

T.C.

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZUN DÖNEM TAKİPTE İDİYOPATİK NON-SİROTİK
PORTAL HİPERTANSİYONUN
DOĞAL SEYRİ**

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmail İNCİ

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Filiz AKYÜZ

**İSTANBUL
2020**

ÖNSÖZ

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım sırasında bana emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meliha NALÇACI nezdinde tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim döneminde ve tez konusu belirleme, uygulama ve yazım aşamasında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle sayın Prof. Dr. Filiz AKYÜZ hocama,

Hastardaki histopatolojik görüntüler ve özellikleri hakkındaki yardımları için Prof.Dr.Mine Güllüoğlu hocama,

İhtisasım döneminde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, tezin yürütülmesinde büyük emek harcayan hemşire ve sağlık personellerine, beni hayatımın tüm evresinde yalnız bırakmayan ve hayallerimin gerçekleşmesine önyak olup; varlık ve desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Bu zorlu sürecimde hep yanımda olup sabrı ve hoşgörüsü ile beni bir an bile yalnız bırakmayan sevgili hayat arkadaşım Aslı KARA İNCİ' ye,

Sevgi, saygı ve minnet duygularıyla
şükranlarımı sunarım.

Dr.İsmail İNCİ

İÇİNDEKİLER**I-ÖZET****A-TÜRKÇE ÖZET****B-İNGİLİZCE ÖZET****II-GİRİŞ VE AMAÇLAR****2****III-GENEL BİLGİLER****A-TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ****4****B-TANI****5****C-PATOFİZYOLOJİ****5****D-HİSTOPATOLOJİ****8****E-KLİNİK****13****F-TEDAVİ****17****G-PROGNOZ****17****IV-MATERYAL VE METOD****19****V-İSTATİSTİK****20****VI-BULGULAR****21****VII-TARTIŞMA****26****VIII-KAYNAKLAR****29**

RESİMLEMELER DİZİNİ

Tablo-1: INSPH Etiyoloji	7-8
Tablo-2: INSPH Tanı Kriterleri	16
Tablo-3: INSPH’de sağ kalım	23
Tablo-4: Tanı anındaki biyokimyasal parametreler	24
Tablo-5: Takip sonu biyokimyasal parametreler	24
Tablo-6: Biyokimyasal parametrelerdeki değişim	25
Resim-1: INSPHT’de görülebilen histopatolojik özellikler literatür örneği	9
Resim 2-7: INSPHT’de görülebilen histopatolojik özellikler İTF Patoloji örneği	10-13
Resim 8: Massif Splenomegali örneği	14
Şekil-1: PHT Nedenleri	2
Grafik-1: Histopatolojik görüntü oranları	22

KISALTMALAR

- 1-PHT: Portal Hipertansiyon
- 2-NSPHT:Non-Sirotik Portal Hipertansiyon
- 3-INSPH:İdiyopatik Non-Sirotik Portal Hipertansiyon
- 4-HAART:Yüksek aktiviteli anti-retroviral Tedavi
- 5-PVT:Portal Ven Trombozu
- 6-SVT:Splenik Ven Trombozu
- 7-USG:Ultrasonografi
- 8-VOH:Veno-okluziv Hastalık
- 9-PAN:Poliarteritis Nodosa
- 10-RA:Romatoid Artrit
- 12-SLE:Sistemik Lupus Eritematozus
- 13-CVID:Kombine değişken İmmün yetersizlik
- 14-ASD:Atrial Septal Defekt
- 15-VSD:Ventriküler Septal Defekt

ABSTRACT

Natural History of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in the long term follow-up

Background and Aim: Idiopathic noncirrhotic portal hypertension (INCPH) is a rare cause of portal hypertension. Limited reports were published about the prognosis of INCPH. We aimed to evaluate the clinical course of patients with INCPH during the long term follow-up.

Material and Methods: Between 1990-2015, we retrospectively evaluated INCPH patients diagnosed by liver biopsy/laparoscopy, portomesenteric venous system imaging and biochemical results. All other etiologies of chronic liver diseases and portal hypertension were excluded. Clinical follow-up details were recorded in whole group.

Results: Thirty-four patients (mean age 45.7 ± 13.8 years, 64.7% female) were included. Mean duration of follow-up was 8.2 ± 6.2 years (1-24 years). Thirty-eight percent of patients were presented with variceal bleeding and treated with band ligation. Prophylactic band ligation was performed in seven patients. Portal vein thrombosis (PVT) and ascites were developed in 38% (n=13) and 23.5% (n=8) of cases during the follow-up, respectively. Prothrombotic states were evaluated in all cases. Prothrombotic factors were found in four cases developed PVT during the follow-up (prothrombin 200210A, MTHFR C677T heterozygote mutation and essential thrombocytosis). Factor V Leiden heterozygote mutation was detected in one patient. Ascites was observed only 4/21(19%) INCPH patients, when we excluded patients with PVT. Baseline and end of follow-up mean serum albumin, total bilirubin and INR levels were 4.05 ± 0.4 vs 4.2 ± 0.4 g/dl, 1.2 ± 0.9 vs 1.3 ± 0.72 mg/dl, 1.3 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.2 , respectively ($p=0.05$). There were no deaths associated with liver complications. Only one case died another reason.

Conclusion: Idiopathic noncirrhotic portal hypertension cases have a good survival. During the follow-up period, portal venous system should be evaluated carefully. In the long term follow up period, liver dysfunction may develop in a quaternary of cases.

ÖZET

Uzun dönem takipte idiyopatik Non-Sirotik Portal Hipertansiyon doğal seyri

Giriş ve Amaç: İdiyopatik non-sirotik portal hipertansiyon (INSPH) portal hipertansiyonun nadir bir sebebidir. Literatürde INSPH doğal seyri hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, uzun dönem takipte INSPH'nin klinik seyri değerlendirilmiştir.

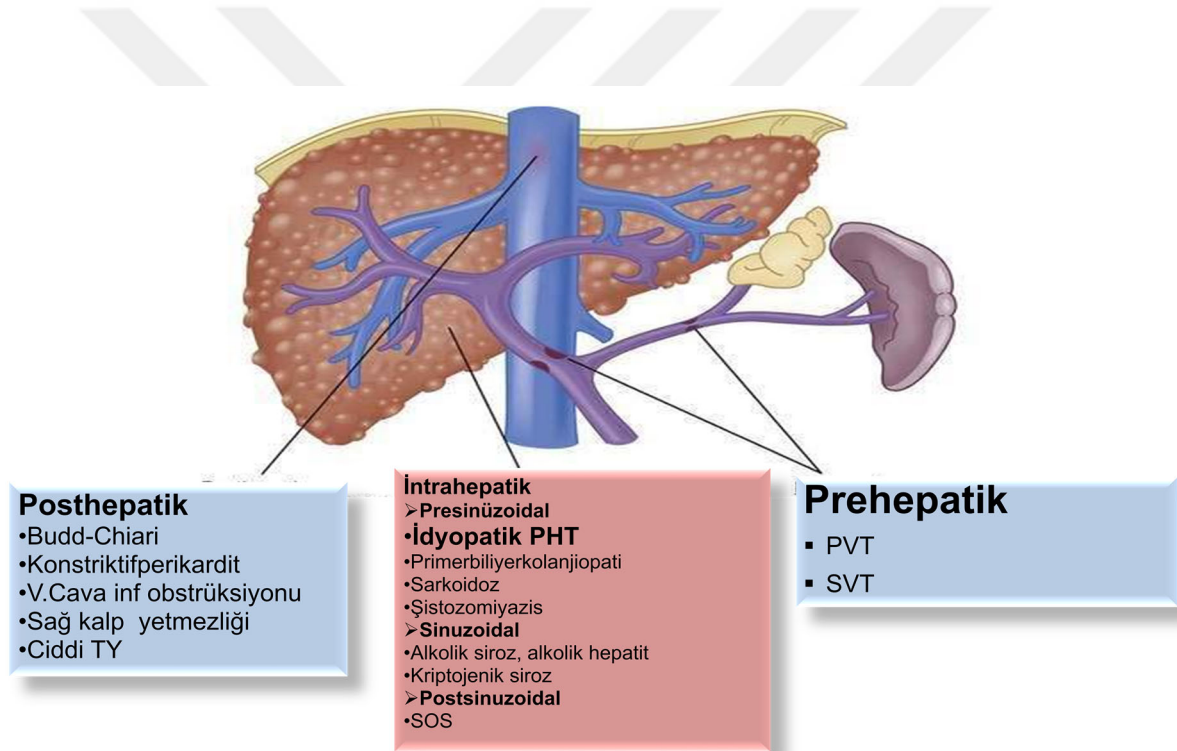
Materyal ve Metod: 1990-2015 yılları arasında karaciğer biyopsi/laporoskopi portomezenterik venöz sistem görüntüleme, ve biyokimya sonuçları ile INSPH tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonun diğer bütün etiyolojileri dışlanmıştır. Takip döneminde klinik, biyokimyasal ve radyolojik görüntülemeler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Otuz dört hasta (ortalama yaş 45.7 ± 13.8 yıl, %64.7 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 8.2 ± 6.2 yıl idi (1-24 yıl). Hastaların %38'i varis kanamasıyla başvurmuş ve bant ligasyonu yapılmıştır. Profilaktik bant ligasyonu 7 hastada uygulanmıştır. Takip sırasında, hastaların %38'inde (n=13) Portal ven trombozu ve %23.5'ünde (n=8) assit gelişmiştir. Koagülasyona eğilim yaratan faktörler tüm hastalarda araştırılmıştır. Takipte PVT gelişen 3 hastada protrombotik faktörler bulunmuştur (prothrombin gen mutasyonu 200210A, MTHFR C677T heterozigot ve esansiyel trombositoz). Bir hastada da Factor V Leiden heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Takip sırasında PVT gelişen hastalar dışlandığında, assit %19 (4/21) hastada gelişmiştir. Bazal ve takip sonu ortalama serum albumin, total bilirubin, INR değerlerindeki değişim sırasıyla 4.05 ± 0.4 vs 4.2 ± 0.4 g/dl, 1.2 ± 0.9 vs 1.3 ± 0.72 mg/dl, 1.3 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.2 idi ($p=0.05$). Karaciğer komplikasyonları nedeniyle ölüm olmamıştır. Bir hastada karaciğer dışı nedenle bir ölüm olmuştur.

