

TC  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROZU OLMAYAN ERİŞKİN HASTALARDA OLUŞAN KRONİK PORTAL VEN  
TROMBOZUNUN ETYOLOJİK DAĞILIMI

Dr.Samir HASANOV  
UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

ANKARA

2011



TC  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROZU OLMAYAN ERİŞKİN HASTALARDA OLUŞAN KRONİK PORTAL VEN  
TROMBOZUNUN ETYOLOJİK DAĞILIMI

Dr.Samir HASANOV

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Yusuf BAYRAKTAR

ANKARA

2011

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde, benim doğru yolda ilerlememde, olguların tanı ve tedavisinde en önemli rolü olan değerli hocam ve tez danıőmanım Sayın Prof.Dr.Yusuf BAYRAKTAR' a, çalışmanın istatistiği ve çalışma boyunca bana destekçi olan Sayın Uzm.Dr.Özgür HARMANCI ve Uzm.Dr.Burak ÖZŐEKER' e, tez çalışması boyunca bana hem teknik hem de manevi destekte bulunan değerli eőim Zeynep HASANOV' a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Dr.Samir HASANOV, Prof.Dr.Yusuf BAYRAKTAR**

### **SİROZU OLMAYAN ERİŞKİN HASTALARDA OLUŞAN KRONİK PORTAL VEN TROMBOZUNUN ETYOLOJİK DAĞILIMI**

**ANKARA, 2011**

Çalışmanın amacı kronik sirotik olmayan portal ven trombozlu hastaların yaş, cins ve etyolojilerine göre dağılımını belirlemektir.

PVT portal hipertansiyonun kronik karaciğer hastalığı yokluğunda farklı klinik seyir ve tedavisi olan nadir sebeplerinden birisidir. Hastalığın yaş, cins ve etyolojik dağılımının iyi bilinmesi izlem ve tedavide çok önemlidir.

Bu çalışma, tanımlayıcı retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve portal vene bası yapan her hangi tümoral oluşumlara bağlı portal ven obstruksiyonunu dışladıktan sonra toplam 119 hastada yapılmıştır. Hastalar son 40 yılda (1970-2011 yılları, genelde 1990-2011 yılları arasında ) HÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji Ünitesi'nde tetkik, tedavi ve izlemde olan erişkin hastalardan oluşmuştur. 119 hasta geriye dönük olarak taranmıştır.

Tanımlama sonucunda kadınların az da olsa üstünlüğü (K/E=62/57), ortalama tanı yaşlarının 36 olduğu gözlemlendi. Hastaların büyük çoğunluğunun etyolojisinde 1 veya birden fazla trombofilik faktör olduğu (49 hasta), 24 hastada ise myeloproliferatif hastalık olduğu saptandı. 14 hasta ise idyopatik olarak kabul edildi.

Sonuç olarak her masif splenomegali, varis kanaması, karın ağrısı, pansitopeni, ile gelen hastada sirozdışı portal hipertansiyon, bununda PVT kaynaklı olabileceği düşünülmeli ve bu hastalar trombofili, myeloproliferatif hastalık açısından araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler; PVT, portal hipertansiyon, portal ven obstruksiyonu, splenomegali, trombofilik faktör

## ABSTRACT

**Dr.Samir HASANOV, Prof.Dr.Yusuf BAYRAKTAR**

### **ETHIOLOGIC DISTRIBUTION OF CHRONIC NONCIRRHOTIC PORTAL VEIN THROMBOSIS IN ADULT PATIENTS**

**ANKARA, 2011**

The aim of this study is to determine the distribution of chronic non-cirrhotic portal vein thrombosis (PVT) in adult patients with regard to age, sex, and etiology.

Chronic non-cirrhotic PVT is a rare cause of the portal hypertension in the absence of chronic liver disease which has different clinical progress, follow-up and treatment. Age, sex and etiological spectrum of this disease is very important for treatment and follow-up.

This is a descriptive, retrospective-cohort study. One hundred and nineteen patients followed up in Hacettepe University Medical School Gastroenterology Department in the last 40 years (total follow up period: 1970-2011, major accumulation between 1990-2011 ) were included in the study after exclusion of patients with chronic liver disease, cirrhosis and portal vein obstruction caused by any mass effect.

Overall, the mean age of diagnosis for the patients was 36 years, with a slight female predominance (female/male: 62/57). In most of the patients (n: 49) at least one thrombophilic factor was identified in the etiology of PVT. There were 24 patients with a myeloproliferative disorder, whereas 14 patients were concluded as idiopathic PVT.

In conclusion, noncirrhotic PVT should be considered in every patient that has been admitted to hospital with splenomegaly, variceal bleeding, abdominal pain and pancytopenia.

Keywords; PVT, portal vein thrombosis, portal vein obstruction, splenomegaly, thrombophilic factor

## İÇİNDEKİLER

Giriş	2
Teşekkür	3
Özet	4
Abstract	5
Simgeler ve kısaltmalar	8
Şekiller	9
Tablolar	10
Giriş	11
Genel bilgiler	12
Etyoloji	12
Faktör 5 Leiden mutasyonu	13
Faktör 2 mutasyonu	14
MTHFR gen mutasyonu	15
Protein C eksikliği	15
Protein S eksikliği	16
Antitrombin eksikliği	16
Faktör 8 yüksekliği	16
Myeloproliferatif hastalıklar	16
Polisitemi Vera	17
Esansiyel Trombositoz	18
Primer Myelofibrozis	18
Antifosfolipid sendromu	19
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	20
Behçet hastalığı	20
Oral kontraseptifler	20

Klinik	21
Akut PVT	21
Kronik PVT	22
PVKT	22
Varis	22
Portal gastropati	23
Splenomegali ve hipersplenizm	23
Assit	23
Sarılık ve portal duktropati	24
Karaciğer histolojisi	25
Tedavi	25
Gereç ve Yöntemler	26
Amaç	26
Hastalar ve Yöntemler	27
İstatistiksel analiz	27
Bulgular	28
Tartışma	36
Sonuçlar ve Öneriler	39
Kaynaklar	40

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PVT	PORTAL VEN TROMBOZU
PVKT	PORTAL VEN KAVERNOMATOZ TRANSFORMASYONU
KHF	KONJENİTAL HEPATİK FİBROZ
BCS	BUDD-CHIARİ SENDROMU
FVL	FAKTÖR 5 LEİDEN MUTASYONU
APC	AKTİVE PROTEİN C REZİSTANSI
EHPVT	EKSTRAHEPATİK PORTAL VEN TROMBOZU
PV	POLİSİTEMİ VERA
MPH	MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR
APS	ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU
OKS	ORAL KONTRASEPTİF
VTE	VENÖZ TROMBOEMBOLİZM
PB	PORTAL BİLİOPATİ
ET	ESANSİYEL TROMBOSİTOZ
İVK	İNFERİOR VENA KAVA
PDD	PORTAL DOUBLE DUKTOPATİ
PSCS	PSÖDOKOLANJİOSELLULER SİGN

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Akut PVT'li hastanın Portal veninin tomografi görüntüsü

Şekil 2. Kronik PVT'li hastada portal kavernom görüntüsü

Şekil 3. Splenik ven trombozuna bağlı gelişen fundus varis

Şekil 4. Portal hipertansif gastropati

Şekil 5. Portal double duktopatinin ERCP görüntüsü

## TABLULAR

Tablo 1. PVT'de lokal risk faktörleri

Tablo 2. PVT'nin sistemik risk faktörleri

Tablo 3. Tümördışı, nonsirotik, akut ve kronik PVT'nin erişkin hastalardaki risk faktörlerinin prevalans tablosu

Tablo 4. PVT'li hastaların cinsiyeti

Tablo 5. PVT'li hastaların ortalama yaşları

Tablo 6. PVT'li hastaların ortalama tanı yaşları ve takip süreleri

Tablo 7. Hastaların ilk başvuru şikayetleri

Tablo 8. Hastaların fizik muayene bulguları

Tablo 9. Hastaların etyolojik dağılımı

Tablo 10. Trombofili faktörlerinin dağılımı

Tablo 11 ve 12. PVT'de tutulan ek venler

Tablo 13. Ek sistemik hastalıklar

Tablo 14. Hastaların görüntüleme yöntemleri ile karaciğer görüntüsü

Tablo 15. Hastaların karaciğer biyopsi bulguları

Tablo 16. Hastaların ERCP bulguları

Tablo 17 ve 18. PVT'de karaciğer fonksiyon testleri, INR ve albumin düzeyleri

Tablo 19, 20 ve 21. Endoskopik değerlendirme

Tablo 22,23, 24 ve 25. Hastaların aldıkları medikal tedavilerin tabloları

## TEZ METNİ

### GİRİŞ

İntraperitoneal organları drene eden venöz damarlar tarafından oluşturulan portal venöz sistem düşük basınç (5-10mm Hg) ile karakterizedir. Portal sistemdeki bu basıncın herhangi bir nedenle 10 mmHg üzerine çıkması portal hipertansiyon olarak tanımlanır. Portal basınç = Portal venöz akım x Portal venöz çıkış rezistansı. Bu basınç vasküler yatakta akıma karşı obstruksiyon nedeniyle oluşur. Portal hipertansiyonun %80 nedeni sirozdur. %20 olguda ise karaciğer parankimi normal olduğu halde portal hipertansiyon mevcuttur. Bu durum nonsirotik Portal Hipertansiyon olarak adlandırılır. Nonsirotik PHT prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olarak 3' e ayrılır. İntrahepatik PHT'da karaciğer dokusundaki portal akım obstruksiyonuna göre presinuzoidal, sinuzoidal ve postsinuzoidal olarak ayrılır:

Nonsirotik portal hipertansiyonun sınıflandırılması (96):

#### **Prehepatik**

- Portal ven trombozu
- Splenik ven trombozu
- Splanjik arteriovenöz fistül
- Splenomegali (lenfoma, Gaucher hastalığı)

#### **Intrahepatik**

Presinuzoidal

- Şistozomiazis
- İdyopatik portal hipertansiyon / Nonsirotik portal fibrozis / Hepatoportal skleroz
- Primer biliyer siroz (ilk 2 evre)
- Sarkoidoz
- Konjenital hepatik fibroz
- Sklerozan kolanjit
- Hepatik arteriopedal fistül

Sinuzoidal

- Arsenik maruziyeti
- Vinil klorid toksisitesi
- Vitamin A toksisitesi
- Noduler rejeneratif hiperplazi

Postsinuzoidal

- Sinuzoidal obstruksiyon sendromu (Veno-okluziv hastalık)
- Budd-Chiari sendromu

#### **Posthepatik**

- IVK obstruksiyonu
- Kardiyak nedenler (konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati)

Nonsirotik PHT'nin en önemli 2 nedeni kronik Portal Ven Trombozu (PVT) ve Budd-Chiari Sendromudur.

Budd Chiari Sendromu (BCS)

Herhangi bir patolojik sebepten dolayı karaciğerden çıkan kanın normal akımında engelin ortaya çıktığı durumdur. Hepatik venlerin veya intra/suprahepatik inferior vena kavanın çeşitli nedenlerle tıkanması sonrası ortaya çıkar (1,2,3). İlk kez 1846'ta Budd ve 1899'da Chiari tarafından tanımlanan bu sendromda tıkanıklık karaciğer venüllerinden sağ atriyum ile İVK'nin birleştiği yere kadar olabilir (4). Hastalık genelde tromboz sonucu ortaya çıkar. Tromboza sebep olan nedenler ise ya kalıtsal ya da kazanılmış nedenlerdir (5,6).

