

Budd-Chiari Sendromu

Özgür HARMANCI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Budd-Chiari sendromu (BCS) hepatik venöz çıkış akımının tıkanması ile oluşan nadir bir klinik tablodur. Kitle etkisi yaratan patolojiler (tümörler, kist hidatik gibi) ikincil BCS nedeni iken bunlar dışında gelişen tüm tromboz olayları birincil BCS olarak adlandırılır. Bu tromboz küçük hepatik venlerden başlayarak (Önemli: anjiyografi veya Doppler-ultrasonografi (US) ile gösterilemeyecek kadar küçük venler de dahil olmak üzere) kavoatrial bileşkeye kadar olan tüm venöz sistemin her hangi bir kesimini içerebilir (1). Bu nedenle BCS kliniği var olduğu halde görüntüleme yöntemleri ile hemen her zaman trombozun gösterilemediği hastalar olabilir. Bu hastalara tanı için perkütan veya transjuguler karaciğer biyopsisi gerekebilir. İnferior vena kava perdecikleri (web) en çok doğu asya ve uzakdoğu ülkelerinde görülmekte ve BCS'ye bağlı hepatosellüler karsinom gelişmesi ile daha çok ilişkilidir (2, 3). Perikardiyal hastalıklar (özellikle konstriktif perikardit), ağır sağ kalp yetmezliği gibi karaciğer dışı nedenler de BCS'yi çok iyi taklit edebilir. Karaciğeri ilgilendiren en önemli patolojilerden birisi olan bu durum myeloproliferatif hastalıkların, Behçet hastalığının ve daha pek çok sistemik tutulumlu hastalığın seyrinde ortaya çıkabildiği için, sadece gastroenteroloji alanında değil birçok uzmanlık alanında çalışan hekimlerin bilgi ve fikir sahibi olması gereken bir patolojidir.

EPİDEMİYOLOJİ

BCS'nin Dünya genelinde prevalansı 1/100.000'dir (benzer prevalans sıklığına örnek olarak Acanthamoeba keratiti, birincil adrenokortikal CA, Crigler-Najjar sendromu, familial

amiloid polinöropati, hipokalemik periodik paralizi sayılabilirken, batı dünyasında Gaucher hastalığı BCS'den 2 kat daha sık görülür) (4). Dünya üzerinde BCS dağılımı incelendiğinde Asya'da daha çok 40-50 yaşlarında erkeklerde ve en sık neden olarak inferior vena kava (IVC) perdecığı saptanırken, Batı toplumlarında en sık 30-40 yaşlarında kadınlarda ve esas neden olarak birincil trombofili saptanmaktadır. Nadir görülmesi nedeni ile ülkemiz için halen kesin ve net bir epidemiyolojik veri olmamakla birlikte, yayınlanmış olan vaka raporları ve hasta serilerinden batı toplumlarına daha yakın epidemiyolojik verilerin olduğu düşünülebilir.

ETİYOLOJİ

Tüm trombozlar için geçerli olan Virchow triadı BCS için de geçerlidir. Birincil hiperkoagülabilite (doğmalık veya kazanılmış), damar içi durağanlık (sekonder BCS'ye neden olan kitle etkisi yaratan faktörler) ve damar içi hasara neden olan sistemik hastalıklar (vaskülitler, amiloidozis, sarkoidozis, travma ve Behçet hastalığı gibi) en önemli nedenlerdir. Birincil BCS'de alta yatan neden hemen daima bir veya birden fazla trombofilidir. Erişkin hayatta doğmalık trombofilinin kendisini BCS olarak gösterdiği pek çok hasta olduğundan Faktör V-Leiden, protrombin, ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonları ile antitrombin, protein C ve S eksiklikleri mutlaka araştırılmalıdır. Birincil BCS'nin en sık nedeni olan myeloproliferatif hastalıkların (MPH) (yaklaşık 1/3 hasta) tanısı için sadece kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile yetinilmemeli ve Janus kinaz 2 (JAK2) mutasyon analizi gibi genetik tetkikler mutlaka tamamlanmalıdır. Çünkü MPH latent