Sonuç: İdiyopatik non sirotik portal hipertansiyonun sağ kalımı iyidir. Takip süresi boyunca portal venöz sistem dikkatlice değerlendirilmelidir. Uzun dönem takipte hastaların dörtte birinde karaciğer fonksiyonlarında bozulma gelişebilir.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Portal Hipertansiyon portal venöz sistemde basıncın artmasıdır. Posthepatik, intrahepatik veya prehepatik alanda basınç artışına neden olabilecek farklı klinik tablolar olabilir. Siroz portal Hipertansiyonun (PHT) en sık nedenidir ve sinuzoidal intrahepatik PHT'na neden olur. Ancak siroz mevcut değilse bu durum non-sirotik portal hipertansiyon olarak adlandırılır. Non-sirotik Portal Hipertansiyon(NSPHT)'a neden olan durumlar prehepatik, intrahepatik presinüzoidal, intrahepatik postsinüzoidal ve posthepatik olarak ayrılır (Şekil 1).



Şekil 1: PHT nedenleri (PVT; portal ven trombozu, SVT; splenik ven trombozu, SOS; sinuzoidal obstrüksiyon sendromu)

Portal hipertansiyon meydana getirecek herhangi bir neden eşlik etmeksizin presinüzoidal intrahepatik PHT varlığı idiopatik Non Sirotik Portal hipertansiyon (INSPH) olarak adlandırılır. INSPH'nin Non Sirotik Portal Fibroz, Hepatoportal Fibroz, Obliteratif Venopati gibi farklı isimlerle de literatürde adlandırılmıştır.

2011 yılından sonra Avrupa grubu tarafından INSPH olarak adlandırılmaya başlanmıştır (1).

INSPH doğal seyri sırasında asit, portal ven trombozu, karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Hala INSPH'ın doğal seyri sırasında gelişen komplikasyonların oranını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı INSPH doğal seyrinde karaciğer fonksiyonlarındaki değişim ve komplikasyon gelişimini değerlendirmektir.



GENEL BİLGİLER

A- TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ:

İlk kez İtalyan patolog Guido Banti 1889 yılında splenomegali, hipersplenizmle ilerleyen ve bilinen herhangi bir hematolojik hastalıkla ilişkili olmayan bir hastalık tanımlamıştır. Sendromu 3 fazda tanımlamıştır: İlk faz splenomegali ile anemi gelişmesi, geçiş fazı ise gastrointestinal kanama, karaciğer yetmezliği ve sonunda ölüm ile seyreden terminal faz (2). Banti primer olarak dalaktaki değişikliklerin splenik ven ve portal venlerdeki skleroza neden olduğunu düşünmüştür. Banti'nin tanımladığı hastaların çeşitli vasküler ve karaciğer hastalıklarından etkilenmiş oldukları zamanla daha net anlaşılmaktadır. Ancak o dönemin şartlarında onları tanımlamak için yeterli tanısal araçlar mevcut değildi. 1962 yılında kuzey Hindistan'da sirozdan ve portal ekstrahepatik obstrüksiyondan ayrı portal hipertansiyon ile ilerleyen bir sendrom tanımlandı. Bu hastalık non-sirotik portal fibroz olarak isimlendirildi. 1965'te Mikkelsen ve arkadaşları portal venin ve radikal dallarının konsantr kalınlaşması ile giden bir durumu tanıyıp; buna hepatportal skleroz adını verdi. Aynı zaman diliminde Hindistan'da non-sirotik portal fibrozlu vakaları inceleyen Boyer ve arkadaşları bu duruma İdiopatik Portal Hipertansiyon adını verdi. Batı dünyasında hepatportal skleroz, idiyopatik portal hipertansiyon, inkomplet septal siroz, noduler rejenaratif hiperplazi gibi terimler yıllar boyunca siroz yokluğundaki portal hipertansiyonun histolojik değişikliklerini tanımlamak için kullanıldı. Bu durum sendrom hakkındaki kafa karışıklığını arttırmaktaydı. Son olarak 2011 yılında Avrupalı uzmanlardan oluşan bir grup bu tabloları İdiopatik Non-Sirotik Portal Hipertansiyon olarak adlandırdı (3).

INSPH insidansı dünya çapında değişiklik göstermektedir. 1980 ve 1990'larda yapılan çalışmalarda Hindistan'daki PHT'un sebebinin %23' ü INSPH (4,5), batı ülkelerindeki INSPH %14-27 arasında saptanmıştır (6-8). Fakat daha eski çalışmalar batı ülkelerinde bu oranın %3-5 gibi olduğunu göstermektedir (9).

Doğu ülkelerinde sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda INSPH oranı daha fazla saptanmıştır (10).

Cinsiyet ve yaş dağılımında farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda büyük farklılıklar görülmektedir (11,12). Bunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Yaşam koşulları, patojenlerle karşılaşma ve immün cevap, ortalama yaşam süresi ve etnik, ırksal farklılıklar derin rol oynayabilir.

Japonyada son dekatlarda yapılan çalışmalarda INSPH sıklığı daha az bulunmuştur (12). Bunun nedeni olarak hijyen ve yaşam standartlarda artış gösterilmiştir.

B-TANI

INSPH tanısı için altın standart olmadığı için tanı hala zordur. INSPH'lı hastalar radyolojik olarak sirotik olarak raporlanabilir. Çünkü batın ultrasonografisinde bu hastalarda karaciğer yüzeyi nodulerdir; portal ven duvar kalınlık artışı ve portal hipertansiyon bulguları vardır (13,14). Doğru tanı için elastografi kullanılabilir. Karaciğer dokusunun 12kPa'nın altında olması beklenir (15,16) .

Ciddi fibroz ve sirozu dışlamak için karaciğer histolojisi INSPH tanısında gereklidir. Makroskopik inceleme sıklıkla büyük portal ven dallarında organize trombüsleri, karaciğer yüzey nodularitesini ve karaciğer dismorfisini gösterir (17). INSPH'nin en sık görülen histolojik özellikleri fleboskleroz, noduler rejenerasyon, sinuzoidal dilatasyon, paraportal şant damarları ve perisinusoidal fibrozdur (13,14,18). Fleboskleroz intrahepatik hemodinamik değişikliklerin gelişiminde primer lezyon olarak düşünülür (18).

Portal venüllerin obliterasyonu intrahepatik sirkülasyonda bozulmaya ve sonuç olarak parenkimal “*remodelinge*” (noduler rejenerasyon) neden olur. Bu lezyonların varlığını gösterebilmek için yeterli miktarda portal alan içeren büyük örneklemelere ihtiyaç vardır. Ancak bu hastalarda massif dalak büyüklüğü nedeni ile ciddi trombositopeni çoğu zaman karaciğer biyopsisine imkan vermemektedir. Transjuguler biyopsi her zaman rutin pratikte yapılamamaktadır.

C-PATOFİZYOLOJİ

Tam olarak etyolojisi bilinmemekle birlikte çeşitli kronik ya da rekürren enfeksiyonlar, ilaç veya toksin maruziyeti, immünolojik hastalıklar, genetik hastalıklar, hiperkoagülopati gibi mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir (Tablo 1-2).