#### Portal Ven Trombozu (PVT)

Ana, sağ veya sol portal venin tıkanması sonucu ortaya çıkar. Otopsi raporlarına göre genel popülasyonda sıklığı %1'dir. Akut ve kronik olarak 2'ye ayrılır. Hem lokal, hem kalıtsal hem de kazanılmış birçok nedeni vardır. Eğer damar duvarının lümen içerisinden zedelenmesi sonucu ortaya çıkmışsa primer, dışarıdan bası sonucu (tümör, kist vs.) ise sekonder olarak adlandırılır. Genelde multifaktöryeldir. İnflamatuvar abdominal fokusta divertikülit, apendisit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolanjit, karaciğer sirozu vs. gibi nedenler mevcuttur (7,8).

#### GENEL BİLGİLER

##### ETYOLOJİ:

##### Tablo 1. PVT'de lokal risk faktörleri

###### Kanser

-Herhangi bir karın içi organ

###### Fokal inflamatuvar lezyonlar

-Neonatal omfalit, umbilikal ven kataterizasyonu

-Divertikülit, apendisit

-Pankreatit

-Duodenal ülser

-Kolesistit

-Tüberküloz lenfadeniti

-Crohn hastalığı, Ülserativ kolit

-Sitomegalovirüs hepatiti

###### Portal venöz sistemde zedelenme

-Splenektomi

-Kolektomi, gastrektomi

-Kolesistektomi

-Karaciğer transplantasyonu

-Abdominal travma

-Cerrahi portosistemik şantlar, TİPS

-Yatrojenik (karınıçi kitleden ince iğne aspirasyonu)

###### Siroz

-Presipite edici faktörler; splenektomi, TİPS disfonksiyonu, trombofili gibi

Malignansilerin tüm PVT vakalarının %21-24'den sorumlu olduğuna dair görüşler mevcuttur. Özellikle hepatik veya pankreatik kaynaklı malignansilerdir. Neoplastik PVT'de direkt vasküler invazyon, tümörün direkt basısı, hiperkoagulopati gibi durumlar sorumlu tutulmaktadır (9,10). PVT'nin sirozun erken evrelerinde prevalansı %1 gibi olsada, karaciğer transplant adayı olarak gösterilenlerde %30'lara çıkmaktadır (7,11). Hepatosellüler karsinomda insidansı %10-40'dır (12).

Diğer önemli etyolojik nedenler myeloproliferatif hastalıklar ve protrombotik olayları kapsayan sistemik nedenlerdir. Prevalansı %40 ile %60 arasında değişir. Tablo 2'de bu durumlar özetlenmiştir (7,13).

PVT'nin sistemik risk faktörleri:

Kalıtımsal

- Faktör 5 Leiden mutasyonu
- Faktör 2 ( Protrombin ) mutasyonu
- MTHFR gen mutasyonu
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Antitrombin eksikliği
- Faktör 8 yüksekliği
- Faktör 9 yüksekliği

Kazanılmış

- Myeloproliferatif hastalıklar
- Antifosfolipid sendromu
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Behçet hastalığı
- Oral kontraseptifler
- Gebelik ve lohusalık
- Hiperhomosisteinemi
- Malignansi

Faktör 5 Leiden mutasyonu - (G1691A) kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. Patogenezinden protein C'nin aktivitesine direnç göstermesi sorumludur. Mutasyon 506. aminoasit pozisyonundaki tek bir nükleik asitin yerdeğiştirilmesi(Glutamin→Arginin) sonucu oluşur. FVL mutasyonu penetransı azalmış otozomal dominant kalıtım gösterir. Mutasyonu taşıyan tüm bireylerde sağlık problemleri görülmeyebilir. Heterozigotların %10'unun ve homozigotların hemen hepsinde yaşamları süresince venöz tromboz oluşma riski vardır (14). FV gen bölgesinde 10. ekzonda bir nokta mutasyonunun (G1691A) meydana gelmesi ile 1691. sıradaki Guaninin yerine Adenin bazı geçer. Bu değişim FV molekülünde aminoasit

diziliminde kendini gösterir ve 506. sıradaki Arginin'nin Glutamin'e dönüşmesine sebep olur (15,16). 1994'de Bertina ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu mutasyon FV Leiden yada FV Q506 olarak tanındığı gibi R506Q yada G 1691 A şeklinde de anılmaktadır. FV de oluşan bu mutasyon APC tarafından tanınan majör proteolitik kesim bölgesini yok eder ve FV, APC'ye karşı rezistanslı duruma gelir, fakat normal prokoagulan aktiviteye sahiptir (17). FVL normal FV den 10 kat daha yavaş inaktive olur ve dolaşımında daha uzun süre kalır. Bunun sonucunda protrombin F1+2 fragmanlarında ve diğer aktive koagülasyon markırlarında artış ve koagülasyona yatkınlık durumu ortaya çıkar (15). Sonuç olarak FVL mutasyonu aktive protein C'nin aktivesine rezistansın olduğu kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur (18). İlk DVT epizodu olanlarda yaklaşık saptanma riski % 20'dir. Normal sağlıklı populasyonda %3-5 oranında görülür. BCS'de prevalansı daha yüksektir (%23-31). FVL'li hastalarda BCS'nin rölative riski 11.3' tür. Diğer trombofili faktörleri ile birleştiğinde risk daha da artır (örneğin FVL'li oral kontrseptiv kullanan bayan). EHPVT'da BCS'ye oranla prevalansı daha düşüktür (%8-30) (19,20).

Faktör 2 (Protrombin 20210) mutasyonu – Bu gen mutasyonu 1996 yılında Poort ve arkadaşları tarafından venöz tromboembolizm öyküsü olan ailelerde tespit edilmiş (71). Protrombin (Faktör2 ) koagülasyon kaskadının son ürünü olan trombinin prekürsörüdür. Vitamin K bağımlı karaciğerden sentezlenen bir proteindir. Bildiğimiz gibi vitamin K protrombinin aktivlenmesi için gama karboksilasyonda iştirak eder. Protrombin geni kromozom 11p11-q12'de yerleşen 14 ekson ve 13 introndan oluşan gendir. Gendeki asıl sorun nukleotid 20210'da Guaninin Adenine geçişine bağlı 3'cü okunmamış bölgenin oluşmasıdır. Bu tromboz için risk faktörü oluşturur. Heterozigot taşıyıcıların %30'un da plazma düzeyleri normal bireylere göre yüksek olur (21). Prevalansı jeografik dağılım nedeniyle değişkendir. %0,7 ila %6,5 arasında değişir. En yüksek oranın İspanya'da olduğu görülmüştür (%6,5) (22). Heterozigot bireyler de derin ven trombozu, tekrarlayan trombozlar, serebral ven trombozu ve arteriyel tromboz riski artmıştır. Homozigotlar hakkında fazla bilgi olmasa da riskin daha yüksek olduğu düşünülür. BCS'de %5-6 gibi gözüktür. Rölative risk 2,1'dir. PVT'da %3-4 arasında değişir. Bazı serilerde %20'lere çıkan yayınlar mevcuttur (23,24, 95). PVT'deki risk yüzdesi aşağıdaki tabloda (72) gösterilmiştir:

Tablo 3. Tümör dışı, sirotik olmayan, akut ve kronik PVT'nin erişkin hastalardaki risk faktörlerinin prevalans tablosu.

Risk faktörü	PVT'li hastalar
Myeloproliferatif hastalıklar	
-Klasik	%17
-Atipik	%14
Antitrombin eksikliği	%0-26
Protein C eksikliği	%0-26
Protein S eksikliği	%2-30
Faktör 5 Leiden	%6-32
Protrombin gen mutasyonu	%14-40
MTHFR gen mutasyonu	%11-50
Antifosfolipid sendromu	%6-19
Hiperhomosisteinemi	%12-22
Son gebelik	%6-40
Son OKS kullanımı	%12

MTHFR gen mutasyonu – Kalıtsal trombofililerden (pıhtılaşma bozukluklarından) birisi olan MTHFR gen mutasyonunda metilentetrahidrofolat enzim geninde mutasyon sonucu homosistein düzeyi artar (hiperhomosisteinemi) ve pıhtılaşmaya eğilim oluşur. En sık C677T mutasyonu görülür. Bu mutasyonda gende Alaninin Valin aminoasit rezidüsüne dönüşümü sonrası ortaya çıkar. Afrikan Amerikalılar'da, Kuzey Amerika ve Avrupa nüfusunda daha geniştir (69). Mutasyon sonucu anormal homosistein seviyeleri venöz ve arteriyel tromboz riskinde artışa yol açır. Heterozigotlarda homosistein düzeyi normal olsada, homozigotlarda artmıştır ve bu hastalarda endojen folat düzeyinde de azalma mevcuttur (70).

Protein C eksikliği – vitamin K bağımlı karaciğerden sentezlenen proteindir. Protein C ilişkili gen kromozom 2'de (2q 13-14) yerleşir (25). Kanda zimojen şeklinde dolaşır ve serin proteaz ile aktive olarak (aPC) antikoagulan etki gösterir. Primer etkisi koagülasyon faktörlerinden Va ve VIIIa inaktive edir. Bu trombin üretimde önemli noktadır. Aktive protein C'nin etkisi diğer vitamin K bağımlı protein S'in birlikteliği ile daha fazladır (26). Heterozigot protein C eksikliği otozomal dominant geçiş gösterir. Sıklığı 1/200-1/500 arasında değişir (27). Venöz ve arteriyel trombozlar olur.

Protein S eksikliği- vitamin K bağımlı glikoproteindir. Protein C'nin kofaktorudur. Protein S'in varlığında aktive protein C aktive faktör 5 ve 8'i inaktive eder. Bu da trombin üretiminin engellenmesine neden olur. Kendisi aynı zamanda protrombin aktivasyonunu direkt yolla da engeller (28,29). 2 homolog geni vardır (PROS1 ve PROS2) ve kromozom 3'te yerleşir. Konjenital protein S eksikliği ilk olarak 1984 yılında rapor edilmiş (30). Kazanılmış protein S eksikliği hamilelikte ve oral kontrseptiv kullanımında olur. Daha nadir olarak dissemine intravasküler koagülasyon, HIV enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı ve nefrotik sendromda olur (31,32,33,34). Derin ven trombozu ile ilişkin çalışmalar mevcut. Arteriyel sistemde tromboza ait birkaç vaka halinde veriler mevcuttur. BCS'de %0-6 oranında, EHPVT'da % 2-30 oranında etyolojiden sorumlu tutulur (34,35).

Antitrombin eksikliği – vitamin K'dan bağımsız glikoprotein olup trombinin major inhibitörüdür. Aynı zamanda diğer serin proteaz koagülasyon faktörlerini de (Xa ve XIa gibi) inhibe eder. Plazmada aktif monomer ve inaktif "latent" formda bulunur. Bunlar sağlıklı bireyde denge halindedirler. Kalıtsal ve kazanılmış eksikliği söz konusudur. Kalıtsal eksiklik tip1 ve tip2 olarak 2'ye ayrılır. Tip1'de proteininin üretiminde sorun olsada tip2'de asıl sorun üretilen molekülün defektli olmasıdır (36). Kazanılmış eksiklik dissemine intravasküler koagülasyon, nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı, oral kontrseptif kullanımında görülür (37). İspanya'da yapılan 2132 farklı zamanlarda seçilmiş nonselektif hastaların etyolojik taramasında %12,3'de antikoagulan protein eksikliği saptanmış. Bunların %7,3'ü protein C, %3,2'si protein S, %0,5'i ise antitrombin eksikliği çıkmış (38). BCS'de %0-4 arasında, kronik PVT'de %0-4,5 arasında etyolojide rol alır (34,35).

