

Siroz ve tümör dışı portal ven trombozu; risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri

Non-cirrhotic non-tumoral portal vein thrombosis: risk factors, clinical and laboratory manifestations

Feyzullah UÇMAK¹, Nazım EKİN², Elif Tuğba TUNCEL¹, Kendal YALÇIN¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Giriş ve Amaç: Kliniğimizde tanı alan siroz ve tümör dışı portal ven trombozlu hastalarımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini sunmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine Mayıs 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında başvuran, siroz ve tümör tanısı dışlanmış portal ven trombozlu 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıtları demografik özellikler, başvuru semptomları, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik özellikleri açısından tarandı. **Bulgular:** Olgularımızın 16'sı kadın, 9'u erkek olup ortalama yaş $39,4 \pm 13,1$ (17-71) idi. En sık başvuru yakınması karın ağrısı (%44) olup en sık rastlanan fizik muayene bulgusu splenomegali (%76) idi. On hastamızda majör etiyolojik faktör saptandı. Bir hastada iki, bir hastada ise üç etiyolojik faktör birlikte mevcuttu. Olguların %32'sinde metiltetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu (1 hastada homozigot, 7 hastada heterozigot), %16'sında gebelik/postpartum dönem, %12'sinde splenektomi öyküsü, %8'inde polisitemia rubra vera, %8'inde myelofibrozis ve %4'ünde JAK-2 gen mutasyonu saptanmıştır. Üç olgumuz akut, 22 olgumuz kronik portal ven trombozu tanısı almıştır. **Sonuç:** Portal ven trombozu tanılı hastalarımızda en sık görülen etiyolojik faktörlerin, kronik myeloproliferatif hastalıklar ve gebelik olduğu saptandı. Portal ven trombozunda etiyolojik faktörün saptanması tedavi planı ve progresyonun önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Portal ven trombozu, hiperkoagülabilité, siroz, tümör

Background and Aims: The purpose of this study was to present etiological, clinical and laboratory manifestations in patients diagnosed with non-cirrhotic non-tumoral portal vein thrombosis in our clinic. **Materials and Method:** A total of 25 patients who had been diagnosed with non-cirrhotic non-tumoral portal vein thrombosis in the Gastroenterology Clinic of Dicle University Faculty of Medicine between May 2010 and August 2011 were examined in this study retrospectively. Demographic data, presenting symptoms and laboratory, radiological and endoscopic manifestations were noted. **Results:** Of 25 patients with a mean age of 39.4 ± 13.1 years (ranging from 17 to 71), 16 were female and 9 were male. The most common presenting symptom was abdominal pain (44%), and the most common physical examination finding was splenomegaly (76%) among these patients. Ten patients exhibited some kind of major etiological factor -one patient exhibited two factors and another patient exhibited three factors concurrently. In addition, 32% of the patients had methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation (homozygous state in 1 patient and heterozygous state in 7 patients). Sixteen percent of the study population was comprised of postpartum patients, 12% had a history of splenectomy, 8% had polycythemia rubra vera, 8% had myelofibrosis and 4% had JAK-2 gene mutation. Three patients were diagnosed with acute portal vein thrombosis and 22 patients were diagnosed with chronic portal vein thrombosis. **Conclusion:** The most common etiological factors identified in our patients were myeloproliferative diseases and pregnancy. In this respect, determination of the etiological factor underlying portal vein thrombosis is of importance both for halting the progression and planning the treatment.

Key words: Portal vein thrombosis, hypercoagulability, cirrhosis, tumor

GİRİŞ

Portal ven içerisinde oluşan trombüse sekonder olarak bu lokalizasyondaki kan akımının tam veya kısmi düzeyde engellenmesi portal ven trombozu (PVT) olarak tanımlanmaktadır. Bu trombüs intrahepatik damarları etkileyerek karaciğere kadar yayılabilir veya splenik ve/veya mezenterik venlere ulaşabilir (1,2). Erişkinlerde karaciğer sirozu ve kanser gibi altta yatan hastalıklar olmadan gelişen PVT'da başlıca etiyolojik faktörler trombofili/hiperkoagülabilité

durumlarıdır (1). Trombofili, konjenital veya edinilmiş nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Sistemik trombojenik faktörler (kalıtsal veya kazanılmış) ve lokal faktörler PVT etiolojisinde rol oynayabilirler. Sistemik trombojenik faktörlerden antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği yüksek tromboz riski ile ilişkili olmakla birlikte PVT etiolojisinde nadir görülürler. Faktör V leiden (FVL) mutasyonu, protrombin mutasyonları ve metiltetrahidrofolat redük-