kalabilir; kemik iliği ve aspirasyonda herhangi bir patolojik bulgu mevcut değilken sadece BCS gibi derin venlerde tromboz ile ortaya çıkabilmekte ve bunun tanısı sadece JAK2 mutasyonu ortaya konulabilmektedir. Özellikle portal hipertansiyonu gelişmiş olan BCS olgularında splenomegaliye rağmen kan sayımında uygunsuz yükseklik var ise mutlaka MPH araştırılmalı ve JAK2 mutasyon analizi yapılmalıdır. Öyle ki, buna benzer diğer tromboz hasta gruplarında platelet sayısı $>200 \times 10^9/L$ olan ve splenomegali olan hastalarda yüksek oranda latent MPH saptanmaktadır (5). Diğer önemli faktörler arasında paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, antifosfolipit sendromu, Behçet Hastalığı, oral kontraseptif-hormon replasman tedavisi kullanımı, gebelik, inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz gibi nedenler sayılabilir ve yaklaşık hastaların yarısında da 1'den fazla trombofili nedeni saptanabilir (6). Bu nedenle, örneğin oral kontraseptif kullanma öyküsü olan bir hastada doğmalık nedenler de mutlaka araştırılmalıdır. Altta yatan nedene bağlı olarak BCS'de tıkanan damarın anatomik yerleşiminde belirgin bir farklılık olmasa da Behçet Hastalığında %80 ve üzeri bir oranda IVC tutulumu da olmaktadır ve bu nedenle klinik daha ağır seyredebilmektedir. Bunun nedeni, daha sonra da bahsedileceği gibi, birlikte olan IVC-hepatik ven (HV) tutulumlarına damar içi görüntüleme eşliğinde girişim daha zor olmaktadır. Bu nedenle Behçet hastalığında yalın HV tutulumu varsa ve klinikte bozulma meydana gelirse trombozun IVC'ye ilerlediği düşünülmelidir.

Karaciğer hastalıklarında gelişen sentez bozukluğu nedeni ile etkilenen faktörler olan antitrombin 3, protein C ve S eksikliğinin araştırılması problemleri bir konudur. Bu konuda önerilen birkaç pratik çözüm aile çalışması ile faktör 2 ve 10 oranlamasıdır. Aile bireylerinde eksiklik gösterilmesi maliyet ve pratiklik açısından her zaman uygun olmasa da, oranlama testi oldukça faydalı olabilir. Oranlama testinde test edilen antitrombin 3, protein C veya S sonucu ile [(faktör 2 + faktör 10)/2] sonucu oranlanır. Bu oran %70 altında ise bu protein eksikliklerinin karaciğer sentez bozukluğundan bağımsız olarak olduğu ve etiyolojide rol oynayabileceği indirek yoldan gösterilmiş olur, aksi halde eksiklik olmadığı ispatlanır (7, 8).

PATOLOJİ

Karaciğer doku örnekleme tanı güçlüğünde, tedaviye karşın düzelmeyen hastalarda ve karaciğer nakli öncesi değerlendirme amacı ile yapılabilir. Asit varlığı, büyük BCS nodül-

leri, dev kaudat lob ve kanama riski (trombositopeni varlığı veya antikoagüle olmuş hastalar) gibi etkenler biyopsiyi güçleştirebilir. Bu nedenle hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek cilt veya transjuguler yollardan biri tercih edilir.

Alınan örneklerde akut durumlarda venöz dolgunluk ve sinüzoidlerde genişleme ile birlikte Disse boşluğuna eritrosit kaçıışı izlenir. Parankimada değişen derecede nekroz saptanabilir. Çıplak göz ile karaciğerde Hint cevizi görünümü oluşur. Kronikleşen BCS evresinde sinüzoidlerde kollajen doku birikimi ve parankimada atrofi ve rejenerasyon oluşurken hepatik venlerde kollajen birikimi ile kayıp olması neticesinde hepatik venler yerini septalara bırakarak birbirleri ile birleşme eğilimi gösterirler. Sonuç olarak venö-venöz fibröz bantların karakterize ettiği, rejenerasyonun olduğu, portal alanların göreceli olarak korunduğu siroza doğru ilerleme izlenir. Bu kronik BCS'nin tipik kronikleşmiş histopatolojik görünümüdür.