Faktör 8 yüksekliği – Bazı BCS ve PVT vakalarında rapor edilmiştir. Ama akut faz reaktanı olduğunu unutmamak lazımdır. Eğer böyle bir durumda şüphe varsa farklı zamanlarda diğer akut faz reaktanları ile birlikte bakılmalıdır. DVT'nin etyolojisinde %15-25 hastada yükseklik saptanmıştır (39,40)

Myeloproliferatif hastalıklar - Myeloid serinin (granulositik, eritroid ve megakaryositik) kemik iliğinde aşırı çoğalması ile giden pluripotent kök hücre hastalığıdır. 1951 yılında Amerikalı Hematolog Willam DENSMARK tarafından tanımlanmıştır. Başlıca olarak Polisitemi vera, Esansiyel trombositoz, Myelodisplastik hastalık, Kronik myeloid lösemi ve Primer

myelofibrozis içerir (41). Klasik myeloproliferatif hastalıklar arasında sadece Kronik Myeloid lösemi genetik olarak kromozom 9 ile 22 arasında resiprokal translokasyonla karakterizedir. Vakaların %95'inde kromozom 22'de kısalma olur (Filadelfia kromozomu). Bu vakalarda PCR ile BCR-ABL füzyonunun tespiti önemlidir (42). Trombozun KML'de çok nadir görülmesi ( literatürde KML tanısı ile izlenirken Budd-Chiari sendromu tanısı alan bir vaka ve splenektomi sonrası portal ven trombozu bildirilen bir vaka vardır ) nedeni ile araştırmamızda konu edilmemiştir (43,44).

Polisitemi Vera Rubra (PVR)-- BCR/ABL negatif 3 klasik myeloproliferatif hastalıktan birisidir. Her 3 seride artışla giden eritroid proliferasyonun bağımsız büyüme faktörünün de iştiraki ile klonal kök hücre hastalığıdır. Prevalansı her 100 binde 2,3'tür. Ortalama tanı yaşı 60 olsada tanı konulan hastaların %7'de 40 yaş altı, hatta nadiren çocuk yaş grubunda da saptanmıştır. Eritropoetinden bağımsız olmasına karşın İnsulin Like Growth faktör 1, İnterlökin 3, Granulosit –monosit stimule edici faktör ve Trombopoetine hassastır. Hastalıktaki asıl patolojilerden birisi JAK2 kinaz mutasyonundaki aktivasyondur. Hastaların %65-97'sinde bu mutasyona rastlanır. Vazomotor, trombohemorrajik ve nonvasküler semptomlarla gider. Vazomotor semptomlar başağrısı, geçici nörolojik ve okuler değişiklikler, tinnitus, pareteziler vs. gibi. Nonvasküler semptomlardan başlıca kaşıntı ve hiperkatabolik durumlar söylenebilir. Polisitemi Veralı hastaların %20'sinde trombozlar ve bunların %20-30'unda da rekürren trombozlar görülür. Arteriyel tutulumda miyokard iskemisi, dijital iskemiler, inme gibi durumlar söz konusudur. Hastalıkta BCS ve PVT'nin insidansı %10'dur (45). Eğer bir hastada hemoglobin ve hemotokrit değerleri yaş ve cinse göre 95.persantilin üzerindeyse, eğer hastanın eski hemoglobin düzeyinden büyükse veya aşağıdaki durumlardan bir veya birkaçı varsa PV'den şüphelenmek lazım:

- Persistan lökositoz
- Persistan trombositoz
- Demir eksikliğine sekonder mikrositoz varsa
- Artmış lökosit ALP
- Splenomegali
- Jeneralize kaşıntı
- Alışılmadık tromboz vakası (örn. Budd-Chiari sendromu)
- Eritromelalji (geçici trombotik okluzyon)

Tanıda şüphelendikten sonra serum eritropoetin düzeyi istenir:

1.Eğer değer düşükse kemik iliği biyopsisi ve periferik kanda JAK2 mutasyonu bakılır. Sonuçlara göre PV düşünülür veya tanıdan uzaklaşılır.

2.Eğer değer yüksek çıkarsa PV olası değildir.

3.Eğer değer normal çıkarsa 2 ayrı yolda değerlendirilir; hastada PV'ye ait ciddi klinik ve laboratuvar bulgular mevcutsa kemik iliği biopsisi ve periferik kanda JAK2 mutasyonu bakılır. Sonuçlara göre PV düşünülür veya tanıdan uzaklaşılır. Fakat hastada ciddi klinik ve laboratuvar bulgular yoksa ya periodik hemogram takibi yapılır ya da tekrar JAK2 mutasyonu bakılır pozitif ise kemik iliği bakılır, negatif ise periodik hemogram takibi yapılır.

Tedavide flebotomi ve asetilsalisilik asit önemli seçeneklerdir.

Esansiyel Trombositoz – Bir diğer JAK2 mutasyon bozukluğu ile ilişkisi olan klasik myeloproliferatif kök hücre hastalığıdır. Klinik olarak %50 gibi asemptomatik seyreder. PV'de olduğu gibi vazomotor disfonksiyon görülebilir. Ama hayati önemli komplikasyonları tromboz, hemoraji ve akut myeloid lösemi, primer myelofibroze dönüşümüdür. Yine arteriyel ( serebrovasküler olaylar, miyokard iskemisi, dijital iskemi gibi) ve venöz trombozlar (pulmoner embolizm, Budd-Chiari sendromu, Portal ven trombozu). Tanıda reaktif trombositozu ayırmak çok önemli. Çünkü klinik pratikte trombositeminin %80 nedeni reaktif trombositozlardır. JAK2 mutasyonu pozitifse kemik ili biyopsisi ve aspirasyonu ile diğer MPH'lar ekarte edilmelidir. Tedavide amaç trombosit sayısını 400 binin altına indirmektir. Hidroksiüre, Asetilsalisilik asit tedavi seçenekleridir (46)

Primer myelofibrozis – Belirgin anemi ve splenomegali ile gider. Anemiye neden olan sebepler ineffektif eritropoez, kemik iliğinin fibroz ve kollajen doku ile replase olması ve hipersplenizmdir. Hepatosplenomegali sekonder hemotopoez sonucu ortaya çıkar. Hiperkatobolik semptomlar (aşırı yorgunluk, terleme, ateş vs.) yanında portal hipertansiyon, assit görülebilir. Diğer klasik MPH'lara nisbeten PVT daha az görülür (47).

Portal ven trombozu veya Budd-Chiari sendromu tanısı ile gelen hastaların hemoglobin, lökosit veya trombosit değerlerinin normal ve düşük olması myeloproliferatif hastalıktan uzaklaştırmamalıdır. Bu hastalarda portal hipertansiyona sekonder hipersplenizme ve varis kanamasına bağlı yüksek olması gerekirken durum maskelenebilir.

Antifosfolipid sendromu - Vasküler tromboz veya tekrarlayan düşükler ve lupus antikoagulan antikoları (LAA) veya antikardiyolipin immunoglobulin G (IgG) ya da M (IgM) antikolarının varlığının en az 6 hafta arayla, 2 yada daha çok kez gösterilebildiği otoimmün bir bozukluktur (48). Hastalık başka majör otoimmün hastalık olmadan bulunursa primer, majör otoimmün bir hastalıkla beraberse sekonder APS olarak sınıflanır. Annexin-V, fosfolipid ve kalsiyum bağlayıcı bölgeleri dışbükey yüzünde yerleşmiş, içbükey disk şeklinde bir proteindir. Anyonik fosfolipidlere karşı yüksek afinitesi vardır ve antikoagulan etkisi, koagulasyon faktörlerini fosfolipid yüzeylerden ayırma yeteneği sayesinde (51). Heparan sülfat, annexin-V'in fosfolipid yüzeyine bağlanmasına yardımcı olur veya bu bağı stabilize eder (52). Annexin-V, plasental trofoblastlarda yapısal olarak eksprese edilir ve böylece intervillöz sıvının akışkanlığını sağlar (53). Pre-eklamptik hastalarda, annexin-V'in plasental trofoblastlar tarafından eksprese edilmesi azalmış olabilir; bu da intervillöz aralıkta aşırı pıhtılaşmaya yol açabilir (54). Ek olarak annexin-V, vasküler endotel hücreleri tarafından eksprese edilebilir (51). Antifosfolipid antikolar, annexin-V'i, plasental trofoblastlar ve vasküler endotel hücrelerin yüzeyinden,  $\beta$ -2 glikoprotein I'e bağlı olarak ayırabilir ve böylece trombogenezisi destekleyebilir (55). Antifosfolipid antikolar-  $\beta$ 2- GPI kompleksleri, annexin-V kalkanını bozar ve fosfolipidleri bloke etmekten çok, belirgin şekilde ortaya çıkarır. Böylece, anyonik fosfolipid yüzeyde net bir artış meydana gelir, bu da pıhtılaşmayı destekler. Protein C yolu, trombin, endotel hücrelerin yüzeyinde trombomoduline bağlandığı zaman başlar ve endojen antitrombotik bir mekanizma olarak rol oynar (56). Trombin, trombomoduline bağlı olduğunda prokoagulan özelliklerini kaybeder ve protein C'yi aktif şekline dönüştürür. Aktive olmuş protein C (APC), serbest protein S'le birleşerek faktör Va ve VIIIa'yı parçalar. Antifosfolipid antikolar, protein C yoluyla çeşitli mekanizmalarla etkileşebilir: bunlar a) protein C'nin, trombomodulin-thrombin kompleksiyle aktivasyonunun azalması; b) APC-protein S kompleksinin birleşmesini önlemek; c) APC aktivitesinin inhibisyonu ; d) faktör Va ve VIIIa'yı, APC tarafından proteoliz edilmekten korumasıdır (57). Bunlara ek olarak, APS'li hastalarda çoğu kez protein S eksikliği de vardır (58,59) . Antifosfolipid antikolar sendromu denildiğinde en sık saptanan antikolar lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikolar ve anti- $\beta$ 2 glikoprotein I'dir. Lupus antikoagulanı klinik koagulasyon testlerinde uzamayla, antikardiyolipin ve anti- $\beta$ 2 glikoprotein I antikoları ise klinik immunassay'la saptanır (49). APS'nin en sık görülen klinik belirtisi, venöz tromboz ve özellikle bacaklardaki derin ven

trombozu (DVT)'dur . DVT gelişenlerin %50'sinde pulmoner emboli (PE) görülür . Arteriyel tromboz, venöz trombozdan daha seyrek görülür. Beyin, arteriyel trombozun en sık olduğu bölgedir ve arter tıkanmalarının yaklaşık yarısı felç ve geçici iskemik ataklara (TIA) yol açar (50). Hastalarda aynı zamanda Portal ve hepatik ven tutulumu görülür (97). EHPVT'deki prevalansı %1-11 arasında değişir (60).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) – PİG-A genindeki mutasyon sonucu hücre membranındaki protein; GPI anchor'da (GLYCOSYLPHOSPHATIDYLINOSITOL ANCHOR) defekt sonucu ortaya çıkan nadir hastalıktır. PİG-A genindeki anormallik sonucu bu proteinlerden olan CD59 ve CD55'te kısmi veya tam eksiklik ortaya çıkar (61). Bu bozukluk sonucu etkilenmiş hücreler kompleman etkisine hassas hale gelir. Normal hücreler karşın PNH hücreleri kompleman sonrası daha çabuk hemolize uğrar. Hastalığın başlıca klinik manifestasyonu hemolitik anemi, kemik iliği hipoplazi - aplazisi, hiperkoagulopati ve venöz-arteriyel trombozlardır. İntrabdominal damarlardan hepatik ven, portal, splenik, mezenterik venlerde tromboz görülür. Daha çok hepatik venlerin tutulduğuna dair kanıtlar vardır. Sonuçta portal hipertansiyona bağlı splenomegali ve hipersplenizm ortaya çıkar (62).