İletişim: Feyzullah UÇMAK

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 21100, Diyarbakır
Tel: +90 412 248 8001-4008 • Faks: +90 412 248 8523
E-mail: ucmakfeyz@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.12.2015 • **Kabul Tarihi:** 03.01.2016

taz (MTHFR) homozigot mutasyonları, antikoagülan protein eksiklikleri ile karşılaştırıldığında trombüs riski daha az olmasına rağmen PVT etiolojisinde görülme sıklıkları daha fazladır. Sistemik kazanılmış risk faktörleri; primer myeloproliferatif hastalıklar (PMPH), anti-fosfolipid sendromu, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, kanserler, inflamasyon, oral kontraseptif ilaçlar, gebelik/postpartum dönem ve vitamin eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi (3,4). Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimize başvuran siroz ve tümör dışı PVT'li hastalarımızı retrospektif olarak inceleyerek demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini, risk faktörlerini sunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne Mayıs 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında PVT tanılı yetişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Gebelikte başvuran bir hasta hariç tüm hastalarda PVT tanısı kontrastlı, dinamik karın tomografisi ile konulmuştu. Portal kavernöz transformasyon varlığı kronik PVT olarak değerlendirildi. Karaciğer sirozu ve kanser laboratuvar, klinik ve radyoloji incelemeler aracılığıyla dışlandı.

Kayıtlardan tanı anındaki yaş, cinsiyet, gebelik veya postpartum dönem varlığı, geçirilmiş cerrahi girişim öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, başvuru yakınması, fizik muayene bulguları, laboratuvar, radyoloji [Ultrasonografi (USG), Doppler USG, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri] ve endoskopi sonuçlarına ulaşıldı. Hastanemizde o dönemde yapılabilen hiperkoagülabilité testlerinden; protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri ile FVL mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu, JAK-2 gen mutasyonları ve antifosfolipid antikor sonuçları değerlendirildi. Endoskopik olarak özofagus varis değerlendirmesi Japon sınıflamasına göre evre I, evre II ve evre III şeklinde yapıldı (5). Gastrik varisler için Sarin sınıflaması kullanıldı (6).

Tüm analizler SPSS 15.0 for Windows (Illionis, USA) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozu ve tümör dışı portal ven trombozu tanısı olan 25 erişkin hasta alındı. Hastalarımızın 16'sı kadın (%64), 9'u erkek (%36) olup tanı anındaki ortalama yaş 39,4±13,1 (yaş aralığı:17-71) olarak saptandı.

Hastaların en sık başvuru yakınması karın ağrısı (%44) ve halsizlik (%24) idi. Dört hasta asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan USG ile PVT saptanmıştı. İki hasta ise hematemez yakınmasıyla başvurmuştu. Hastalarımızdan üç tanesine (ikisi akut PVT'li) mezenter ven trombozuna

sekonder iskemi nedeniyle barsak rezeksiyonu yapılmıştı. Ayrıca üç hastamızın özgeçmişinde splenektomi saptanmıştı.

En sık fizik muayene bulgusu splenomegali (%76) olarak saptandı. Akut PVT tanısı konulan iki hastamızda asit mevcuttu.

En sık saptanan anormal laboratuvar bulguları anemi ve hipoalbuminemi idi. Hastaların başvuru laboratuvar bulguları Tablo 1'de belirtilmiştir.

On hastamızda (9 kronik, 1 akut) PVT için majör etiyolojik faktörler saptanmıştı. Akut PVT hastamızda predispozan risk faktörü olarak gebelik mevcuttu. İki olgu polisitemia rubra vera, iki olgu myelofibrozis olmak üzere 4 hastada PMPH mevcuttu. Dört olgumuz gebelik veya postpartum dönemde tanı almıştı. Hiçbir hastamızın trombofili paneli tetkilerinde; protein C, protein S veya antitrombin III eksikliği saptanmamıştı. Bir hastada JAK-2 gen mutasyonu bulunmuştu. Biri homozigot, diğerleri heterozigot olmak üzere toplam 8 hastada MTHFR gen mutasyonu saptandı. Üç hastamız splenektomi operasyonu geçirmişti. İki