Patolojik incelemede önemli noktalar şunlardır:

1. Erken evrede tutulum heterojen olabileceği için normal veya normale yakın patolojik bulgular tanıyı ekarte ettirmez.
2. Kronik evrede, özellikle küçük biyopsi parçaları için geçerli olmak üzere, rejenerasyon ve lobulasyon düzeninin değişimi büyük karaciğer kısımlarını ilgilendirebileceği için (kaudat lob veya tüm lobun hepsi) normale yakın veya bulguların silik olduğu normal veya normale yakın patolojik bulgular tanıyı ekarte ettirmez. Bu nedenlerle mümkünse farklı yerlerden iki biyopsi alınması daha sağlıklı inceleme sonucu verir.

Patofizyoloji ve Doğal Gelişim

Anatomik olarak tromboz yerleşim yeri olarak %60-izole HV, %30-IVC + HV beraber izlenirken %10-izole IVC tutulumu izlenir. Bu tutulum yerleri ile genellikle prognoz ve komplikasyonlar arasında bariz bir ilişki olmadığı ve karaciğerin rezervinin esas belirleyici rol oynadığı iddia edilse de IVC + HV tutulumu olan hastaların klinik seyirlerinin daha ağır olduğunu düşünmekteyiz. Günümüzde standart Child-Pugh sınıflaması ile birlikte Langlet sınıflaması da prognoz için kullanılabilir. Bu sınıflamaya göre BCS sıklığı ve prognozu Tip-1: Akut %10 – en iyi prognoz, Tip-2: Kronik %45, Tip-3: Kronik üzerine akut %45 – kötü prognoz şeklinde özetlenebilir. Bir başka prognostik gösterge de portal ven trombozu olup, kendi merkezimizde portal ven tutulumu olan hastalarda sağkalım beklentisinin daha az olduğunu gözlemledik (Yayınlanmak

üzere olan araştırma, Hacettepe Üniversitesi, Harmancı ve ark., 2012). Daha önceki çok-merkez çalışmalar ile Clichy (9), New-Clichy (10) ve Rotterdam kriterleri (11) prognostik gösterge olarak kural olarak önerilmiş olsa da, hastaların oldukça heterojen olması ve standart bir tedavi protokolünün olmaması nedeni ile bu prognostik kriterlerin hasta başına prognoz belirlemede kullanımının uygun olmadığı gösterilmiştir (12). Kendi deneyimimiz olarak da bu kriterlerin bireysel ve genel anlamda prognozu göstermediğini saptadık (Yayınlanmak üzere olan araştırma, Hacettepe Üniversitesi, Harmancı ve ark., 2012).

KLİNİK ve TEŞHİS

1845 yılında Budd tarafından ilk yapılan tarif halen geçerliliğini korumaktadır ve klasik üçlü klinik bulgular en sık başvuru şeklidir: **Karın ağrısı, hepatomegali ve asite bağlı karında şişkinlik**. Bu klasik bulgular dışında %5 hastada akut karaciğer yetersizliği tablosu ile ilk başvuru saptanır. Atipik başvuru şeklinde görülen hastalarda: metastatik karaciğer hastalığını taklit eden yaygın BCS nodülleri, fokal nodüler hiperplazi şeklinde soliter BCS nodülü ve kriptojenik siroz izlenir. Şiddetli kalp yetersizliğine ikincil gelişen karaciğer yetmezliği BCS ile çok benzer bir klinik oluşturabilir.

Laboratuvar bulgularında venöz çıkış tıkanıklık şiddeti ve gelişim evresine yakınlık ile doğru orantılı olarak değişen seviyelerde transaminaz ve bilirubin seviyelerinde yükseklik, protrombin zamanında artış ve asit izlenir. Görüntüleme yöntemlerinde ise US'de hepatomegali, heterojen karaciğer parankimi ve Doppler incelemede ise hepatik venöz akımda trifazik akımın tamamen ortadan kalktığı ve venöz sistemin çalışmadığı saptanabilir. Her ne kadar venöz sistemin geleneksel anjiyografi ile incelemesinde BCS ile uyumlu tıkanıklıklar tespit edilebilir ve hemodinamik incelemeler de yapılabilirse de, bu anlamda bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) tetkikleri de girişim yapmadan çok net sonuçlar vermektedir. Bu nedenle günümüzde neredeyse geleneksel anjiyografi çok az hastada yapılmaktadır.