Behçet hastalığı – Birçok tutulum ve bulguları bir vaskülitik hastalık olduğuna bağlanır. Küçük, orta, büyük olmak üzere hem venöz hem de arteriyel sistemi tutabilir. Behçet hastalığının 1/3'ünde büyük çaplı arteriyel sistem tutulur. Genelde karotid, pulmoner, aortik, iliak, popliteal damarlar tutulur (63). Venöz sistem tutulumu arteriyel sistemden daha fazladır. Inferior ve superior vena cava, Budd-Chiari sendromu, dural sinus tutulumu ve diğer intraabdominal venlerin tutulumunun yüzeysel ve derin ven trombozundan daha sık olduğu görülmüştür. 493 Behçetli hastada yapılan çalışmada; 53 hastada bir veya birden fazla büyük çaplı damar tutulumu gerçekleşmiş. 53 hastanın 14'ünde hepatik ven trombozu, 8'inde aynı zamanda inferior kava tutulumu, 2'sinde ise ek olarak inferior vena cava ve portal ven tutulmuştur (64). Türkiye'de 2319 behçetli hastada vasküler sistem tutulumunun prevalansı %14,3 saptanmış ve genelde erkek bireylermiş (65).

Oral kontraseptifler (OKS) – Hem düşük hem de yüksek doz oral östrojen preparatları ile venöz tromboembolizm riski artmıştır (66). Obezite riski arttıran nedenlerdendir. 454 vakalı bir çalışmada OKS kullanan obez bayanlarda risk 10 kat artış göstermiştir (67). İlerlemiş yaş

diğer risk faktörüdür. Bu yüzden perimenopozal obez kadınlara OKS kullanımında dikkatli olunmalıdır. 3.jenerasyon progesteron içeren OKS preparatlarında da risk artmıştır. 471 venöz tromboembolizmlili ve 1722 kontrol gruplu vaka kontrol çalışmasında venöz tromboembolizm riski 3.jenerasyon progesterin içeren OKS’lerde risk artmıştır; odds ratio:1,5 (68). Herediter trombofili olan kadınlarda OKS kullanımı riski artırır. Bir retrospektif kohort çalışmasında PC, PS ve AT eksikliği olan kadınlarda OKS kullanımı prevalansı %3,5’ten %12’ye arttığını göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü OKS kullanan hastalarda FVL mutasyonu taranması önermiyor (66).

PVT klinik olarak akut ve kronik diye 2 yere ayrılır:

Akut PVT – Portal venin akut obstruksiyonu ani başlangıçlı karın ağrısı ile ortaya çıkabilir. Diğer semptomlar bulantı, kusma, ishaldir. Bu şikayetler intestinal iskemi ve konjesyonun sonucudur (73). Asemptomatik de olabilir. Fizik muayenede splenomegali genelde vardır, ama asit çok beklenen bulgu değildir. Genelde karaciğer enzimleri normaldir. Noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile kolay tanı konulabilir. Tanı konulduktan sonra etyoloji araştırılır. Bir tek neden bulunduğu yetinmemek lazım, çünkü multifaktöryel olabilir. İlginç olan nokta akut PVT’li hastada PVT veya altta yatan karaciğer hastalığına bağlı trombojenik faktörler bozuk olabilir. Bu sentez fonksiyonundaki azlığa bağlıdır. İlk olarak düşük plazma protein C ve S, antitrombin seviyeleri görülebilir. Bu da doğal eksiklikle karışabilir (74). Septik pyleflebit PVT’li hastalarda ateş, titreme, ciddi karın ağrısı ile giden durumdur.

Aşağıda sistemik koagülasyon bozukluğuna bağlı gelişen 27 yaşındaki bayan hastanın geniş Portal ven trombozunun tomografi görüntüsü gösterilmiştir. Karaciğer hepatic arterden beslenir. Courtesy of Jonathan Kruk, MD, Uptodate, 2010 (Şekil 1)

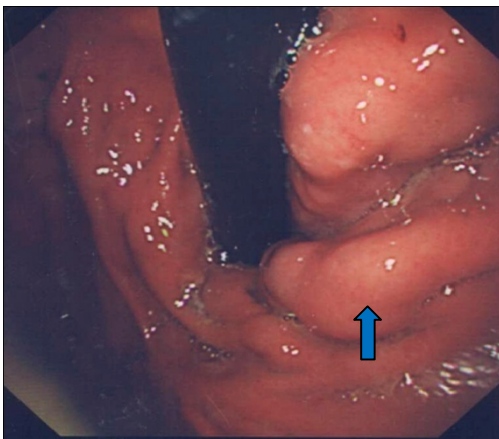


Kronik PVT – Portal vendeki tromboz spontan rezolüsyona uğramayan hastalarda ortaya çıkar. Portal venin etrafındaki kollateral damarlara portal kavernom adı verilmiştir. Bu kronik PVT'nin en önemli görüntüleme bulgusudur. Daha uzun süreli tromboz durumlarında portal ven üzerini kaplayan fibrotik banttı dolayı görünmez hale gelir. Kollateral gelişimi dışında diğerkompansatuar mekanizma hepatic arter çapının artışıdır (75). Aşağıda portal kavernomun görüntüsü verilmiştir (radiology.rsna.org n Radiology: Volume 258: Number 1— January 2011) (Şekil 2):



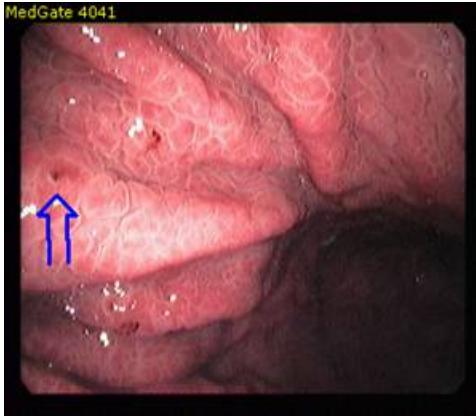
Varis - Presinuzoidal portal hipertansiyonda daha sık rastlanır. Tutulan portal sistem bölgesine göre varisin tipi değişir. Örneğın; Splenik ven tutulumunda daha çok midenin fundus kısmında gastrık varis oluşur.

Aşağıdaki fotoğrafta splenik ven trombozuna bağı gelişen portal hipertansiyonlu hastanın fundus varisi gösterilmiştir (Gastroenteroloji Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 20/06/11) (Şekil 3):



Bu hastalarda en önemli komplikasyonlardan birisi oluşan varislere bağlı kanamalardır. Tanı konulan hastaların ortalama %50-70'inde varis kanaması görülür. Siroza bağlı PVT'den farklı olarak bu hastalarda kanamaya bağlı hepatik ensefalopati, ciddi hepatik yetmezlik ve ölüm riski çok azdır. Kronik PVT'li hastaların %85-90'ında özofagus varisi olur. Aynı zamanda bu hastaların %30-40'ında eşzamanlı gastrik varis gözlemlenir. Varisi olan hastaların %58'inde geniş (F2'den F3'e), kırmızı varisler olur (76).

Portal gastropati – Portal hipertansif gastropati (PHG) sıklıkla portal hipertansiyonlu hastalarda kırmızı benekli veya beneksiz mozaik patern ile karakterize bir endoskopik görünümün tanımlamasıdır. PHG portal hipertansiyona bağlı kanamaların önemli nedenleri arasında tanımlanmaktadır. Özofagus ve gastrik varislere nazaran daha az sıklıkta görülür (95). Aşağıdaki fotoğrafta portal hipertansif gastropati gösterilmiştir (Şekil 4).

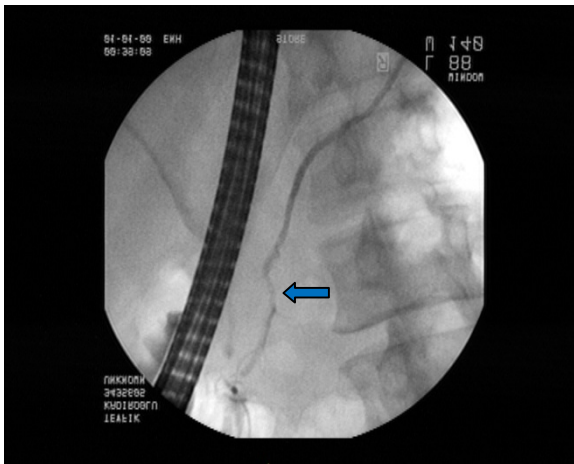


Splenomegali ve hipersplenizm – Hastaların %50'inde massiv dalak büyüklüğü saptanır. Bunların da %10'unda eş zamanlı pansitopeni bulguları mevcuttur. Oluşma mekanizması net bilinmemekle birlikte venöz konjesyonun rol aldığına dair düşünceler mevcuttur. Bu hastalarda splenomegalinin derecesi ve büyüklüğü siroza bağlı gelişenlerden daha şiddetlidir (77). Altta MPH'sı olan hastalarda tüm kan serileri normal veya düşük olabilir.

Assit – Hastaların %10'unda saptanır. Genellikle gastrointestinal sistem kanamalarının izlemi sırasında yoğun hidrasyona bağlı gelişen dilusyonel hipoalbuminemilerde olur. Diğer taraftan portal vendeki basınç >12 mm Hg olduğunda da asit yapımı oluşur. Ama siroza bağlı durumlardan farklı olarak bu presinuzoidal portal hipertansiyonda tetikleyici ortam olmazsa daha az asit gelişir (örneğin; gastrointestinal kanamada yoğun hidrasyona bağlı

hipoalbuminemi gibi). Farklı olarak, postsinuzoidal portal hipertansiyonda asit genel bulgulardan biridir (Budd-Chiari sendromu gibi) (78).

Sarılık – genelde hastaların %5’inde görülür. Portal ven trombozu ve oluşan portal kavernamatoz transformasyonun koledoka yaptığı bası zamanla inkomplet obstruksiyona yol açacağından sarılık görülebilir. Trombüsün portal vendeki yerleşim yerine ve ciddiyetine göre safra yollarındaki radyolojik görünüm de farklı olabilir. Bu görünümlere ilk kez 1992 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ünitesinde yayınlanan çalışmada “Pseudocholangiocellular carcinoma sign (PSCS)” ismi verilmiş olup daha sonra “portal biliopati”, “yalancı sklerozan kolanjit belirtisi” isimleri verilmiştir. Ancak 2011 yılında yapılan bir çalışmada “portal biliopati” tanımlamasının yanlış olduğu, çünkü safrada herhangi bir patoloji olmadığı bilindiğinden “portal duktopati” ismi verilmiştir. Eğer bu patoloji (portal sistemdeki tromboze venlerin ve venöz kollaterallerin duktal basısına bağlı fibroz ve striktür formasyonu) hem koledok, hem de pankreas kanalını etkilemişse bu durum “portal double duktopati (PDD)” diye adlandırılır. Sirozu olmayan portal ven trombozlu hastada sarılık meydana çıkarsa, sarılık nedeni olarak karaciğer parankim hastalığı düşünülmemelidir (98,99). PDD’si olan hastaların %5-10’da koledokolitiazis gelişir ve bu durum kolelitiazisten bağımsız staza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu hastaların %40-80’inde minimal düzeyde total bilirubin ve ALP yüksekliği saptanır (80,81). Aşağıda PDD’nin ERCP görüntüsü verilmiştir ( Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ünitesi) (Şekil 5).