Tablo 1. Hastaların başvuru laboratuvar değerleri

	Mean (±Standart Sapma)
Hemoglobin (g/dl)	10,6±2,6
Lökosit (/mm ³)	7697±5690
Trombosit (bin/mm ³)	283±263
AST (U/L)	31±18
ALT (U/L)	24±19
Total protein (g/dl)	6,7±0,9
Albümin (g/dl)	3,2±0,8

AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 2. Hastalarımızdaki predispozan risk faktörleri

Risk Faktörü*	Hasta Sayısı (n)
MTHFR gen mutasyonu [†]	
Homozigot	1
Heterozigot	7
Gebelik/Postpartum dönem	4
Splenektomi	3
Primer myeloproliferatif hastalıklar	
Polisitemia rubra vera	2
Myelofibrozis	2
JAK-2 gen mutasyonu	1

MTHFR: Metil tetrahidrofolat redüktaz.

* Bazı hastalar birden fazla risk faktörüne sahiptir.

[†] Homozigot mutasyon majör predispozan faktördür.

hastamızda birden fazla etiyolojik faktör bulunmuştu. Bunlardan birinde üç (postpartum dönem, MTHFR homozigot mutasyonu ve JAK-2 gen mutasyonu) diğesinde ise iki (polisitemia rubra vera ve splenektomi) predispozan faktör birlikteliği mevcuttu. Onbeş hastada ana etiyolojik faktör saptanamadı. Hastalarımızın PVT gelişimi için sahip oldukları majör etiyolojik risk faktörleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Hastaların USG ve bilgisayarlı tomografisinde portal kaavernöz transformasyon izlenmeyen üç olgu akut PVT olarak kabul edilmiştir. Bu olgulardan ikisinde mezenter ven trombozuna sekonder barsak iskemisi gelişmiş ve ince barsak rezeksiyonu uygulanmıştır. On yedi hastanın endoskopi bulgularına ulaşılabildi. Endoskopi yapılmış hastaların 13’ünde (%76) farklı evrelerde (3 hasta evre I; 6 hasta evre II; 4 hastada evre III) özofagus varisleri saptanmıştı. Beş hastada izole gastrik varisler tespit edilmiştir. Beş hastada portal gastropatiyle uyumlu endoskopik görünüm izlenmişti.

TARTIŞMA

Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nin bir çok iline üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanemiz gastroenteroloji ünitesinin siroz ve tümör dışı nedenlerden kaynaklanan PVT hastalarının risk faktörlerini, klinik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak inceledik.

İsveç’te 23.796 otopsiyi içeren geniş bir seride siroz, tümör ve diğere etiyolojik faktörlerin tümü göz önüne alındığında PVT prevalansı %1 olarak bildirilmiştir (7). PVT’nin insidansı kompanse sirozlu hastalar için %0,6-16 arasında iken karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlediği, özellikle hepatoselüler kanseri olan dekompanse sirozlularda %35’e varan yüksek oranlara ulaşmaktadır (8,9). Siroz dışı PVT insidansı ile ilgili veriler daha az olup batı toplumlarında portal hipertansiyon vakalarının %5-10’unu oluştururken gelişmekte olan ülkelerde portal hipertansiyon vakalarının üçte birinden sorumlu tutulmaktadır (10,11).

Trombüs nedeniyle portal venin tıkanması, tipik olarak sirozlu ve protrombotik durum veya hastalığa sahip kişilerde ortaya çıkmaktadır. Kronik PVT, tedaviye rağmen veya tedavi almayan akut PVT’li hastalarda gelişmektedir. Kronik PVT portal hipertansiyon ilişkili semptomlara sahip olabilir veya asemptomatik olabilir ve başka sebeplerden dolayı görüntüleme tetkiki yapılanlarda tesadüfen saptanabilir. Kronik PVT’li hastalarda splenomegali gibi portal hipertansiyona bağlı belirtilere sıklıkla rastlanmasına karşın fizik muayene normal olabilir. Kronik PVT’li hastaların %25-100’ünde splenomegali saptandığı bildirilmektedir (12-14). Splenomegali venöz konjesyonda ve splenik ar-