Çocukluk çağında kronik ve rekürren enfeksiyonlar, tekrarlayan umbilikal sepsisler, ishaller sosyoekonomik seviyesi düşük olan grupta daha sık görülürler. Bunlar portal piyemiye ve pyeloflebite neden olurlar. Bu da endotel hasarına, mikrotrombüslere, skleroza ve küçük ve orta portal ven dallarının obliterasyonuna neden olur. Bunlar erken yetişkinlik çağında INSPH gelişimine neden olabilir (19). Kono ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında portal sisteme tekrarlayan E.coli enjeksiyonları yapılmış ve sonunda farelerde non-sirotik PHT gelişmiş (20). Bazı ilaçlar ve toksinler disse aralığında fibroza neden olabilir ve INSPH gelişmesine yol açabilir.

Bazı çalışmalarda varis kanaması geçiren HIV enfekte hastalarda kanama nedeninin INSPH olduğu gösterilmiştir (21-26). Bunun patogenezinde HAART (yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi) özellikle didanozinin ya da direkt HIV virüsünün karaciğerin mikrovasküler yapısını değiştirmiş olabileceği düşünülmüştür (23-27). Bazı çalışmalarda da didanozinin bırakılmasının INSPH progresyonunu azalttığı gösterilmiş (28,29).

Bozulmuş immün yanıt varlığı da INSPH hastalarında gösterilmiştir (30,31). Ek olarak farklı otoimmün hastalıklar INSH'a eşlik edebilir (32,33). Bir çalışmada INSPH olan Japon kadınlarda anti-DNA antikor oranlarının %65 olduğu tespit edilmiştir (32). Başka bir çalışmada hastaların %77'sinde Antifosfolipid antikorları bulunmuş ve antikor aracılı immün yanıtın patogeneizde rol alabileceğini akla getirmiştir (34). Bu durumun venüllerde mikrotrombüslerin gelişimine neden olabileceği de düşünülmektedir.

Çalışmalar aynı zamanda bazı ciddi primer antikor eksikliği olan hastalarda INSPH ve portal sistemik kollaterallerin bulunduğunu göstermiştir (35). T hücre aracılı otoimmün mekanizmalarda da portal ven hasarı geliştiği gösterilmiştir (36). Bir başka çalışmada, CD8 sitotoksik T hücrelerinin 44 hastadan 14'ünde sinüzoidal infiltrasyon gösterdiği gösterilmiştir.

T hücreleri özellikle atrofik alanlara yerleşir ve apoptoz gösteren endotel hücrelerinin hemen yanındadır. Bu çalışmanın yazarları geçici T hücre aracılı endotelial hasarın belkide INSPH gelişiminde tetik noktası olabileceğini söylemişlerdir (37).

<u>HEMATOLOJİ/NEOPLASTİK</u>	<u>IMMÜNOLOJİK</u>
1-Karaciğer Kanseri	1-Primer Biliyer Kolanjit
2-Sakrokoksial Teratom	2-Polimiyoit
3-Esansiyal Trombositoz	3-Skleroderma
4-Polisitemia Vera	4-CREST sendromu
5-Miyeloproliferatif bozukluklar	5-Still Hastalığı
6-Lenfoproliferatif bozukluklar	6-PAN
7-Multipl Miyelom	7-RA
8-Orak Hücreli Anemi	8-Polimiyaljia Romatika
9-Protein S eksikliği	9-SLE
10-Faktör V Leiden mutasyonu	10-Behçet Hastalığı
11-Hiperhomosistinemi	11-Kriyoglobulinemi
12-Antifosfolipid Sendrom	12-İTP
	13-İdiopatik Hipereozinofilik Sendrom
	14-Miyastenia Gravis
	15-HIV Enfeksiyonu
	16-CVID
	17-Çölyak Hastalığı

<u>İLAÇ</u>	<u>DİĞER</u>
1-Azatiopürin	1-Karaciğer Nakli
2-Siklofosfomid	2-Böbrek Nakli
3-Klorambusil	3-ASD
4-Busulfan	4-VSD
5-Doksorubisin	5-Pulmoner Ven Anomalisi
6-Sitozin arabinosid	6-Konjenital Portal Venöz Anomali
7-Bleomisin	7-VATER sendrom
8-Karmustin	8-Turner Sendrom
9-Trastuzumab	
10-IL-2	

Tablo 1: INSPH Etiyoloji

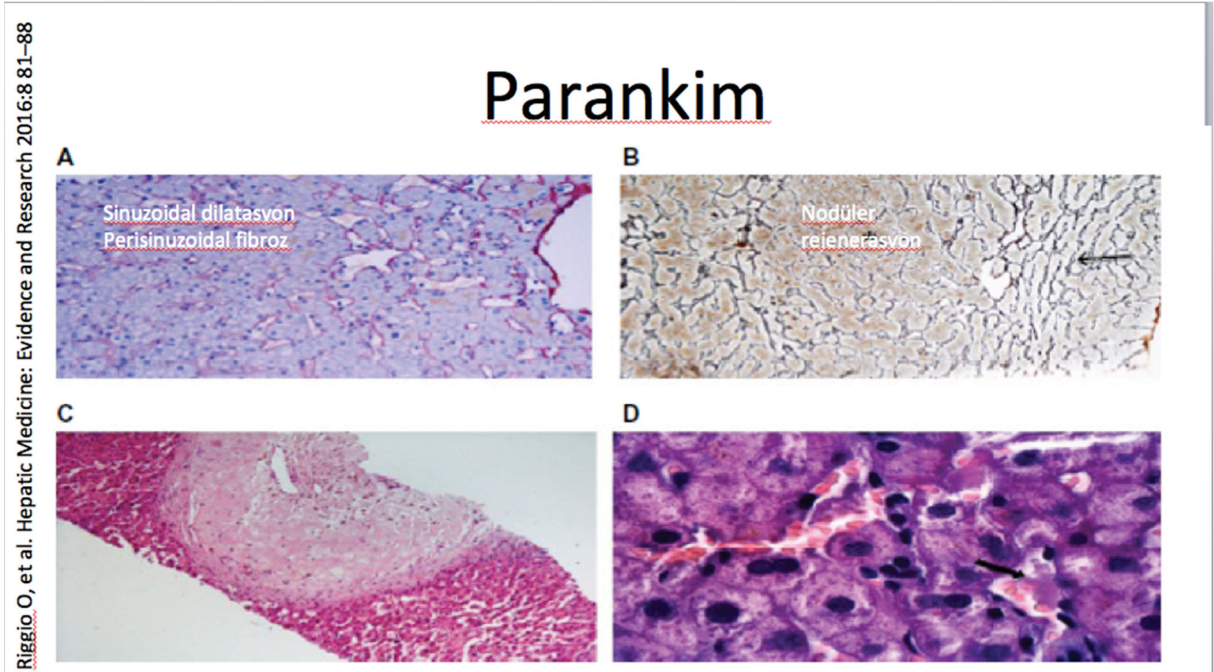
D-HİSTOPATOLOJİ

Tanı için karaciğer biyopsisi gereklidir. Siroz varlığı ve portal hipertansiyonu oluşturabilecek diğer nedenlerin dışlanması için yapılmaktadır. Perkutan ya da transjuguler biyopsi yeterli olmayabilir. INSPH'den şüphelenilen hastalarda laporoskopik karaciğer yüzeyinin görülmesi sirozu dışlamak için biyopsi yapılamayan hastalarda tanıda değerlidir (36, 38-41). Karaciğer yüzeyi gross olarak normaldir, ancak %10-15 hastada yüzeyinin nodularite görülebilir (11).

Portal ven ve dallarının duvarları skleroze olarak görülür. Otopsi çalışmalarında sık olarak küçük ve orta portal ven dallarında trombüslerin varlığı gösterilmiştir (42).

INSPH ile birliktelik gösteren histolojik bulgular 3 alt tipe ayrılmıştır (Resim 1-7):

1. Obliteratif portal venopati; portal venin küçük ve orta dallarında fleboskleroz ile tanımlanır. Damar çevresindeki portal konnektif dokunun artması, irregüler duvar kalınlaşması, damar lümeninin eksantrik kalınlaşması ile karakterizedir (43,44).
2. Noduler rejeneratif hiperplazi; Karaciğer parankiminde mikronoduler transformasyonlar, santral hiperplazi, fibroz olmamasıdır.
3. İnkomplet septal siroz; silendir inkomplet septal fibriller karaciğer parankimini nodüllere ayırır. Portal traktus hipoplastiktir. Hepatositler hiperplastiktir (43).