Kronik PVT’li hastalarda genelde karaciğer enzim testleri normaldir veya hafif yükselmiştir. Albumin düzeyi araya ciddi bir durum girmediği sürece normaldir

(gastrointestinal sistem kanamasında aşırı sıvı resusitasyonuna bağlı volem fazlalığı gibi) (82).

Karaciğer histolojisi – bu hastalarda direkt olarak karaciğer dokusu zedelenmediği için genelde makroskopik ve mikroskopik görünüm korunmuş olur. Ancak bu hastaların aşağı-yukarı %25’inde gross görüntüde ve %50’inde histolojik anormallikler mevcuttur. Histolojik anormallikler genelde portal fibrozis ve nonspesifik infiltratlardır. Bunlar çocuk hasta grubunda daha sık görülür (bir seride 70 hastanın %50’inde olduğu gözlemlenmiştir) (82).

#### Tedavi

Akut PVT – Transjuguler katater yoluyla streptokinaz veya doku plazminojen aktivatoru verilerek oluşan trombozun erimesine yönelik birkaç anekdotal veriler mevcut (83,84). Eğer trombozun yaşı doğru biliniyorsa ve olası bir hiperkoagulopati durumu ile ilişkiyse trombozun eritilmesi makul bir seçenek olabilir. Muhtemel trombofili faktör bozukluğuna bağlı akut PVT’de spontan rezolüsyon nadirdir ve tekrar tromboz riski artmıştır. The American Association for the Study of Liver Diseases tarafından yayınlanan verilere istinaden 3 aylık düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral antikoagülasyon verilir. Eğer hastanın trombotik durumu düzelmezse antikoagulan uzun süre devam edilmelidir (85). 95 hastalık bir seride verilen antikoagulan ortalama 234 gün sonra %39 hastada portal vena tıkanıklığı açılmış. Bu hastalarda portal venedeki tıkanıklığın açılmasındaki başarısızlık mevcut asit ve splenik ven tutulumundan bağımsız olduğu saptanmıştır (86).

Kronik PVT – Tedavi hastanın komorbiditesi ve hastalığın derecesine bağlıdır. Varisi olan hastalarda nonselektif  $\beta$ -bloker kullanımına dair somut kanıt yoktur. Bu daha çok siroza bağlı durumlarda tercih edilir. Başlangıç kanamada özofagus varislerine yapılan skleroterapi veya bant ligasyonun %80-90’ı aşan sağ kalım etkisi olduğu görülmüş. Bu durum PVKT gelişmiş hastalarda kullanılan antikoagülasyona bağlı değildir (87-90).

#### Cerrahi müdahaleler:

- Splenektomi splenik ven trombozu ve gastrik varis kanamalarında küratif olabilir.
- Diffuz portal sistem tutulumunda şant operasyonları mümkün olmayabilir. Modifiye Sugiura prosedürleri kullanışlı olabilir.

- Mezenterik ven trombozunda eğer açılacaksa mezokaval şant+ splenektomi+ sol gastrik ven ligasyonu yapılabilir.

-TİPS PVKT'si olmayan erişilebilir, dilate PVT'de kullanılabilir.

Antikoagulanın rolü PVT'da tam aydınlatılamamıştır. 136 malignitesi olmayan, nonsirotik PVT'li bir çalışmada hastaların 84'ü antikoagulan kullanmış. Hastaların %72'sinde belli tanılar mevcut: myeloproliferatif hastalıklar, Antifosfolipid sendromu, septik pieflebit. Hastaların 103'de PVT çok eskiymiş. %48'inde orta derecede özofageal varis mevcutmuş. 46 aylık izlem boyunca varis kanamasının her 100 hasta yılına 12,5 olduğu gözlemlenmiştir (91). Kanama genelde geniş ve büyük varislerde olmuş. Trombotik olayların insidansı 100 hasta/yılına göre 5,5'tir. Altta yatan protrombotik olay antikoagulan yokluğunda hastalarda tromboz için bağımsız habercidir. 2 antikoagulan kullanmayan hasta tromboz ve kanamadan ölmüş. Bu çalışmada antikoagulasyonun portal ven rekanalizasyonu ile ilişkisi bulunsada, karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşme, portal hipertansiyonda düzelme ele alınmamıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçlardan birisi antikoagulan kanama riskini azaltmaz, ama ek trombotik olayları azaltır.

Sonuç olarak, the American Association for the Study of Liver Diseases'in 2009 verilerine göre bu hastalara uzun süreli antikoagulan kullanılmalıdır (en az 3 ay).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Amaç:

- 1) 1969-2011 yılları arasında (önemli not; hastaların sadece 7'si 1969-1990 yıllarında tanı almış, takipleri HÜTF Gastroenteroloji Ünitesinde devam etmiştir veya etmektedir) HÜTF Gastroenteroloji Bölümünde tetkik ve tedavi edilen kronik nonsirotik PVT'li hastaların yaşa ve cinse göre dağılımını belirlemek.
- 2) Hastaların ortalama yaşları, tanı yaşları ve etyolojik dağılımını saptamak.
- 3) Bu hastaların tanı aldıkları anda karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanları, albumin düzeylerini değerlendirmek.
- 4) Tanı aldıkları andaki endoskopik varis olup olmadığı, varis lokalizasyonu, portal gastropati yüzdeleri, tanı anında yapılan radyolojik görüntüleme ve biyopsi ile karaciğer dokusunun durumunu değerlendirmek.

- 5) Ana portal ven dışında tutulan diğer venlerin yüzdesi, ERCP ile PVKT'ye sekonder gelişen safra yollarındaki anormallikler değerlendirmek.
- 6) Hastaların son yapılan kontrol sırasındaki endoskopi ile tanı anındaki endoskopilerini karşılaştırmak ve bununla takip ve tedavide varislerde kötüleşme veya iyileşme düzeyini değerlendirmek.

#### Hastalar ve yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alındıktan sonra 1 Mayıs 2011 yılında çalışmaya başlandı. 1969-2011 yıllarında (112 hastanın tanı, tedavi ve izlemi 1990-2011 yılları arasında ) HÜTF Gastroenteroloji Bölümüne başvurmuş ve burada tetkik ve tedavi edilmiş Portal ven trombozu olan hastaların dosyaları HÜTF Arşiv Müdürlüğü'nden rica edildi. Aynı zamanda hastaların bilgileri için HÜTF Bilgi İşlem Müdürlüğü'nün sistem kayıtlarından da yararlanıldı. Eldeki kaynaklardan hastaların başvuru şikayetleri, başvurdukları andaki muayene bulguları, maruz kaldıkları risk faktörleri, yaşları, tanı aldıkları yaş, tanı koymak için kullanılan radyolojik yöntemler (Abdominal ultrasonografi, Doppler USG, CT veya MR-anjiyografi) , yapılan endoskopik görüntülemeler, çalışılmış çeşitli trombofilik faktörleri, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin düzeyleri önceden hazırlanan formlara kaydedildi.

#### Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 16 yaş üzeri erkek ve bayanlar
- 2) HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji kliniğinde takip ediliyor olmak
- 3) Görüntüleme yöntemleri ile PVT tanısı almak (normal abdominal USG, Doppler USG, abdominal CT veya MR veya CT-anjiyografi)
- 4) Sirozu veya portal vene bası yapacak herhangi bir tümörü olmayan hastalar

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS15.0for Windows). Genel olarak ,verilerin işlenmesinde sınıflama, gruplama, vasıf kombinezonu teknikleri ile toplam (sayı ya da frekanslar), oran (yüzdeler), ortalama (aritmetik ortalama, mod, medyan)

ve standart sapma gibi ölçütlerden yararlanarak tanımlayıcı istatistiksel analiz metodları kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 119 PVT'li hasta alındı. Hastaların kadın/erkek oranı ( 62/57 ) ve ortalama yaşları (45,5±15,3) tablo 4 ve 5'te verilmiştir. Hastaların ortalama tanı yaşları 36±16,4 olduğu saptanmıştır (tablo 6). Son döneme kadar bizde kayıtlı olan 75 hastanın ortalama takip süresi 106±93 ay olduğu saptanmıştır (tablo 6).

Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli K	62	52,1	52,1	52,1
E	57	47,9	47,9	100,0
Total	119	100,0	100,0	

Tablo 5. Hastaların ortalama yaşları

	N	En düşük	En büyük	Orta	Standart Sapma
Hastanın yaşı	119	15	82	45,56	15,399
Geçerli N (listebilgisi)	119				

Tablo 6. Hastaların ortalama tanı yaşları (yıl) ve takip süreleri (ay)

	N		Orta	Medyan	Standart Sapma	En düşük	En büyük
	Geçerli	Eksik					
Tanı yaşı	117	2	36,00	35,00	16,425	1	75
Takip süresi (ay)	75	44	106,17	75,00	93,445	2	495

Hastaların ilk başvuru anındaki şikayetleri göz önüne alındığında 11 hasta insidental olarak tanı aldığı görüldü (her hangi aktif bir şikayet olmadan). Tablo 7'ye dikkat edilirse hastaların büyük kısmının nonspesifik şikayetlerle başvurduğu görülür. 119 hastanın 20'si gastrointestinal kanama şikayeti ile başvurmuş.

Not: Nonspesifik şikayetlere karın ağrısı, karında şişlik, gerginlik vs.

Anemi şikayetleri: halsizlik, çabuk yorulma, yorgunluk vs.

## Gastrointestinal kanama: hematemez, melena, hemotokezya vs.

Tablo 7. Hastaların ilk başvuru şikayetleri

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli				
Nonspesifik şikayetler	46	38,7	38,7	38,7
Nonspesifik şikayetler+Anemi şik.	35	29,4	29,4	68,1
Nonspesifik şikayetler+GIS kanama şik.	15	12,6	12,6	80,7
Şikayet olmayan	11	9,2	9,2	89,9
Anemi şikayetleri	6	5,0	5,0	94,9
GIS kanama şikayeti	5	4,2	4,2	99,1
Diğer	1	,8	,8	100,0
Total	119	100,0	100,0	

Hastaların tanı aldıkları zaman fizik muayene bulgularında splenomegali ve Traube alanının yüksek oranda kapalı olduğu görüldü. %9,2'nin önemli muayene bulgusu olmadığı dosya kontrolünden anlaşıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların fizik muayine bulguları

	Sıklık	Yüzde %
Geçerli		
SM	72	60,5
Traube kapalı	66	55,4
HSM	16	13,4
Bulgu yok	11	9,2
Splenektomi skarı	7	5,9
HM	6	5,0
Assit	6	5,0
Venöz kollateral	5	4,2
İkter	3	2,9

Hastaların dosyalarından alınan bilgilere dayanarak 11 hastada tanıya yönelik herhangi bir tarama yapılmadığı sonucuna varıldı. 25 hastada myeloproliferatif hastalık olduğu görüldü ( bunlarında 15'i Polisitemi Vera, 6'sı Esansiyel Trombositoz, 3'ü Myelofibrozis, 1 hasta Myelodisplastik sendrom).