ter akımındaki artışla ilgili olabileceği düşünölmekle beraber mekanizma tam açıklanamamıştır. Kronik PVT’de görölen splenomegalinin derecesi sıklıkla sirozda görölenen daha fazladır. Bazen masif splenomegali ortaya çıkabilmektedir (15). Sogaard ve arkadaşlarının çalışmasındaki siroz ve tümör olmayan PVT’li 48 hastanın başvuru bulguları; %71’inde karın semptomları (karın ağrısı, iştahsızlık, bulatı, kusma, ishal), %75’inde splenomegali ve %19’unda kanama olarak bildirilmiştir (16). Çalışmamıza alınan hastaların %44’ünde karın ağrısı tek başına en sık saptanan başvuru semptomu idi. Sogaard ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında oranlarımız arasındaki farklılık, bu çalışmada iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishalin de karın semptomlarına dahil edilmesi nedeniyle olabilir. Gastrointestinal sisteme ait kanama bulguları bizim çalışmamızda literatüre oranla daha düşük (%8) oranlardadır. Bununla birlikte üç hastamızdaki splenektomi öyküsüne rağmen splenomegali literatürle uyumlu bulunmuştur.

PVT tanılı tüm hastalarda etiyolojik faktör veya faktörlerin ortaya çıkarılması tedavi planı açısından önemlidir. Retrospektif bir çalışmada PVT’li hastaların (siroz ve tümörlü olgular dahil) %87’sinde (n=58) en az bir risk faktörü saptanmıştır (16). Bunlardan 29’unda iki risk faktörü, 14’ünde üç risk faktörü saptanmıştı. Bu çalışmadaki siroz ve tümör dışı PVT hastalarının 27’sinde (%56) lokal, 24’ünde (%50) sistemik bir risk faktörü saptanmıştır. Risk faktörlerinden en sık görölenler ise protrombotik hastalıklar ve karın inflamasyonuydu. En sık görölen protrombotik risk faktörü ise 11 hastada saptanan hiperhomosisteinemi (16). MTHFR genlerdeki mutasyonlar (en sık görölenler; C677T ve A1298C polimorfizmi) hiperhomosisteinemiye sebep olabilen enzim aktivitesindeki azalmayla sonuçlanır (17). Homosistein yüksekliğinin pulmoner emboli ve venöz trombozlara neden olduğu kabul edilmektedir. MTHFR aktivitesi, homozigot mutant genotipinde, heterozigot ve homozigot normal genotiplerine göre azalırken, homosistein seviyesi önemli oranda yükselir (18,19). Bizim çalışmamızda en sık bulunan risk faktörleri myeloproliferatif hastalıklar ve gebelik/postpartum durum idi. Homosistein düzeyi hiçbir hastamızda çalışılmamış olup biri homozigot, diğere heterozigot olan toplam 8 hastada MTHFR gen mutasyonunu saptadık. Bu hastalarımızın dördünde C677T ve A1298C genlerinde birlikte heterozigot mutasyon saptadık. Heterozigot gen mutasyonu varlığı tromboz için majör risk faktörü olarak gösterilmemektedir. Bununla birlikte Gürsoy ve arkadaşları ülseratif kolitli bir olguda hem C677T hem de A1298C’de heterozigot gen mutasyonlara bağlı portal ven trombozu vakasını bildirmişlerdir (20).

Kronik PVT’nin tedavisi altta yatan hastalığın varlığına ve

hastanın sahip olduğu ek hastalıklara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Temel yaklaşım özofageal varislerin taranması, portal hipertansiyon komplikasyonlarının ve portal kolanjiyopatinin tedavisini içermektedir (21). Ek olarak bazı hastalar için antikoagülasyon gerekli olabilmektedir. PVT'de antikoagülasyon tedavinin amacı trombüsün rekanalizasyonunu sağlamak, trombüsün distale (mezenterik ve splenik ven) yayılımını önlemek ve tromboz sonrası ortaya çıkan kollaterallerin trombozunu engellemektir. Uluslararası uzlaşma panelinde akut PVT hastaları için kalıcı protrombotik faktöre sahip olanlarda kalıcı, diğerleri içinse en az 3 ay antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (22). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzuna göre siroz dışı kronik PVT'de altta yatan kalıcı protrombotik durumun varlığında majör kontrendikasyon olmadıkça uzun süreli antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (21). Soogard ve arkadaşlarının çalışmasında antikoagülasyon tedavisi alan hastalarda Almanya'ya göre daha sıklıkla portal ven trombozunda kısmi veya tam rekanalizasyon başarılmıştır (16). Altta yatan hastalığı olan akut ve kronik PVT'li hastalarımıza uzun süreli antikoagülasyon tedavisi planlanarak taburcu edilmiştir. Takip verilerini elde edemediğimiz hastaların hastanede yatış süreleri boyunca hiçbirinde PVT veya antikoagülasyon tedavisiyle ilgili komplikasyon ve mortalite gelişmemiştir.