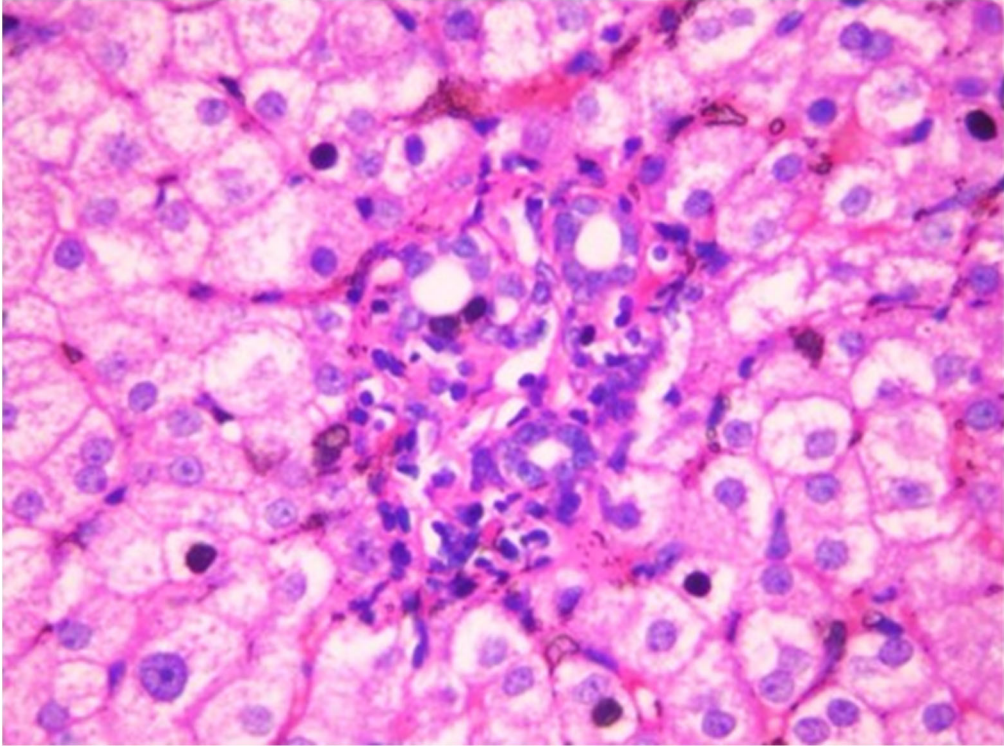
Resim 1: INSPH’de görülebilen patolojik bulgular (Riggio O, Stefania Gioia, Ilaria Pentassuglio, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectivesnHepatic Medicine: Evidence and Research 2016;8 81–88) (3)

(A) Perisinusoidal fibrosis ile Sinusoidal dilatasyon: dilate sinusoidler bir karaciğer hücresinden geniş ve kalın bir kollajen katmanıyla çevrelenmiş. Picrosirius kırmızı boya, orijinal büyütme x10

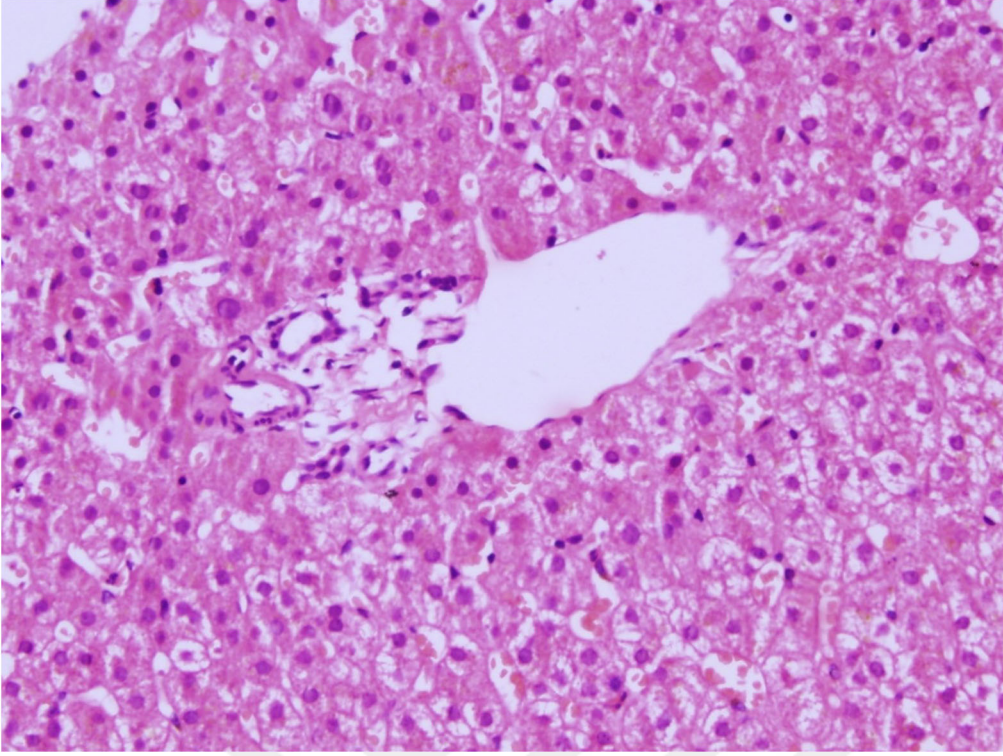
(B) Noduler rejenerasyon: Fibroz septa yokluğunda, hiperplastik hepatositler(yıldız) atrofik hepatositler(ok) ile çevrelenmiş. Retikulin boya orijinal büyütme x10

(C)Orta boy portal ven dalında organize trombüs hematoksilin ve eosin boya orijinal büyütme x5

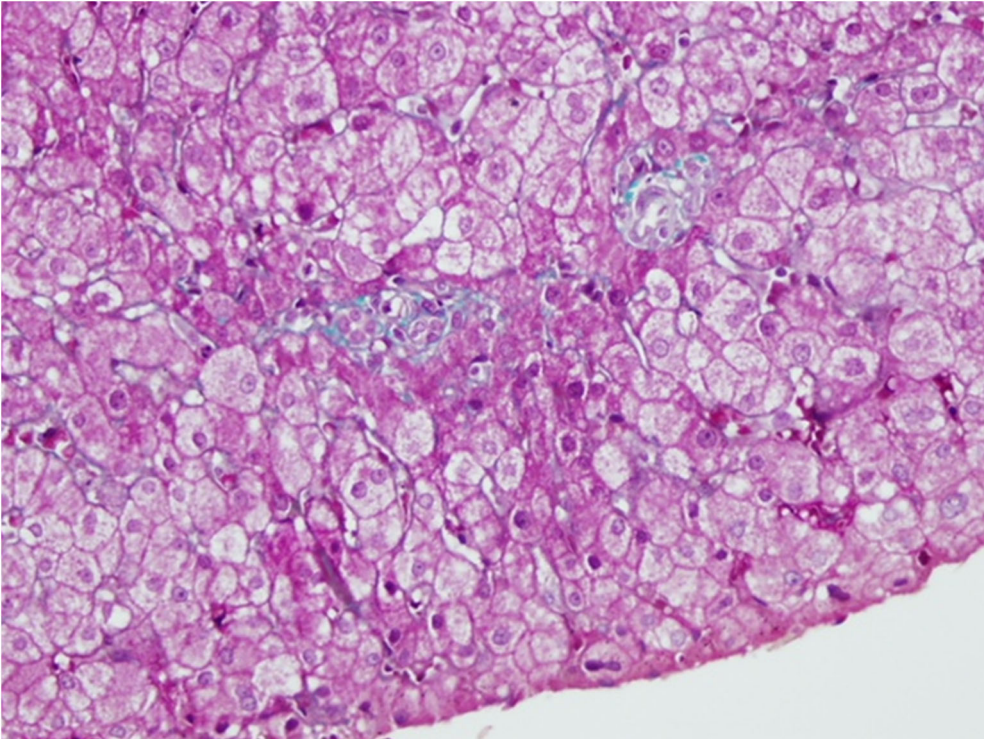
(D)Sinusoid içinde platelet dopositleri(ok) hematoksilin ve eosin boya orijinal büyütme x100



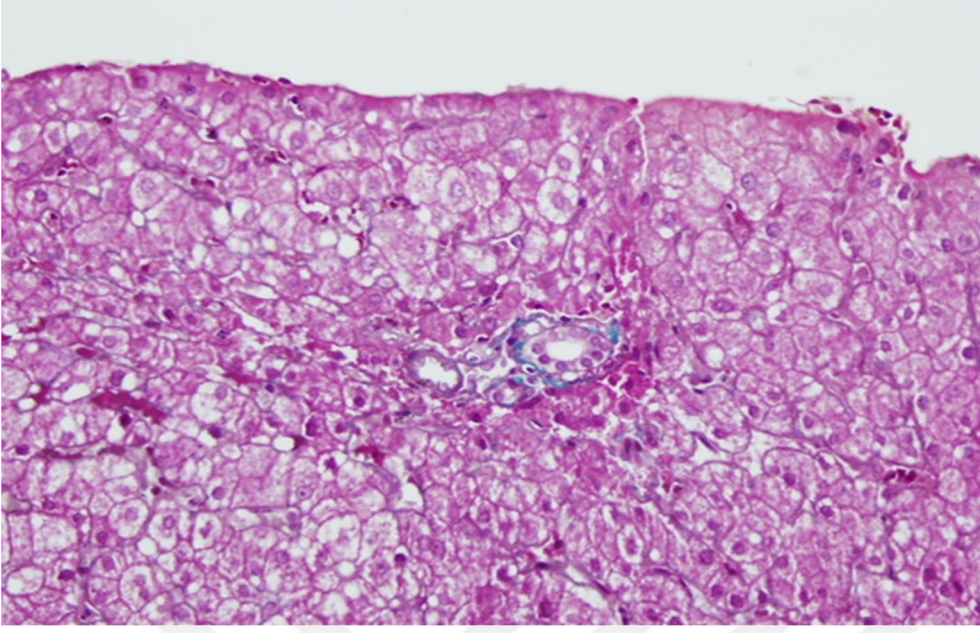
Resim 2: Portal bölgede portal venülde yarık şeklinde düzensizlik (İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D arşivinden Prof.Dr.Mine Güllüoğlu'nun izni ile alınmıştır)