3 hastada Behçet, 4'ünde Konjenital hepatik fibroz, 4'ünde Antifosfolipid sendromu olduğu görüldü (Tablo 9). Hastaların %41'inde trombofili faktör bozukluğu olduğu görüldü ( Not; aynı hastada 2 veya daha fazla trombofili faktör bozukluğu saptandı ; %31,9). Tablo 10'da trombofili faktör bozuklukları özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların genel etyolojik dağılımı

	Sıklık	Yüzde	Değerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Tanısal değ. yapılmamış	11	9,2	9,2	9,2
İdyopatik	14	11,8	11,8	21,0
Myeloproliferativ hastalık	24	20,2	20,2	41,2
Trombofili faktör bozukluğu	11	9,2	9,2	50,4
Behçet hastalığı	3	2,5	2,5	52,9
Multipl trombofili fakt. bozuk	37	31,1	31,1	84,0
Diğer	10	8,4	8,4	92,4
KHF	4	3,4	3,4	95,8
MPH+mult. Trom. fakt. boz.	1	,8	,8	96,6
Antifosfolipid sendromu	4	3,4	3,4	100,0
Total	119	100,0	100,0	

Tablo 10. Trombofilik durumun toplam hasta sayısına göre dağılımı

Trombolifi Faktörleri	Sayı	Yüzde (%)
-Protein C eksikliği	33	27,7
-Protein S eksikliği	23	19,3
-MTHFR gen mut.	14	11,7
-Hiperhomosisteinemi	12	10,0
-FVL 5 veya Akt.Pro. C rez.	7	5,9
-Antitrombin 3 mut.	6	5,0
-Faktör 8 ve 9 yüksekliği	6	5,0
-PT 20210 mut.	2	1,7
-Lipoprotein yüksekliği	1	0,8

Ana Portal venle ek zamanda tutulan diğer venler tablo 11'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi en fazla tutulan splenik ve SMV'dir (Tablo 12).

Tablo 11. PVT’da tutulan ek venlerin dağılımı

		Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	Splenik	20	16,8	16,8	16,8
	SMV	12	10,1	10,1	26,9
	Splenik+SMV	16	13,4	13,4	40,3
	Yok	60	50,4	50,4	90,8
	Splenik arter	1	,8	,8	91,6
	Hepatik	2	1,7	1,7	93,3
	SMV+Hepatik	1	,8	,8	94,1
	Splenik+Femoral	1	,8	,8	95,0
	SMV+Hepatik+Juguler+Brakiosefalik+PTE	1	,8	,8	95,8
	Femoral+Popliteal+Renal+VCI+Iliak+Subklavian	1	,8	,8	96,6
	SMV+Popliteal	1	,8	,8	97,5
	Splenik+SMV+Hepatik	2	1,7	1,7	99,2
	SMV+Hepatik+VCI	1	,8	,8	100,0
	Toplam	119	100,0	100,0	

Tablo 12. PVT’da tutulan ek venlerin sayısı

Ek venler	Sayı
-Splenik ven	39
-Sup.mezenterik ven	34
-Hepatik ven	7
-İnf.vena kava ve dalları	3
-Sup.vena kava ve dalları	2

Hastaların özgeçmişinde 73 hastada herhangi bir sistemik hastalık olmadığı görüldü. 12 hastada Diyabetes Mellitus, 8 hastada Hipertansiyon saptandı (Tablo13).

Tablo 13. PVT’li hastalarda ek sistemik hastalıklar

Ek hastalık	Sayı
Diyabetes mellitus	12
Hipertansiyon	8
KAH ve Kalp yetmezliği	5
Tiroid hastalıkları	3
Karaciğer dışı kanserler	3
Bronşiyal astım	2
Kronik böbrek hastalığı	1
Talassemi	1
Wilms tümörü	1
FMF	1
Crigler-Najjar	1

Çeşitli görüntüleme yöntemleri ile 61 hastanın karaciğerinde kronik değişiklikler olduğu saptandı. 53 hastada karaciğer görüntüsü normal olarak rapor edilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların çeşitli görüntüleme yöntemleri ile karaciğer görüntüsü

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli				
Hayır	53	44,5	44,5	44,5
Evet	61	51,3	51,3	95,8
Yok	5	4,2	4,2	100,0
Total	119	100,0	100,0	

Hastaların 57'sine karaciğer biyopsisi yapılmış. Bunların büyük kısmında normal karaciğer dokusu olarak raporlanmış. 6 hastada ağır fibrozis olduğu görülmüş (Bu hastaların da uzun yıllardır PVT nedeniyle takip edildiğini söylemekte fayda vardır) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların karaciğer biyopsisi bulguları

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli				
Bx yok	62	52,1	52,1	52,1
Kc normal	36	30,3	30,3	82,4
Portal fibrozis	13	10,9	10,9	93,3
Ağır fibrozis/siroz	6	5,0	5,0	98,3
KHF	2	1,7	1,7	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

48 hastaya ERCP yapılmıştır. 42 hastada Portal double duktopeni , 4 hastada normal bulgular saptanmıştır (Tablo16).

Tablo 16. PVT'li hastalarda ERCP bulguları

	Sıklık	Yüzde %
Geçerli PDD	35	29,4
Normal	4	3,4
PDD+Koledokolitiazis	2	1,7
Pankreas kanal atrofisi	1	0,8
PDD+Kolelitiazis	1	0,8
PDD+Koledokoduodenostomi	1	0,8
PDD+Karoli hastalığı	1	0,8
PDD+Sklerozan kolanjit	1	0,8
PDD+Koledokolitiazis	1	0,8
Koledokolitiazis	1	0,8
Veri yok	71	59,7

Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olduğu (ALP dışında) (Tablo 17), albumin düzeyinin normal olmasına karşın ( $3,86\pm 0,63$ ) INR düzeylerinin yüksek seyretmesi çok ilginçtir ( $1,30\pm 0,23$ ) (Tablo 17 ve 18). Trombositler normal sınırlarda gözükse de (mean  $204\pm 208$ ), median (ortalama) değer 129 bin olarak gözlemlendi (Tablo18).

Tablo 17. PVT'li hastalarda karaciğer fonk testleri, INR düzeyleri

	N		Orta	Medyan	Standart Sapma	En düşük	En büyük
	Geçerli	Eksik					
INR	113	6	1,3015	1,2800	,23536	,19	2,32
ALT	118	1	34,69	26,00	29,616	9	201
AST	118	1	40,36	30,00	31,487	11	205
ALP	116	3	219,93	155,00	241,916	44	1865
GGT	116	3	80,83	36,00	115,180	3	606

Tablo18. PVT'li hastalarda HgB, trombosit ve albumin düzeyleri

	N		Orta	Medyan	Standart Sapma	En düşük	En büyük
	Geçerli	Eksik					
Alb	114	5	3,8658	3,9000	,633383	1,80	5,00
HGB	119	0	11,9739	12,1000	2,76143	3,80	17,70
MCV	118	1	81,45	83,00	11,487	53	148
Trombosit	113	6	204,57	129,00	208,953	17	1214

Hastaların tanı aldıkları zaman endoskopik değerlendirmelerinde özofagus varislerinin ön planda olduğu saptandı. 24 hastanın üst endoskopisi normaldi. Hastaların 99'una tanı anında endoskopi yapıldığı ve bunların 1/3'inde Portal gastropati olduğu görüldü (Tablo 19 ve 20).

Tablo19. Endoskopi ile varislerin değerlendirilmesi

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Özofagus varis	46	38,6	38,6	38,6
Özof.+Gastrik varis	27	22,7	22,7	61,3
Normal	24	20,2	20,2	81,5
Gastrik varis	2	1,7	1,7	83,2
Veri yok	20	16,8	16,8	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

Tablo20. Endoskopik değerlendirme sonucu portal gastropati yüzdesi

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Hayır	67	56,3	56,3	56,3
Evet	32	26,9	26,9	83,2
Yok	20	16,8	16,8	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

Önceden de söylediğimiz gibi bu hastaların ortalama takip süresi 106±93 aydır. Bu süre boyunca takip ve tedavi (endoskopik ve medikal tedavi) edilen hastaların ilk ve son yapılan endoskopilerini karşılaştığımızda ortaya ilginç ve önemli bir bilgi çıkmıştır; 26 hastada değişiklik olmadığı, 24 hastada ise iyileşme görüldü (Tablo 21). 57 hastada bu değerlendirme ya ilk ya da son endoskopilerinin olmaması nedeniyle yapılamadı.

Not: Burada hastaların özofagus varis, gastrik varis veya portal gastropatilerinde kaybolması ön plandadır. Daha önemlisi özofagus varislerinde kaybolma. Varisin derecesi ön planda tutulmamıştır.

Tablo21. Hastaların ilk ve son yapılan endoskopileri arasındaki farkı gösteren tablo

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Değişme yok	26	21,8	21,8	21,8
İyileşme	24	20,2	20,2	42,0
Kötüleşme	10	8,4	8,4	50,4
Veri yok	57	47,9	47,9	98,3
Normal bulgular	2	1,7	1,7	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

Hastalara takipleri boyunca kullanılan antikoagülasyon, antiagregan ve nonselektif  $\beta$ -bloker (Dideral) ve asit suprese edici ilaçlar ( PPI ve H2 histamin blokerleri) sırasıyla tablo 22, 23, 24, 25 'te özetlenmiştir.

Tablo 22.Hastaların kullandıkları antikoagülasyon yüzdesi (Not; en az 3 ay)

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Hayır	70	58,8	58,8	58,8
Evet	49	41,2	41,2	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

Tablo 23. Hastaların kullandıkları antiagregan yüzdesi

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Hayır	98	82,4	82,4	82,4
Evet	21	17,6	17,6	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

Tablo 24. Nonselektif  $\beta$ -bloker (Dideral) kullanımı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Hayır	72	60,5	60,5	60,5
Evet	42	35,3	35,3	95,8
Yok	5	4,2	4,2	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

Tablo 25. Asit suprese edici ajan kullanımı (PPI, H2 Histamin blokeri vs.)

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli Hayır	47	39,5	39,5	39,5
Evet	72	60,5	60,5	100,0
Toplam	119	100,0	100,0	

## TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kronik PVT erişkin hastalardaki portal hipertansiyonun %30'dan, çocuklarda ise %75'den sorumlu tutulmaktadır. Hastalık klinik seyir ve izleminde farklılıklar gösteren akut ve kronik olarak 2'ye ayrılır (106).

Bu çalışma yaklaşık son 40 yılda (büyük çoğunluğu 1990-2010 yılları arasında) HÜTF Gastroenteroloji Ünitesi'ne başvuran ve burada tetkik ve tedavi gören 119 hastanın retrospektif kohort çalışmasıdır. Etyolojiye yönelik literatürde birçok çalışma mevcuttur. Kronik PVT'nin insidansı ve prevalansı tüm dünyada sırasıyla her yıl 100 binde 0,7 ve 3,7'dir. Prevalans ile ilgili 2 büyük eski otopsi çalışması mevcuttur: ilki, Okuda ve arkadaşları tarafından Japonya' da 1975-1982 yıllarında yapılmış 247728 vakalık bir çalışmadır. Vakaların %0,05'inde PVT saptanmıştır (yaklaşık her 100 binde 50 vaka). Diğeri ise İsveç'in Malmö şehrinde 1970-1982 yıllarında hastanede hayatını kaybeden 23796 otopsi vakasına yapılmış ve sonuç %1,0 (yaklaşık her 100 binde 1000 vaka) çıkmıştır (92). Bu 2 çalışma arasındaki fark çarpıcıdır, belki de Japonya'da hakikaten PVT gelişme riski Avrupa'dan daha azdır.