Sogaard ve arkadaşlarının çalışmasında, siroz ve tümör olmayan PVT'li hastaların %72'sinde özofagus varisleri, %42'sinde gastrik varisler, %44'ünde portal gastropati saptanmıştır. Bizim çalışmamızda on yedi hastaya endoskopi yapılmış olup endoskopi yapılan hastaların %76'sında özofagus varisleri, %29'unda gastrik varisler,

%29'unda portal gastropati saptadık. Endoskopi yapılmış hastalarımız arasında özofagus varis oranı önceki çalışmayla benzer oranlardadır. Varis taraması PVT hastalarında mutlaka yapılmalıdır. Çünkü AASLD kılavuzuna göre antikoagülasyon tedavisi gastroözofageal varis eradikasyonu sağlandıktan sonra başlanmalıdır (21). Sogaard ve arkadaşlarının çalışmasında, siroz ve tümör dışı PVT'li hastalarından endoskopik bant ligasyonu ve beta bloker tedavisi alan hastaların %63'ünde varislerde gerileme gösterilmiştir (16).

Siroz ve tümör dışı PVT hastalarındaki yaşam beklentisi sirotik PVT hastalarına kıyasla oldukça iyidir. Bir yıllık yaşam beklentisi %80-95 arasında değişirken üç yıllık yaşam beklentisi %75-90 arasında bildirilmektedir (16,23). Morbidite ve mortalite artan yaş, trombozun tekrarlama, portal kolanjiyopati ve altta yatan myeloproliferatif hastalığın progresyonu veya akut lösemiye transformasyonu ile ilişkili bulunmuştur (24).

Bizim çalışmamızın kısıtlayıcı en önemli unsurları tek merkezli ve retrospektif olmasıdır. Aynı zamanda takip kayıtlarımızın yetersizliği nedeniyle izlemde gelişen komplikasyonlar ve mortalite bilgilerine ulaşamamızdır.

Sonuç olarak PVT siroz ve tümör dışı hastalarda önemli bir problemdir. Hastalığın etiolojisinde birçok risk faktörü sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalardaki temel tedavi yaklaşımları varis eradikasyonu ve antikoagülasyon tedavidir. Antikoagülasyon tedavinin endikasyonu ve verilme süresi altta yatan etiolojik faktöre göre planlanmaktadır. Bu nedenle siroz hastaları dahil tüm hastalar risk faktörleri açısından detaylı incelenmelidir.

Kaynaklar

- Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis*. 2010;42:163-70.
- Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006;12:1165-74.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32:865-71.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-73.
- Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg* 1995;19:420-2.
- Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc* 1997;46:8-14.
- Ögren M, Bergqvist D, Björck M, et al. Portal vein thrombosis: Prevalence, patient characteristics and lifetime risk: A population study based on 23796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-9.
- Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985;89:279-86.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-41.
- Valla DC, Condat B, Lebrech D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl 3):S224-7.
- Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, et al; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006;26(5):512-9.
- Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979;48:627-39.
- Handa P, Crowther M, Douketis JD. Portal vein thrombosis: a clinician-oriented and practical review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:498-506.

14. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 1992; 92:173-82.
15. Blendis LM, Banks DC, Ramboer C, Williams R. Spleen blood flow and splanchnic haemodynamics in blood dyscrasia and other splenomegalies. *Clin Sci* 1970;38:73-84.
16. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007;7:34.
17. Dhar S, Chatterjee S, Ray S, et al. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene as the genetic predispositions of coronary artery diseases in eastern India. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:152-7.
18. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
19. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
20. Gürsoy G, Cimbek A, Acar Y, et al. Combined portal, splenic and mesenteric venous thrombosis in inactive ulcerative colitis with heterozygous mutation in MTHFR gene: A rare case of thrombophilia. *J Res Med Sci* 2011;16:1500-6.
21. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-64.
22. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV con-sensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
23. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2464-70.
24. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010;123:111-9.