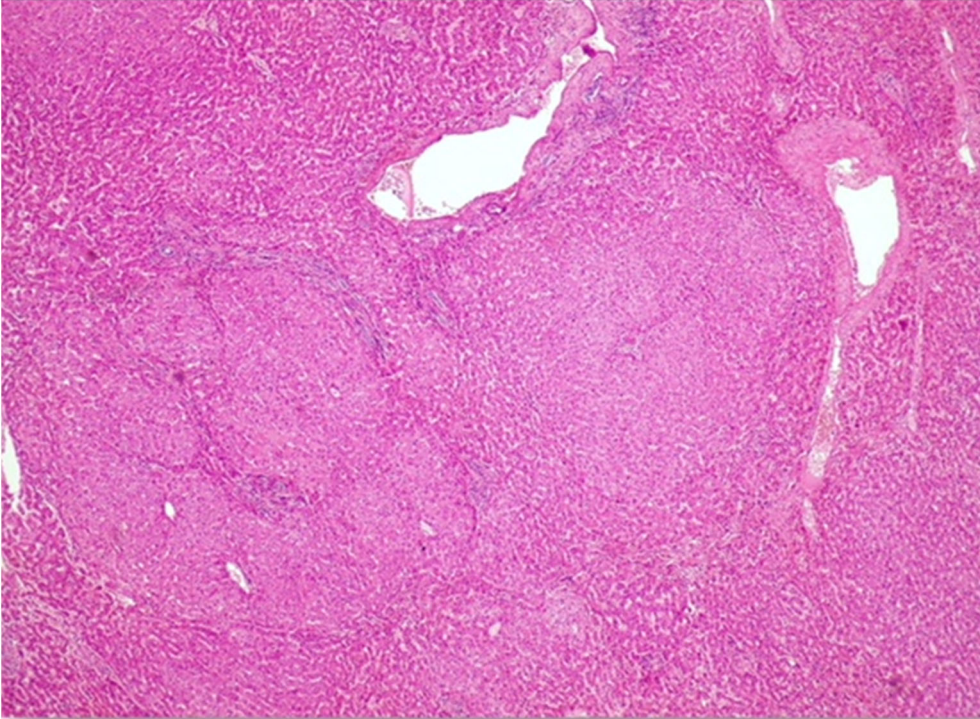
Resim 3: Portal venülde kistik genişleme ve parankime herniasyon (İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D arşivinden Prof.Dr.Mine Güllüoğlu'nun izni ile alınmıştır)



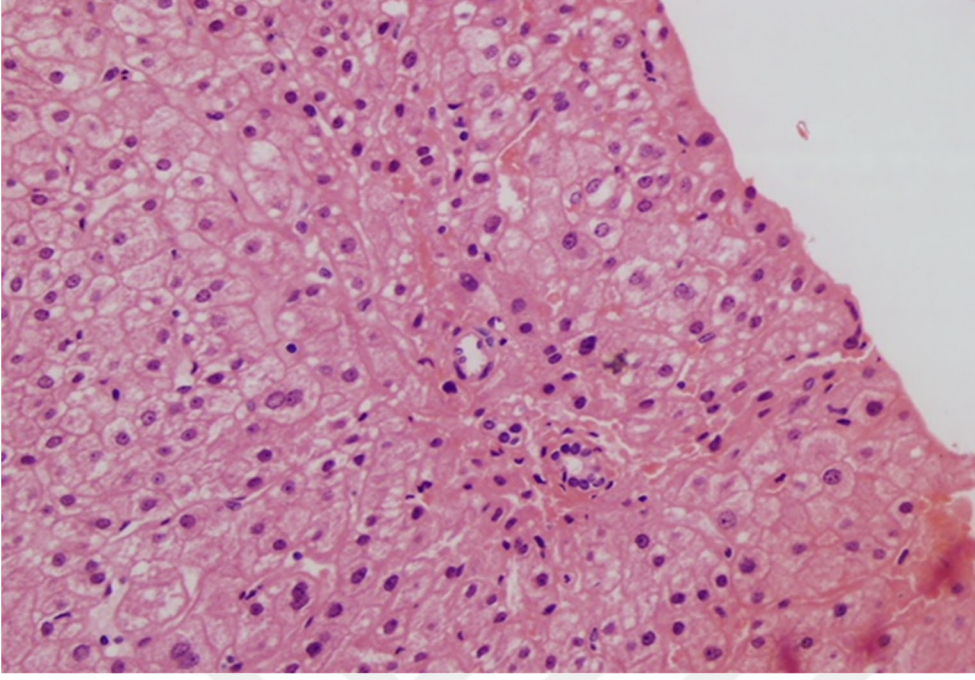
Resim 4: İki portal bölgede portal venül kaybı(Masson- Trichrome boyası) (İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D arşivinden Prof.Dr.Mine Güllüoğlu'nun izni ile alınmıştır)



Resim 5: Portal vende yarık şekli ve çapında küçülme (Masson-Trichrome boyası)
(İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D arşivinden Prof.Dr.Mine Güllüoğlu'nun izni ile alınmıştır)



Resim 6: Diffüz nodüler hiperplazik karaciğer parenkiminde yan yana yerleşimli iki hiperplastik nodül ve üstkısmındaki portal bölgelerde kistik genişlemiş portal venül (İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D arşivinden Prof.Dr.Mine Güllüoğlu'nun izni ile alınmıştır)



Resim 7: Portal bölgede portal venülde yarık şeklinde düzensizlik (İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D arşivinden Prof.Dr.Mine Güllüoğlu'nun izni ile alınmıştır)

E-KLİNİK

INSPH genç ve orta yaşın hastalığıdır. En sık klinik prezentasyonu varis kanaması, uzun süreli splenomagali ve anemidir. Klinik olarak massif splenomegali, anemi, portal hipertansiyon ve siroz bulgularının olmaması ile tanı konulur.



Resim-8:Massif splenomegali

Hindistan'da yapılan büyük çalışmalarda hastalar genellikle portal hipertansiyon ile ilişkili gastrointestinal kanama ile başvurmuşlardır. Genellikle neden özofagus varis kanamasıdır, ancak daha az sayıda gastrik varisler ve portal hipertansif gastropati de görülmüştür (4,13). Hastaların karaciğer enzimleri çoğunlukla normaldir (4, 13, 14). Sadece küçük bir grup hastada araya giren başka faktörlerin etkisi ile karaciğer enzimlerinde ufak yükselmeler bildirilmiştir. Assit varlığı kötü sağ kalımı işaret etmektedir (14). Hepatik ensefalopati nadiren massif porto-sistemik şantların bulunduğu hastalarda bulunmuştur (45). Muayenede en sık massif splenomegali saptanır. Hastaların % 95'inden fazlasında görülür. Abdominal portal tip kollateraller %15'sinde görülür. Massif splenomegali ile birlikte, 4 cm'den küçük hepatomegali vakaların % 50'sinde görülür (2).