Kronik PVT'de etyolojiyi belirlemedeki en önemli unsur siroz, karaciğerin primer ve ya metastatik kanserleri, karaciğer kistleri ve diğer vasküler anomalilerin (veb, anevrizma) gibi lokal sebeplerin dışlanmasıdır. Bu aşamada rutin görüntüleme yöntemleri, karaciğer biyopsisi çok yardımcıdır. Bu sebepler dışlandıktan sonra olası trombofilik durum ve birtakım özel tetkikler yönlendiricidir (örneğin JAK2 mutasyonu, kemik iliği analizi gibi).

1979-1997 yılları arasında yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde kronik PVT'lerin etyolojisinde travma (%5-17), intraabdominal sepsis (%5-36), umbilikal sepsis (%5-12) (çocuklarda önemli nedendir), pankreatit (%4-5) ve protrombotik hastalıklar (%2-28) olduğu,

ancak hastaların yaklaşık %50'ye yakınında etyolojinin belirlenemediği gözlemlenmiştir. Ama günümüze kadar iyileşen tıbbi bakım, potent antibiyotik tedavisi, geliştirilmiş medikal teknoloji, genetik trombofili faktörlerinin araştırılması ve keşfedilmesi, altta yatan nedenler arasında önemli ölçüde myeloproliferatif hastalıkların olabileceğinin düşünülmesi etyolojideki profili değiştirmiştir (95).

Ogren ve arkadaşları tarafından yapılan otopsi çalışmasında genel populasyonda PVT'nin prevalansı %1 olduğu saptanmıştır. Ve bu hastaların %28'inde siroz, %67'sinde karaciğer malignansı (primer veya metastatik), %10'da intrabdominal inflamatuvar süreç, %3'ünde ise myeloproliferatif hastalık olduğu gözlenmiştir (95).

Rajani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada trombofilik durum %22, myeloproliferatif hastalık %11, HRT %12, ciddi sistemik enfeksiyonlar %8, ekstraabdominal malignansiler %7 ve sistemik sebep bulunamayanlar %54 olarak çıkmış (93).

Primignani ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan 73 PVT ve 20 BCS'li çalışmada FVL mutasyonu sırasıyla %2,7 ve %15, PT 20210 mutasyonu %20,5 ve %0, Pr.C %3,9 ve %0, Pr.S %2 ve %0, Antifosfolipid sendromu %10,9 ve %10, Hiperhomosisteinemi %10,9 ve %30 saptanmıştır (94). Bu çalışmada PVT'li hastaların yaş, cinsiyet dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 29).

Tablo 29

Characteristics	All patients (N = 93)	EHPVO (n = 73)	BCS (n = 20)
Median age, yr (range)	38 (13-72)	42 (13-66)	33 (19-72)
Male, no. (%)	37 (39.8)	29 (39.7)	8 (40)
Median hemoglobin level, g/L (range)	13 (4.3-16)	13.2 (4.3-16)	12.1 (8-14.7)
Median WBC count, $\times 10^9/L$ (range)	8.15 (2.7-21.9)	8.1 (3.4-21.9)	8.9 (2.7-17.2)
Median platelet count, $\times 10^9/L$ (range)	255 (37-1400)	263 (40-1400)	253 (37-570)
Median spleen diameter, cm (range)	16 (11-25)	16 (11-24)	15.5 (11-25)
Splenectomy, no.*	5	5	0

Rajani ve arkadaşları tarafından yapılan nonsirotik PVT'li hastaların %37'sinin etyolojisinde 2 ve daha fazla risk faktörü rol aldığını saptamışlar. Ve superior mezenterik ven trombozlu hastalarda yapılan tek merkezli İtalyan çalışmasında bu oran %27 olarak saptanmıştır (93).

Bizim çalışmada hastaların %32,8’de 2 ve daha fazla trombofili faktör bozukluğu saptandı. Hastaların %20,2’de myeloproliferatif hastalık olduğu görüldü. Hastaların %9,2’de herhangi bir nedenle tanısal değerlendirme yapılamamıştır. %11,8’de idyopatik olarak kabul edilmiştir.

65 ile 70 yaşları arasında önceden venöz tromboz geçirmiş Polisitemi Vera’lı hastalarda yapılmış 2 büyük çalışmada tekrarlayıcı trombozun yaşla arttığı saptanmıştır; 40 yaş altında %1,8 iken, 70 yaşından sonra %5,1’e çıktığı görülmüştür (100).

Deninger ve arkadaşları kronik PVT’li hastaların %72’de altta protrombotik durum olduğunu ileri sürmüşler. 36 hastalık çalışmada 26 hastada bir veya birden fazla protrombotik durum olduğu, hastaların %30’da myeloproliferatif hastalık olduğu saptanmıştır (101). Valla ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada myeloproliferatif hastalıklar kronik PVT’nin %48’den sorumludur (102).

Geçen dekatta keşfedilen tıbbın ilginç buluşlarından biri olan JAK2 mutasyonunun (V617F activating tyrosine kinase mutation, JAK2) myeloproliferatif hastalıkların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu buluş aşikar veya gizli MPH’nin erken ortaya çıkarılmasında dönüm noktası olarak değerlendirilebilir (103,104). Kronik PVT’li hastalarda JAK2 mutasyonunun prevalansına ait 2 çalışma yapılmıştır (bu hastalarda splenik ve mezenterin ven trombozu da mevcutmuş). PVT’li hastaların %17,2-35,6’da JAK2 mutasyonu olduğu saptanmıştır. Sadece unutulmaması gereken noktalardan birisi JAK2 mutasyonunun MPH’de %50-90 pozitif olmasıdır (95).

Janssen ve arkadaşları tarafından kronik PVT’li 92 hastanın etyolojisine yönelik yapılan çalışmada sıfır, bir, iki, üç ve ya dört trombofilik durum sırasıyla yüzde olarak (%) 16, 47, 24, 10 ve 3 olarak saptanmıştır (105).

Trombozun multifaktöryel olabileceğini unutmamak lazım, genel protrombotik faktörler olguda birlikte iştirak edebilir. Altta yatan karaciğer hastalığı veya fonksiyonunda herhangi şekilde bozulma durumu etkiler. Çünkü bu faktörlerin çoğu hepatositlerde sentezlenir.

Aslında kronik PVT’nin etyolojisinde birden fazla hastalığın, faktörün bulunduğunu düşünmek daha doğru olur. Örneğin myeloproliferatif hastalığı olan birisinde karaciğer fonksiyonlarında azalma olup, protrombotik faktörlerin sentezi azalmış olabilir. Bu açıdan bakılırsa kronik PVT’lerin önemli kısmı multifaktöryeldir. Fisher ve arkadaşları tarafından

2000 yılında yapılan çalışma sonuçlarında doğal antikoagulan proteinlerin (protein C,S vs.) eksikliği çok fazladır ve sonuncu birçok faktöre sekonder gelişmiş olabilir (107).

Bu hastalarda en önemli komplikasyonlardan birisi oluşan varislere bağlı kanamalardır. Tanı konulan hastaların ortalama %50-70'inde varis kanaması görülür. Siroza bağlı PVT'den farklı olarak bu hastalarda kanamaya bağlı hepatik ensefalopati, ciddi hepatik yetmezlik ve ölüm riski çok azdır. Kronik PVT'li hastaların %85-90'ında özofagus varisi olur. Aynı zamanda bu hastaların %30-40'ında eşzamanlı gastrik varis gözlemlenir. Varisi olan hastaların %58'inde geniş (F2'den F3'e), kırmızı varisler olur (76). Çalışmamızda ortaya çıkan önemli sonuçlardan birisi hastaların ortalama 106 aylık takip süreleri boyunca ilk ve son yapılan endoskopik görüntülemelerinde özofagus ve gastrik varis, portal gastropatilerinde genel iyileşme halinin olmasıdır. Bu hastaların takipleri boyunca hem medikal (PPI, antikoagulasyon, portal basıncı düşürmek için ilaçlar vs.) hem de endoskopik tedavi (bant ligasyon, skleroterapi vs.) yöntemleri kullanılmıştır. Burada ilk ve son takiplerinde hastaların varislerinde (özellikle özofagus varis) kaybolma ön plana çıkarılmıştır. Varisin derecesi değerlendirilmemiştir. Hastalar bu yönde değerlendirilirse oran değişebilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada sirotik olmayan, bası yapan malignitesi olmayan 119 PVT'li hastanın yaşa, cinsiyete ve etyolojiye göre dağılımını ele aldık. Çalışma sonucumuzda hastaların ortalama  $36\pm 16,4$  yaşlarında tanı aldığı, ortalama yaşlarının  $45,5\pm 15,3$  olduğunu saptadık. Hastalarımızın cinsiyet dağılımında azda olsa bayan hakimiyeti olduğunu gördük (K/E=62/57). Hastaların etyolojik dağılımına baktığımızda ise bir veya birden fazla trombofilik faktör, myeloproliferatif hastalıklar (sırasıyla %41 ve %20,2) olduğu göze çarpıyor. Hastaların %11,8'de ise her hangi bir etyolojik neden bulunamadığı için idyopatik olarak kabul edildi. Ve dikkat edilmesi gereken noktalarda birisi bu hastaların büyük bir bölümünün nonspesifik şikayetlerle başvurmasıdır; karın ağrısı, şişlik, halsizlik, çabuk yorulma gibi. Bu hastalar başvurduklarında yapılan laboratuvar değerlendirmede trombositopeni veya anemi olmayabilir (hastaların önemli kısmında myeloproliferatif hastalık mevcut ve hipersplenizmden dolayı tam kan sayımı maskelenebilir). Abdominal görüntüleme ve yapılan karaciğer biyopsi sonucunda hastaların büyük çoğunluğunda karaciğer temel

yapısının korunduğu saptadık. Ama hastaların 99'una yapılan endoskopi sonrası 75'inde başta özofagus olmak üzere varis ve portal gastropatinin olması insanın aklına ilk başta kronik karaciğer hastalığı/sirozu getirir. Tüm bunları bir sonuca bağlarsak, 4. Ve 5. dekatlarda, karın ağrısı, karında şişlik, distansiyon, halsizlik, gastrointestinal kanama bulguları, anemi bulguları ile gelen ve yapılan değerlendirmelerde masif splenomegali ve hipersplenizmi saptanan, trombositopenisi ve varisleri olan hastada kronik sirotik olmayan PVT'ye bağlı portal hipertansiyon akla gelmelidir. Bu tür hastalar trombofilik faktör , myeloproliferatif hastalık, behçet hastalığı ve s. yönünden mutlaka değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Cecil textbook 23.edition Chapter 146. 1068-69
2. Valla, DC. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Gut 2008; 57:1469.
3. . Menon, KV, Shah, V, Kamath, PS. The Budd-Chiari syndrome. N Engl J Med 2004; 350:578
4. K.V. Narayanan Menon, M.D. , Vijay Shah, M.D. , and Patrick S. Kamath, M.D.The Budd–Chiari Syndrome N Engl J Med 2004;350:578-85.
5. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. Blood. 2000 Oct 1;96(7):2364-8
6. Sarwa Darwish Murad,1 Dominique-Charles Valla, et al Pathogenesis And Treatment Of Budd-Chiari Syndrome Combined With Portal Vein Thrombosis, Am J Gastroenterol 2006;101: 83–90
7. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 505-515

8. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119
9. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 1992; 92: 173-182
10. Witte CL, Brewer ML, Witte MH, Pond GB. Protean manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. *Ann Surg* 1985; 202: 191-202
11. Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881-894
12. Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46-53
13. Kocher G, Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 372-376
14. Schutt M, Kluter H, Wiedemann GJ, Richardt G: Coexistence of factor V Leiden and primary antiphospholipid syndrome: a patient with recurrent myocardial infarctions and thrombocytopenia. *Z Kardiol.* 89(12):1067-71, 2000.
15. Kujovich JL:(Last update 20.05.2004) Factor V Leiden Thrombophilia In: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2004. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 16.09.2004.
16. Uçar F, Ovalı E, Önder E, Değer O, Özdemir F: Faktör V Lieden Biyokimyası Genetiği, Risk grupları ve Moleküler Düzeyde Tayini. *İbni Sina Tıp Dergisi* 6:60-65, 2001.