Altta yatan trombofilik nedeni ile başta portal ven olmak üzere diğer karın içi damarlarının durumları mutlaka incelenmelidir. Portal ven trombozu (PVT) kendini akut-subakut veya kronik evrede kavernom şeklinde gösterebilir. Bu nedenle uzun süredir sabit klinik halinde izlenen kronik BCS hastalarında ani gelişen karın ağrısı, splenomegali veya asit gelişmesi durumunda PVT mutlaka ekarte edilmelidir. Bazı hastalar-

da BCS ve PVT birlikte ortaya çıkabildiğinden, görüntüleme yöntemleri dikkatle incelenmelidir. BCS hasta grubunda PVT üzerinde bu kadar durulmasının en önemli nedeni ise PVT'nin diğer faktörlerden bağımsız olarak sağkalım beklentisini azaltan bir risk faktörü olmasıdır. Yakında yayınlanacak olan araştırmamızda kendi merkezimizde takip ettiğimiz BCS hastalarında PVT varlığının en önemli sağkalım belirteci olduğunu gösterdik. Dünyanın farklı merkezlerinden yapılan diğer çalışmalarda da bu bulgu desteklenmektedir (13, 14).

TEDAVİ

Tedavi Hedefi

Tüm kronik karaciğer ve sirotik olgularda olduğu gibi esas amaç istenmeyen olayların mümkün olduğunca az olduğu ve en uzun sağ kalımdır. Bunu sağlayan en önemli tedavi yöntemleri basamaklar halinde antikoagülasyon-anjiyoplasti-stent-transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS)-karaciğer nakli olarak sıralanabilir. Tedavide hedeflenmesi gereken tarafsız belirteçler; hastalığın düşük dereceli sıklığı ve heterojen hasta grubu gibi sebeplerle çok az çalışmada araştırılmıştır. Plessier ve ark. yaptığı ilk çalışmada tedaviye **"tam yanıt"**: Asit olmaması, sodyum ve kreatinin değerinin normal olması, diüretik çok düşük dozda veya hiç almamak, düşük bilirubin, portal hipertansiyon veya spontan bakteriyel peritonit olmaması, tedavi ile Faktör V seviyesinin %40 üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (15). Tedaviye **"yanıtsız"** hasta ise yukarıdaki kriterlerin herhangi birine uymayan hasta olarak kabul edilmektedir. Bu tarafsız bulgular ile hastalar tam yanıt alınana dek antikoagülasyon-vasküler girişimler-TIPS-karaciğer nakli sırası ile izlenmesi şu an için dünyada kabul görmüş bir yaklaşımdır.

Antikoagülasyon

Her ne kadar doğrudan antikoagülasyon konusu ile ilgili olmasa da dolaylı yoldan tromboza neden olduğu ve BCS'nin birinci nedeni olduğu için MPH, hematoloji bölümü ile ortak takip ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Tedavi endikasyonu olan hastalarda hidroksiüre oldukça etkin ve güvenilir bir birinci basamak tercih olabilir. Kan sayımı ani değişiklik gösterebildiği için tedavinin başlarındaki aşamalarda karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte kan sayımı kontrolü yapılmalıdır.

Kılavuzlarda, BCS ile trombofilik arasındaki ilişki diğer derin ven trombozu olgularının tedavisi gibi süregelen ve süresi belirsiz antikoagülasyon önerilmektedir. Bunun başlıca ne-