Farklı kılavuzlar birbirine benzer tanı kriterleri belirlemiştir. Aşağıda Asya ve Avrupa'nın tanı kriterleri tablolarla gösterilmiştir. (Garcia-Pagán JC, et al. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular Diseases of the Liver. J Hepatol 2016;64(1):179-202.) (46)

İPHT'da Japon kriterleri
Bilinmeyen etiyoloji
Splenomegali, anemi, portal hipertansiyon
Siroz, kan hastalıkları, hepatobiliyer sistem parazitleri ve hepatik ve portal sistem oklüzyonlarının dışlanması

NSPF/IPHT'da APASL kriterleri
Orta ya da massif splenomegali
Portal hipertansiyon, varis ve/veya kollaterallerin varlığı
Doppler USG'de splenoportal aks ve hepatik venin patent olduğunun gösterilmesi
Normal ya da normale yakın karaciğer fonksiyon testleri
Normal ya da normale yakın HVPG
Karaciğer histolojisinde siroz ya da parankimal hasar bulgularının olmaması

EASL 2016 Avrupa kılavuzu

1)Portal Hipertansiyonun Klinik Bulguları(Aşağıdakilerden herhangi biri)
a-Splenomegali/Hipersplenizm
b-Özofagus varisi
c-Assit (Malign olmayan)
d-Porto venöz kollateraller
2-Karaciğer biyopsisi ile sirozun dışlanması
3-Siroz ve Non Sirotik Portal Hipertansiyonun diğer sebeplerinin dışlanması
a-Hepatit B/C kronik viral hepatiti
b-Non alkolik steatohepatit
c-Alkolik steatohepatit
d-Otoimmünhepatit
e-Hereditör hemokromatoz
f-Wilson Hastalığı
g-Primer Biliyer Siroz
4-Non Sirotik Portal Hipertansiyon'un sık sebeplerinin dışlanması
a-Konjenital Hepatik fibroz
b-Sarkoidoz
c-Sistozomiazis
5-Doppler USG ve/veya BT ile gösterilmiş portal ve hepatik venin patent olması
#INSPHT tanısı için 5 kriter de karşılanmalıdır

Tablo-2:INSPH Tanı Kriterleri

Klinik pratikte başvuru şekli en sık varis kanaması olmasına rağmen sirozdaki varis kanamasının tersine korunmuş karaciğer fonksiyonları nedeni ile kanama daha iyi tolere edilmektedir. Hastalığın ilerleyen geç dönemlerinde ya da bir gastrointestinal kanama sonrası hastalarda sarılık, assit ya da hepatik ensefalopati gelişebilir. Hepatopulmoner sendrom bu hastalarda tanımlanmış ve karaciğer transplantasyonundan sonra gerilediği gösterilmiştir (47-49).

Portal ven trombozunun gelişmesi hastalığın doğal seyri sırasında görülebileceği bildirilmiştir. Özellikle HIV enfekte hastalarda ya da daha önce kanama anamnezi olan

hastalarda daha çok görülür. Siroz hastalarına göre INSPH’de Portal Ven Trombozu (PVT) sıklığı artmıştır (13,14,50). Antikoagülasyona erken başlanması hastaların %54’ünde rekanalizasyonu sağlar (50). Hastaların küçük bir bölümünde karaciğer nakline bile sebep olabilecek karaciğer yetmezliği; uzun dönem takipte gelişebilir (14,45). Karaciğer hasarına neden olan ek bir faktör kötü prognoza neden olabilir (13). Bu hastalarda uzun dönemdeki karaciğer fonksiyon bozukluğu ve asit, portal akımda azalma, periferik hepatosit parankiminde atrofiyle açıklanabilir. Kronik karaciğer hastalığına ait diğer bulgular yoktur. Labratuvarda karaciğer fonksiyon testleri normaldir (8, 37, 38, 51, 52). Anemi, lökopeni, trombositopeni hipersplenizm nedeni ile sıktır. Görüntülemelerde karaciğerin görünümü normaldir.

F-TEDAVİ

INSPH kliniğinde portal hipertansiyona ait problemler esas olduğu için, yönetimi varis kanamasının tedavi ve profilaksisine odaklanır (50, 53-57).

Bir kohort çalışmasında INSPH’li hastalarda siroz zemininde varis kanaması klavuzu kullanıldığında iyi uzun dönem sonuçlar görülmüş (50). Tedavi yaklaşımı sirotik PHT’a ait komplikasyonlara yaklaşımdan farklı değildir. Non selektif beta bloker ve endoskopik band ligasyon tedavisi sirotik portal hipertansiyon önerileri ile aynıdır (50). INSPH ile ilişkili ilaçlar bırakılmalı ve ilişkili hastalıklar tedavi edilmelidir (Tablo 1).

Takipte tromboz gelişme ihtimali olduğu için INSPH’li hastalar 6 ayda bir portal ven trombozu için portal ven doppler USG ile taranmalı (58).

TIPS komplikasyonların tedavisi için bir seçenek ancak renal fonksiyonları zayıf, asiti olan, komorbiditeleri olan hastalarda kaçınılmalıdır. 41 TIPS uygulanan INSPH hastasıyla yapılan bir çalışmada hastalar ortalama 27 ay takip edilmiş ve varis kanama öyküsü olan 25 hastanın 7’sinde tekrar kanama görülmüştür. Ekstrahepatik komorbiditeleri ve yüksek kreatinini olan hastalarda mortalite daha yüksek olarak bulunmuştur(59).

Karaciğer nakli çok kısıtlı hastada uzun dönemde karaciğerde fibroz ve atrofi gelişirse gündeme gelebilir. Bu hastalar nonsirotik olduğu için pratik olarak nakil ihtiyaçları olmaz. Ancak literatürde yapılmış küçük vaka serilerinde, nakil sonrası sağ kalma oranlarının iyi olduğu gösterilmiştir (45).

Antikoagulasyon tedavisi net değildir, çünkü yeterince yüksek kaliteli kanıtlayıcı veri yoktur. INSPH’de genellikle altta yatan protrombotik hastalık varlığında ve takipte portal ven trombozu gelişirse antikoagulasyon düşünülmelidir.

G-PROGNOZ

Korunmuş karaciğer fonksiyonu sayesinde, aynı derecede portal hipertansiyonu olan siroz hastalarına göre prognozları daha iyidir. Ancak bazı hastalar hepatik yetmezliğe ilerleyebilir ve karaciğer transplantasyonu gerektirebilir (14,60). Bu hastalarda genellikle ilerlemiş hepatik ve portal fibrozla beraber karaciğerin nodüler transformasyonları vardır. INSPH ve HCC birlikteliği için bir kaç vaka bildirimi mevcuttur. Fakat bu vaka bildirimlerinde HCC için diğer risk faktörlerinin araştırılıp araştırılmadığı bilinmemektedir (16, 45). INSPH’de HCC için tarama önerilmez.

Uzun dönem prognozu değerlendiren Schouten ve arkadaşlarının 41 kişi ile yaptığı bir çalışmada sağlıklı popülasyona göre sağ kalım daha düşük, 10 yıllık transplantsız sağ kalım %40 saptanmıştır. Artmış mortalite, karaciğer dışı koşullarla ilişkili olarak belirlenmiştir. Portal hipertansiyon komplikasyonları ve karaciğer ile ilişkili mortalite %6.5 olarak saptanmıştır.(14) Siramolpiwat ve arkadaşlarının 69 biyopsi kanıtlı INSPH’li hasta ile yaptığı diğer bir çalışmada 10 yıllık transplantsız sağ kalım %82 olarak bulunmuştur. INSPH ile birlikte immünolojik ya da malign bir hastalığın bulunması kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. İki çalışmada da asit gelişimi kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (50,61).

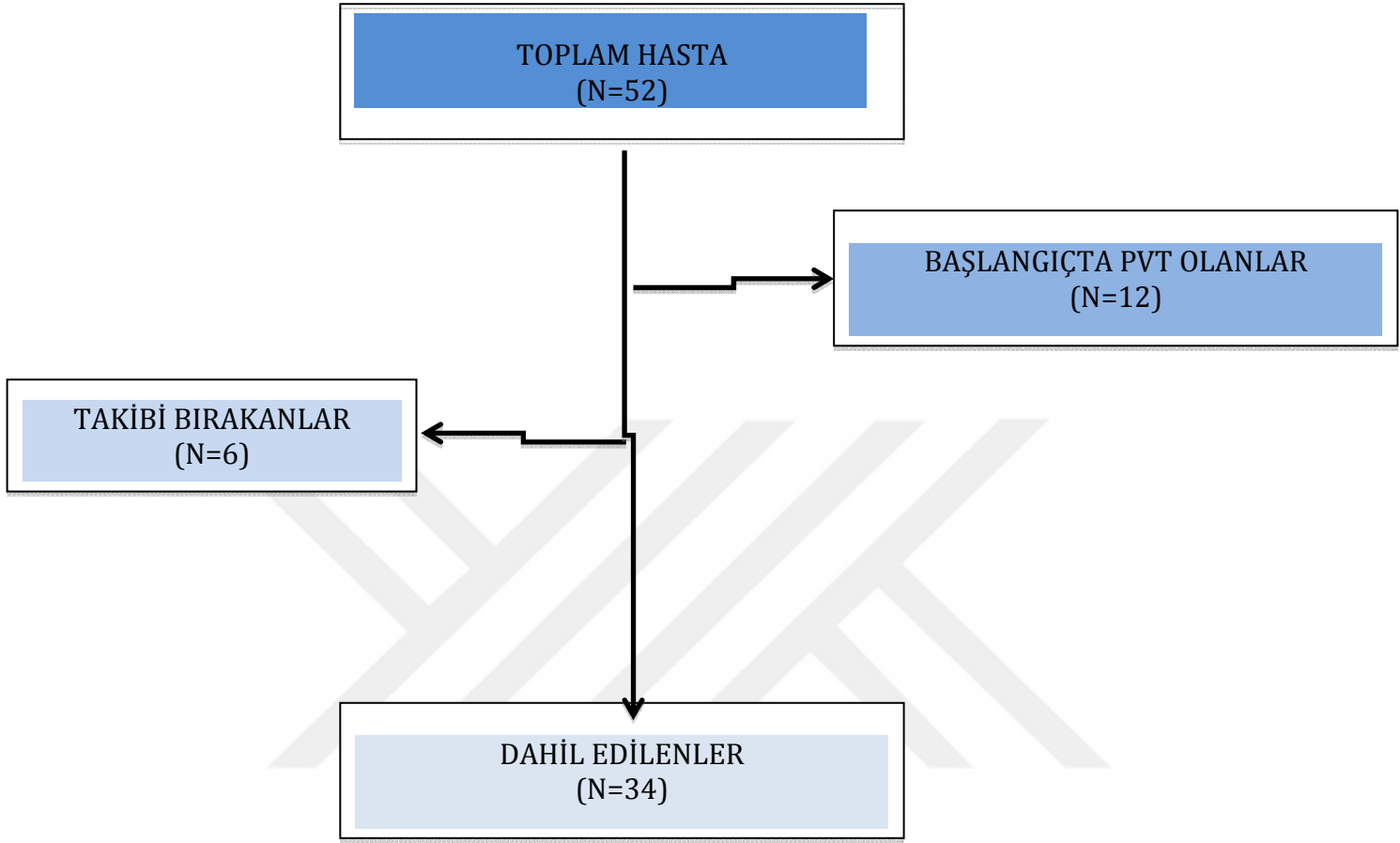
Sonuç olarak, INCPH tanısı genellikle klinik olarak portal hipertansiyon bulgularının varlığı, siroz olmaması (radyolojik/klinik/biyopsi) ve gösterilebilen portomezenterik alanda tromboz olmaması ile konulmaktadır. Doğal seyir ile ilgili verilerin kısıtlı olması nedeni ile bu çalışmada kliniğimizde uzun dönem takip edilen INSPH tanısı alan hastaların doğal seyrini değerlendirdik

II. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliği'nden takipli INSPH tanısı alan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 34 hasta dahil edilmiştir. Başlangıçta portal hipertansiyonu olan 52 hasta incelenmiştir. On iki hasta tanı anında da portal ven trombozu olması sebebi ile, 6 hasta da takiplerine devam etmemiş olması sebebi ile değerlendirmeden çıkarılmıştır.

Bu çalışmada dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve takip sırasında gelişen portal hipertansiyona ait komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Ayrıca takip sırasında assit, PVT gelişip gelişmediği ve tromboza yatkınlık yaratacak faktörlerinin varlığı incelenmiştir. Hangi hastalarda özofagus veya fundus varisi olduğu, varisi olan hastaların kaçında varis kanaması olduğu, kaç hastaya varis kanaması nedeni ile veya profilaktik olarak band ligasyonu yapıldığı, bu hastalarda glubran enjeksiyonu gerekip gerekmediği, kaç hastaya biyopsi kaç hastaya laparoskopi yapıldığı, kaç hastada kompanse ya da dekompanse siroz geliştiği, bu hastalardan kaçına karaciğer nakli yapıldığı, kaç hastada mortalite geliştiği analiz edilmiştir. Hastalığın başlangıç ve takip sonundaki biyokimyasal parametreler özellikle karaciğer fonksiyonları gösteren albumin, globulin, INR, total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri, MELD skoru karşılaştırılmıştır. Tanı anında portal ven trombozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

<u>DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</u>	<u>DIŞLAMA KRİTERLERİ</u>
1-18 yaşından büyük olanlar	1-18 yaşından küçük olanlar
2-Portal Hipertansiyonu olanlar	2-Başlangıçta sirozu olanlar
3-Sirozu olmayanlar (görüntüleme/biyopsi/laparoskopi)	3-Başlangıçta PVT olanlar
4-Görüntülemede portomezenterik alanda trombozu olmayan	4-Başlangıçta farklı bir etiyolojisi olanlar



III. İSTATİSTİK

Kişisel bilgisayarda SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama $\pm$ SD olarak belirtildi. Verilerin analizinde nonparametrik Mann Witney U analiz yöntemi kullanıldı. p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.
(etik kurul no:2020/774)

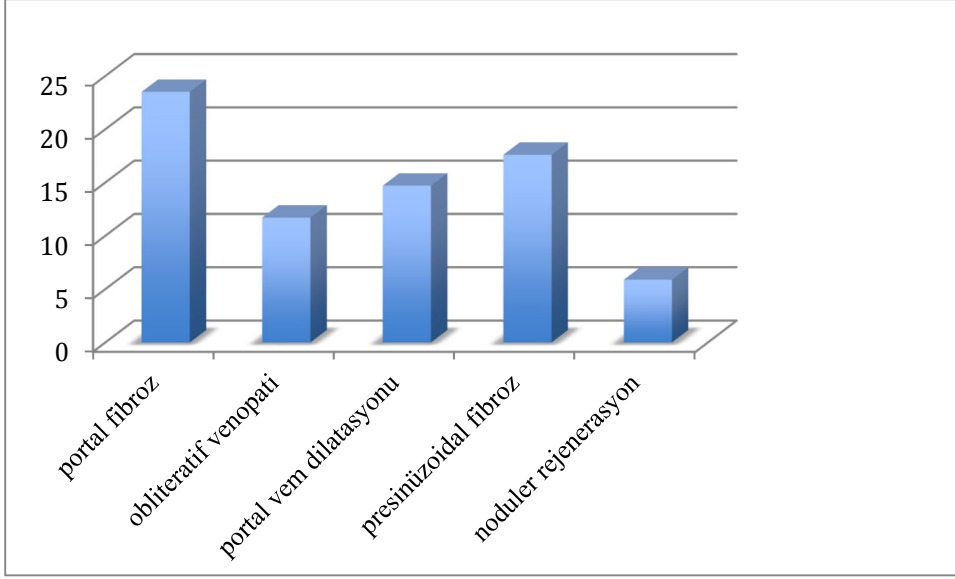


IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 22'si (%65) kadın, 12'si (%35) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 45.7 ± 13.8 yıl (24-82 yıl) olup, tanı anındaki ortalama yaş 37 ± 13.8 yıl (8-68 yıl) idi.



Tanı anında 8 (%23.5) hastaya ultrasonografi (USG) eşliğinde tru-cut biyopsi yapılmıştır. 12 (%35.3) hastaya laparoskopi yapıldı. Sekiz (%23.5) hastada portal fibroz, 4(%11.7) hastada obliteratif venopati, 5(%14.7) hastada portal ven dilatasyonu, 6(%17.6) hastada presinüsoidal fibroz, 2 (%5.88) hastada nodüler rejenerasyon görüldü (Resim 2-7).



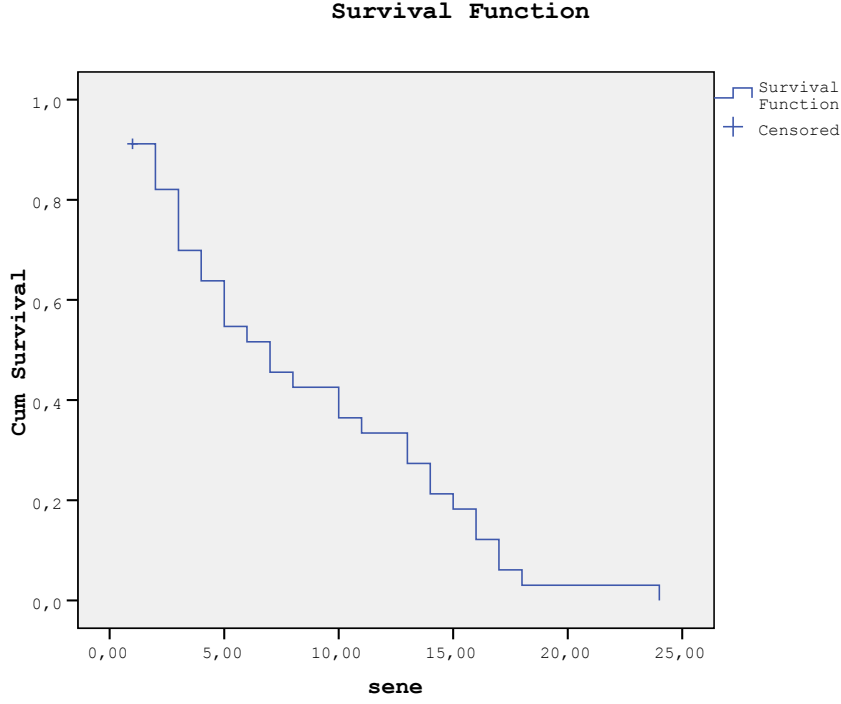
Grafik 1: Histopatolojik görüntü oranları

Hastaların ortalama takip süresi ise 8.26 ± 6.27 yıl (1-24 yıl) idi. Özofagus varisi 31 (%91) hastada görülürken, fundus varisi 8 (%23.5) hastada saptandı. Hastaların %38.2'sinde (n=13) varis kanaması oldu ve band ligasyonu yapıldı. Hastaların 7'sine (%20.5) grade 3 varis ve kırmızı renk bulgusu olması nedeni ile profilaktik band ligasyonu yapıldı. Takip sırasında hiçbir hastada glubran enjeksiyonu ihtiyacı olmadı.

