance imaging features in liver involvement. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:405-11.
171. Scardapane A, Ficco M, Sabba C, et al. Hepatic nodular regenerative lesions in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: Computed tomography and magnetic resonance findings. *Radiol Med* 2013;118:1-13.
172. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
173. Lee JY, Korzenik JR, De Masi R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Failure to palliate gastrointestinal bleeding. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:994-7.
174. Hsu YP, Hsu CW, Bai CH, et al. Medical treatment for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:22-35.
175. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-55.
176. Guilhem A, Fargeton AE, Simon AC, et al. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS One* 2017;12:e0188943.
177. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, et al. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 2013;59:186-9.
178. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Schmuck B, et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol* 2017;92:E641-4.
179. Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:28.
180. Chavan A, Luthe L, Gebel M, et al. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol* 2013;23:951-7.
181. Liu ZC, Lu XF, Yang H, et al. Clinical outcomes of patients with severe hepatic hereditary hemorrhagic telangiectasia after banding of the Hepatic artery and banding/ligation of branches of the hepatic artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:594-601.
182. Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;244:854-62;discussion 862-4.
183. Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: A single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340-7.
184. Dumortier J, Dupuis-Girod S, Valette PJ, et al. Recurrence of hereditary hemorrhagic telangiectasia after liver transplantation: Clinical implications and physiopathological insights. *Hepatology* 2019;69:2232-40.



**IMMANUEL KANT
(1724-1804)**

Aydınlanma; kişinin kendi aklını kullanmaya cüret etmesidir.