denleri ise yeniden trombozun oluşmasının engellenmesi, tıkalı venlerde oluşan rekanalizasyonun kolaylaşması ve olası damar içi girişimlerin kolaylıkla ve komplikasyonsuz yapılmasının sağlanması şeklinde özetlenebilir. Antikoagülasyonun tipi, dozu ve takip yöntemleri konusunda kesin kılavuzlar mevcut değildir. Hasta grubunun oldukça heterojen olması nedeni ile antikoagülasyonda hedef bireysel olarak oluşturulmalıdır. Burada kumadinizasyon öncesi trombofili paneli için gerekli kan testlerinin alınması ve tedaviye önce düşük moleküler ağırlıklı heparin ile başlanması gibi kılavuz önerileri sıralanabilir. Hastanemizin uygulaması olarak varis kanama öyküsü, TIPS yapılmış olması, tekrarlayan tromboz öyküsü, başka damarlarda tromboz varlığı genelde antikoagülasyonun şekli ve süresini belirleyen esas faktörlerdir. Aspirin tek başına bazı hastalarda seçilebildiği gibi, tekrarlayan ağır tromboz olan olgularda is kombine tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Antikoagülasyon başlamış olan hastalarda nakil aşamasında MELD skoru hesaplanamayacağı için BCS hastaları diğer nakil gerekliliklerine göre kendilerine öncelik bulurlar.

Vasküler Girişimler

Hastalığın ve karaciğerin savunma mekanizmalarından en önemlisi karaciğer içerisinde gelişen yeni damarlanma ve akım yollarıdır. Buna göre tek bir hepatik ven sistemik dolaşıma açılırsa genelde klinik rahatlama izlenmektedir. Girişimlerde esas amaç her üç hepatik veni de açmak yerine, girişime en uygun ve kolay olan hepatik venin seçilip buna girişim yapmaktır. Kaudat lob hipertrofinin IVC üzerine olan basısı, IVC'nin açık olup olmaması ve yandaş başka anatomik özellikler göz önünde bulundurularak hepatik venlere transfemorale veya transjuguler girişim seçilebilir.

Ana girişimler şu şekilde yapılır:

1. Rekanalizasyon (Anjiyoplasti-dilatasyon veya stentleme ile normal hepatik ven çıkış tıkanıklığı düzeltilir),
2. TIPS (normal çıkışın mümkün olmadığı durumlarda portal akımın konjesyona olan katkısını azaltmak amacı hedeflenir),
3. Cerrahi olarak damar rekonstrüksiyonu (nadiren kullanılmaktadır),
4. Karaciğer nakli (tüm girişimlerin yetersiz kaldığı ve karaciğer yetmezliği tablosunun olduğu durumlarda seçilmeli).

Kısa hepatik segment tutulumlarında en kolay yöntem balon anjiyoplasti ile ven genişletilmesidir. Burada en önemli nokta

işlemden önce intrahepatik darlık veya tıkanıklık gibi dilatasyonu etkisiz hale getirecek durumların ekarte edilmesi ve hepatik venöz anatomisinin iyi tanımlanmasıdır. Bu nedenle anjiyoplasti öncesinde hepatik anatomi BT-MR anjiyografi gibi yöntemlerle tanımlanmalı ve en uygun hepatik ven seçilmelidir. Yeni bir yöntem olarak perkütan girişimler de bu amaçla kullanılmakta ve trans-venöz girişin mümkün olmadığı hastalarda perkütan karaciğer iğnelemesi ile hepatik ven girişimi mümkün olmaktadır. Stentler ve balon anjiyoplastinin diğer bir avantajı da tekrarlayan işlemlerin yapılabilmesine izin vermesidir. IVC tutulumu olan olgularda tıkanıklığın büyüklüğü ve yerine göre aynı işlemler yapılabildiği gibi, büyük trombozlarda mekanik veya medikal trombolizis ile işlem öncesinde darlığın küçültülmesi seçeneği düşünülmelidir. Genellikle yalnız başına trombolizis tedavisi etkili olmamakta ve sıklıkla tekrarlayan tromboz oluşmaktadır. IVC stentlerinde dikkat edilmesi gereken ve işleme bağlı gelişen önemli bir yan etki de stent kaymasıdır (İng. migration). Stent kayması proksimalde sağ kalp boşluklarında hayatı tehdit eden sonuçlar oluşturabilir. Bu nedenle hepatik venlere girişim yapılmış hastalarda karaciğer konjesyonu azalacağı ve IVC üzerine kaudat basıncı azalacağı için IVC'ye yönelik stent girişimi için bir müddet beklenerek karar verilmelidir.