17. Basaran N: Faktör V Leiden Mutasyonu. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 1(4):246, 2001.
18. Reiner AP, Rosendaal FR, Reitsma PH, Lemaitre RN, Pearce RM, Friedlander Y, Raghunathan TE, Psaty BM, Siscovick DS: Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and Risk of Sudden Coronary Death in Apparently Healthy Persons. The American Journal of Cardiology 90:66-68, 2004.
19. Egesel T, Buyukasik Y, Dundar SV, et al. The role of natural anticoagulant deficiencies and Factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. J Clin Gastroenterol 2000;30:66–71
20. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a casecontrol study. Blood 2000;96:2364–2368
21. Poort, SR, Rosendaal, FR, Reitsma, PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88:3698.
22. Margaglione, M, Brancaccio, V, Giuliani, N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G A20210 gene variant. Ann Intern Med 1998; 129:89.
23. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. Hepatology 2005;41:603–608
24. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a casecontrol study. Blood 2000;96:2364–2368
25. Foster, DC, Yoshitake, S, Davie, EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82:4673.

26. Clouse, LH, Comp, PC. The regulation of hemostasis: The protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314:1298.
27. Tait, RC, Walker, ID, Reitsma, PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73:87.
28. Leroy-Matheron, C, Gouault-Heilmann, M, Aiach, M, et al. A mutation of the active protein S gene leading to an EGF1-lacking protein in a family with qualitative (Type II) deficiency. *Blood* 1998; 91:4608.
29. Esmon, CT. Protein S and protein C. *Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies. Trends Cardiovasc Med* 1992; 2:214.
30. Comp, PC, Nixon, R, Cooper, MR. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74:2082.
31. Comp, PC, Thurnau, GR, Welsh, J, et al. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986; 68:881.
32. Gilibert, J, et al. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and anti-thrombin III) in severe pre-eclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res* 1988; 49:319.
33. Heeb, MJ, Mosher, D, Griffin, JH. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1989; 73:455.
34. D'Angelo, A, Vigano-D'Angelo, S, Esmon, CT, et al. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81:1445.
35. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603–8.

35. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic Venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31:587–91.
36. Ambruso, DR, Leonard, BD, Bies, RD, et al. Antithrombin III deficiency: Decreased synthesis of a biochemically normal molecule. *Blood* 1982; 60:78.
37. Damus, PS, Wallace, GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. *Thromb Res* 1975; 6:27.
38. Mateo, J, Oliver, A, Borrell, M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism — results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77:444.
39. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:563–72.
40. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:700–8.
41. O Kilpivaara, RL Levine JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science *Leukemia* (2008) 22, 1813–1817
42. Reilly, JT. Pathogenetic insight and prognostic information from standard and molecular cytogenetic studies in the BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs). *Leukemia* 2008; 22:1818.
43. Marco Picardi, Pietro Muretto et al, Budd-Chiari syndrome in chronic myeloid leukemia, *Haematologica* 2000; 85: 429

44. Je Jung Lee, Hyeoung Joon Kim et al, Portal, Mesenteric, and Splenic Vein Thromboses After Splenectomy in a Patient With Chronic Myeloid Leukemia Variant With Thrombocytopenic Onset *American Journal of Hematology* 1999, 61: 212–215
45. Cecil textbook 23rd edition, page:1250
46. Cecil textbook 23rd edition, page:1281-1283
47. Cecil textbook 23rd edition, page:1284
48. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 346:752, 2002.
49. De Groot PG, Derksen RHW. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels.* 1:22, 1995.
50. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* 68:366, 1989.
51. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res.* 90:29, 2002.
52. Capila I, Hernaiz MJ, Mo YD, Mealy TR, Campos B, Dedman JR, Linhardt RJ, Seaton BA. Annexin V–heparin oligosaccharide complex suggests heparan sulfate-mediated assembly on cell surfaces. *Structure.* 9:57, 2001.
53. Krikun G, Lockwood CJ, Wu XX, Zhou XD, Guller S, Calandri C, Guha A, Nemerson Y, Rand JH. The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts: immunolocalization and in vitro regulation. *Placenta.* 15:601, 1994.

54. Shu F, Sugimura M, Kanayama N, Kobayashi H, Kobayashi T, Terao T. Immunohistochemical study of annexin V expression in placentae of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 49:17, 2000.
55. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Ross JB, Rusinova E, Gascon-Lema MG, Calandri C, Harpel PC. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood.* 92:1652, 1998.
56. Esmon CT. The anticoagulant and anti-inflammatory roles of the protein C anticoagulant pathway. *J Autoimmun.* 15:221, 2000.
57. De Groot PG, Horbach DA, Derksen RH. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus.* 5:488, 1996.
58. Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies—a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 76:190, 1996.
59. Crowther MA, Johnston M, Weitz J, Ginsberg JS. Free protein S deficiency may be found in patients with antiphospholipid antibodies who do not have systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 76:689, 1996.
60. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587–91.
61. Rosse, WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:63.
62. Zimmerman, D, Bell, WR. Venous thrombosis and splenic rupture in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1980; 68:275.

63. Seyahi, E, Melikoglu, M, Yazici, H. Clinical features and diagnosis of Behcet's syndrome. *Int J Adv Rheumatol* 2007; 5:8.
64. Bayraktar, Y, Balkanci, F, Bayraktar, M, et al. Budd-Chiari syndrome: A common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:858.
65. Sarica-Kucukoglu, R, Akdag-Kose, A, Kayaball, M, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45:919.
66. Vandenbroucke, JP, Rosing, J, Bloemenkamp, KW, et al. Medical progress: oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1527.
67. Abdollahi, M, Cushman, M, Rosendaal, FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89:493.
68. Spitzer, WO, Lewis, MA, Heinemann, LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case-control study. *BMJ* 1996; 312:83.
69. Franco RF, Araujo AG, Guerreiro JF, Elion J, Zago MA. Analysis of the 677 C/T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups. *Thromb Haemost* 1998;79:119–121
70. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1367–1375.
71. Poort, SR, Rosendaal, FR, Reitsma, PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698.

72. Margaglione, M, Brancaccio, V, Giuliani, N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G A20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129:89.
73. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:34.
74. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon?. *Gut* 2000;46:534-539.
75. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* 2000 May;32(5):865-71.
76. Kameda, H, Yamazaki, K, Imai, F, et al. Obliterative portal venopathy: A comparative study of 184 cases of extrahepatic portal obstruction and 469 cases of idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1:139.
77. 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.
78. Witte, CL, Chung, YC, Witte, MH, et al. Observations on the origin of ascites from experimental extrahepatic portal congestion. *Ann Surg* 1969; 170:1002.
79. Dhiman RK , Behera A , Chawla YK , Dilawari JB , Suri S . Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007 ; 56 ( 7 ): 1001 – 1008 .
80. Khuroo MS , Yattoo GN , Zargar SA , et al . Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction . *Hepatology* 1993 ; 17 ( 5 ): 807 – 813 .

81. Malkan GH , Bhatia SJ , Bashir K , et al . Cholangiopathy associated with portal hypertension: diagnostic evaluation and clinical implications .  
Gastrointest Endosc 1999 ; 49 ( 3 pt 1 ): 344 – 348 .
82. Kameda, H, Yamazaki, K, Imai, F, et al. Obliterative portal venopathy: A comparative study of 184 cases of extrahepatic portal obstruction and 469 cases of idiopathic portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 1986; 1:139.
83. Blum, U, Haag, K, Rossle, M, et al. Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: Treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. Radiology 1995; 195:153.
84. Cherukuri, R, Haskal, ZJ, Naji, A, et al. Percutaneous thrombolysis and stent placement for the treatment of portal vein thrombosis after liver transplantation: Long-term follow-up. Transplantation 1998; 65:1124.
85. DeLeve, LD, Valla, DC, Garcia-Tsao, G. Vascular disorders of the liver. Hepatology 2009; 49:1729.
86. 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.
87. Zargar, SA, Javid, G, Khan, BA, et al. Endoscopic ligation vs. sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study. Gastrointest Endosc 2005; 61:58.
88. Spence, RA, Johnston, GW, Odling-Smee, GW, Rodgers, HW. Bleeding oesophageal varices with long term follow up. Arch Dis Child 1984; 59:336.
89. Karrer, FM, Holland, RM, Allshouse, MJ, et al. Portal vein thrombosis: Treatment of variceal hemorrhage by endoscopic variceal ligation. J Pediatr Surg 1994; 29:1149.

90. Spaander, MC, Murad, SD, van Buuren, HR, et al. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:821.
91. Condat, B, Pessione, F, Hillaire, S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120:490.
92. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115–9.
93. R. Rajani, E. Bjornsson, A. Bergquist, Å. Danielsson, A. Gustavsson, O. Grip, T. Melin, P. Sangfelt, S. Wallerstedt S. *Almer Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1154–1162 a 2010 Blackwell Publishing Ltd
94. Massimo Primignani,<sup>1</sup> Giovanni Barosi,<sup>2</sup> Gaetano Bergamaschi,<sup>3</sup> Umberto Gianelli,<sup>4</sup> Federica Fabris,<sup>1</sup> Raffaella Reati,<sup>1</sup> Alessandra Dell’Era,<sup>1</sup> Paolo Bucciarelli,<sup>1</sup> and Pier Mannuccio Mannucci<sup>1</sup>. *HEPATOLOGY*, Vol. 44, No. 6, 2006
95. Ozgur Harmanci, Yusuf Bayraktar. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: Etiology, clinical outcomes. *R World J Gastroenterol* 2007 May 14;13(18): 2535-2540
96. © 2010 UpToDate, Inc. All rights reserved. | Subscription and License Agreement. Licensed to: Doctors Inc.
97. Egesel T, Unsal I, Bayraktar Y.. Antiphospholipid antibodies and lipoprotein (a) as etiologic or contributory factors in patients with idiopathic cavernous transformation of portal vein. *Turk J Gastroenterol*. 2002 Jun;13(2):89-93.
98. Bayraktar Y. Portal ductopathy: Clinical importance and nomenclature. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 21;17(11):1410-5.

99. Bayraktar Y, Harmanci O, Ersoy O, Aydinli M, Balkanci F. "Portal double ductopathy sign" in patients with portal vein cavernous transformation. *Hepatogastroenterology*. 2008 Jul-Aug;55(85):1193-2000.
100. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995; 123:656.
101. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-591 PubMed
102. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, Binda T, Varet B, Rueff B, Benhamou JP. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988; 94: 1063-1069 PubMed.
103. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-1061 PubMed
104. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790 PubMed.
105. Janssen, HL, Meinardi, JR, Vleggaar, FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: Results of a case-control study. *Blood* 2000; 96:2364.

106. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *HEPATOLOGY* 2000;32:466-470.

107. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut*. 2000 Apr;46(4):534-9.