Başta şiddetli yanıtı olmayan veya varis kanaması olan hastalarda en çok tercih edilen yöntem olan TIPS ülkemizde de sıklıkla kullanılan bir girişimsel tedavi yöntemidir. Hepatik venlere anjiyoplasti veya stent yapılmasının uygun olmadığı hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılsa da, günümüzde akut olgularda birincil tedavi olarak da seçilmiş hastalarda tercih edilmektedir. Aynı hepatik venöz stentler gibi değişime ve uyarlanmaya açık olduğundan avantajlı bir girişimsel işlemdir. Hastaların %60'dan fazlasında birden fazla girişim ve revizyon ihtiyacı oluşurken, TIPS gerekliliği doğan hastaların %10-40 kadarı sonunda nakil ihtiyacı duymaktadır (16).

Karaciğer Nakli

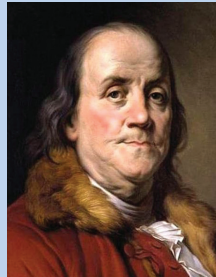
Dekompresyon ve rekanalizasyon girişimlerine yanıt vermeyen hastalarda dekompanasyon ve yanıtızlık ölçütleri devam ediyor ise genelde acil veya elektif şartlarda nakil gerekmektedir. Yapılmış çalışmalarda hastaların %10'unda re-tromboz olmakta ve bu hastaların yarısına yakını ölmektedir. Antikoagülasyon tedavisi nakil sonrası dönemde güvenli ve majör kanamaya neden olmamaktadır. Nakil olmuş BCS grubunda diğer önemli bir ölüm nedeni de fırsatçı enfeksiyonlar ve sepsistir (17). Nakil adayında TIPS yapılmış olması kesin bir kontra-endikasyon

değilse de nakil esnasında ve sonrasındaki seyir için endişe uyandırabilir. Ancak yapılmış çalışmalarda TIPS olan ve olmayan nakil adayları BCS hastalarında klinik bulguların ağırlık derecesi TIPS yapılmış hastalarda daha kötü olduğundan bunlardan bağımsız olarak değerlendirildiğinde TIPS varlığı nakil için kontra-endikasyon veya kötü prognoz beklentisi olarak kabul edilebilir (18). BCS'ye özel nakil problemleri; hemostaz ve ka-

nama problemleri, dev kaudat lob, retroperitoneal fibrozis tetiklenmesi ile IVC girişiminin zorluğu, portal vende tromboz ve problemlerli stent-TIPS varlığı olarak özetlenebilir. Özellikle alıcı IVC'sinin korunduğu "piggyback" tekniği kullanılıyor ise nakil sonrası yeniden BCS olması sık rastlanan bir durumdur. BCS hastalarına ülkemizdeki karaciğer nakli yapılan merkezlerde kadavra veya canlı vericiden başarı ile nakil yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-71.
2. Kew MC, Hodgkinson HJ. Membranous obstruction of the inferior vena cava and its causal relation to hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006;26:1-7.
3. Shrestha SM, Okuda K, Uchida T, et al. Endemicity and clinical picture of liver disease due to obstruction of the hepatic portion of the inferior vena cava in Nepal. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:170-9.
4. Ayme S. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. In: Gonthier C, ed. Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. France: Orpha.net, 2011.
5. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:553-60.
6. Plessier A. Budd-Chiari Syndrome and Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Venocclusive Disease). In: Boyer TD, ed. Zakim and Boyer's Hepatology-A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, PA: Saunders, 2011;793-811.
7. Pabinger I, Allaart CF, Hermans J, et al. Hereditary protein C-deficiency: laboratory values in transmitters and guidelines for the diagnostic procedure. Report on a study of the SSC Subcommittee on Protein C and Protein S. Protein C Transmitter Study Group. *Thromb Haemost* 1992;68:470-4.
8. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-4.
9. 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.
10. Langlet P, Escolano S, Valla D, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496-501.
11. 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.
12. 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.
13. Mahmoud AE, Helmy AS, Billingham L, Elias E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:485-9.
14. Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:83-90.
15. 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.
16. Horton JD, San Miguel FL, Membreno F, et al. Budd-Chiari syndrome: illustrated review of current management. *Liver Int* 2008;28:455-66.
17. 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.
18. 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.



Benjamin Franklin
1706-1790

Bilgiye yapılan yatırım en yüksek kârı getirir.