On üç (%38.2) hastada takipleri sırasında portal ven trombozu gelişti. Sekiz (%23.5) hastada assit gelişti. Trombofiliye yatkınlık için bakılan testlerde toplamda 4 (%11.76) hastada tromboza eğilim yaratan faktör saptandı (Bir hastada protein C, S eksikliği, bir hastada protrombin gen mutasyonu ve MTHFR C677T heterozigot pozitiflik, 1 hastada esansiyel trombositoz, 1 hastada Faktör V Leiden heterozigot pozitifliği).

Takipte 3 (%8.8) hastada karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülürken, 3 (%8.8) hastada da assit gelişti. Hiçbir hastada kanama sırasında hepatik ensefalopati saptanmadı. Siroz gelişen hastaların ortalama MELD skoru 13 ± 5.15 olarak saptandı (aralık, 8-22). Takiplerde

bir hasta karaciğer dışı nedenle kaybedildi. Medyan 6.5 yıl takipte mortalite oranı %2.9'dir. Kaplan-Meier analizinde kümülatif sağ kalım aşağıdaki grafik ve tabloda gösterilmiştir.



Means and Medians for Survival Time

Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
8,507	1,085	6,381	10,633	7,000	1,630	3,804	10,196

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tablo-3:INSPH'de sağ kalım

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
albumin	34	3,20	5,10	4,0535	,45282
Glb	34	,90	3,98	2,8044	,83153
INR	31	,90	4,10	1,3058	,54412
Tbil	34	,36	4,60	1,2524	,99483
Dbil	34	,11	3,60	,5147	,60619
İbil	34	,18	2,53	,7379	,62103
Ast	34	10,00	243,00	34,3529	39,42763
Alt	34	6,00	184,00	32,0882	33,05860
Ggt	34	10,00	330,00	42,7059	56,76028
Alp	34	9,00	482,00	156,3235	103,29004
Valid N (listwise)	31				

Tablo-4:Tanı anındaki biyokimyasal parametreler

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
tsalbumin	34	3,15	4,90	4,2079	,43071
Tsglb	34	1,39	4,10	2,7656	,66737
tsINR	31	,80	1,83	1,2132	,21885
Tstbil	34	,32	3,40	1,3100	,72279
Tsdbil	34	,10	1,00	,4485	,22485
Tsibil	34	,20	2,60	,8556	,55694
Tsast	34	13,00	66,00	29,9118	13,23761
Tsalt	34	6,00	75,00	24,7353	14,10847
Tsalp	34	58,00	807,00	150,7059	127,89331
Tsggt	34	8,00	195,00	36,8824	39,09333
Valid N (listwise)	31				

Tablo-5:Takip sonu biyokimyasal parametreler

	Tanı anındaki değer	Takip sonu değer	P değeri
Albümin (g/dl)	4.05±0.45	4.20±0.43	0.042
Globülin(g/dl)	2.80±0.83	2.76±0.66	0.784
AST(IU/L)	34.35±39.42	29.91±13.23	0.516
ALT(IU/L)	32.08±33.05	24.73±14.10	0.218
ALP(IU/L)	156.32±127.89	150.70±56.76	0.837
GGT(IU/L)	42.70±56.76	36.88±39.09	0.570
Total bilirubin(mg/dl)	0.73±0.99	1.31±0.72	0.747
Direkt bilirubin(mg/dl)	1.25±0.60	0.85±0.22	0.537
İndirekt bilirubin(mg/dl)	0.51±0.62	0.44±0.55	0.304
INR	1.30±0.56	1.21±0.21	0.506

Tablo 6: Biyokimyasal parametrelerdeki değişim

Tabloda hastaların tanı anındaki ve takip sonundaki verileri görülmektedir. Bu verilerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, INSPH tanısı alan hastaların uzun dönem takibinde doğal seyrinin iyi olduğu gösterilmiştir. Portal hipertansiyonun komplikasyonu olan varis kanamasının kontrol altına alınması bu hastalarda seyrin olumlu gitmesini sağlamaktadır.

INSPH nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle literatürde bu hastaların doğal seyri ile ilişkili veriler sınırlıdır. Jeoffrey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer sirozuna kıyasla INSPH'li hastalarda PVT daha sık bildirilmiştir ve yine bu çalışmada INSPH'de HIV ilişkili PVT daha yüksek sıklıkta (%75) olduğunun dökümente edilmesi HIV enfeksiyonu yada tedavisinin PVT gelişmesinde ayrı bir rolü olduğu ihtimalini yükseltmektedir (1). Hillaire ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PVT gelişiminin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, INSPH'li hastalarda portal venin patent olup olmadığı düzenli olarak taranması ve antikoagülasyon tedaviye erken başlanması önerilmektedir (13). Yine Siramolpiwat ve arkadaşlarıda INSPH'li hastaların 6.7 yıllık takibinde 1.yılda PVT gelişme sıklığı %9, 10. yılda %42 olduğunu göstermiştir.

Bizim vaka grubumuzda da 13 (%38.2) hastada takip sırasında portal ven trombozu geliştiği tespit edilmiştir. Trombofiliye yatkınlık için bakılan testlerde toplamda 4 (%11.76) hastada tromboza eğilim yaratan faktör bulunmuştur. PVT'si olan 13 hastanın 9 tanesinde trombofiliye yatkınlık için herhangi bir etiyoloji saptanamadı. Trombofiliye yatkınlık için risk faktörü olan 4 hastanın tanı anında PVT'sinin bulunmaması, PVT hariç başka bir arteriyel veya venöz trombozunun olmaması bu hastalardaki PVT etyolojisi için trombofili faktörlerinin katkısı olabilirse de ön planda INSPH seyrinde geliştiğini düşündürmektedir.

Klavuzlarda da PVT gelişmesi durumunda kalıtsal ve edinsel faktörlerin araştırılması önerilmektedir. Araştırma Protein C ve S eksikliği, Faktor 5 Leiden mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu gibi kalıtsal faktörleri; myeloproliferatif hastalıklar, Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, ve otoimmün hastalıklar gibi edinsel faktörleri içermelidir. İntra abdominal inflamasyonlar ve abdominal maligniteler gibi lokal faktörler araştırılmalıdır. Aşık bir neden varlığında da diğer tüm faktörlere bakılmalıdır. Takiplerde de PVT gelişimi açısından en az altı ay aralıklarla portal Dopler USG yapılması önerilmektedir. Bu nedenle INSPH tanısında başlangıçta tromboza eğilim yaratan faktörlerin bakılması klavuzlarda da önerilmektedir. (62)

Hastaların 8 (hastaların %23.5'i) tanesinde takiplerinde assit gelişti. Assiti olan hastaların 4 tanesinde aynı anda PVT de bulunurken 4 tanesinde bulunmamaktaydı. Assiti olan hastaların 3 tanesinde takiplerinde siroz gelişirken 5 tanesinde karaciğer fonksiyonları normaldi. Hitoshi ve arkadaşlarının 14 IPHT hastası ile yaptığı çalışmada hastalık seyri boyunca 2 hastada (%14.2) assit görülmüştür (62). Siromolpiwat ve arkadaşlarının ortalama takip süresi 6.7 yıl olan 69 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise hastaların %26'sında assit saptanmış ve assitin sağkalımı kötü etkilediği bildirilmiştir (50). Hillari ve arkadaşlarının yaptığı bir Fransız kohortunda ortalama 7.6 yıllık takipte PVT ve assitin hastaların yarısında; karaciğer yetmezliğinin ise hastaların %21'inde geliştiği gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da üç (%8.8'i) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görüldü. Hastaların hiçbirinde hepatik ensefalopati saptanmadı. Klinik ve laboratuvar olarak siroz gelişen hastaların ortalama MELD skoru 13 ± 5.15 olarak saptandı. Takiplerde bir hastamız karaciğer dışı kardiyak nedenle kaybedildi.

Hastalarımızın tanı anında yaklaşık %60'ına karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Hastaların %23.5'inde portal fibroz, %11.7'sinde obliteratif venopati, %14.7'sinde portal ven dilatasyonu, %17.6'sında presinüsoidal fibroz, ve %5.88'sinde nodüler rejenerasyon saptandı. Literatürde de portal fibroz, obliteratif venopati, düz kas hiperplazisi, portal ven ve sinüsoidal dilatasyon, nodüler rejenerasyon gibi benzer histolojik bulgular bildirilmiştir (3).

Hastalarımızın başlangıçtaki biyokimyasal parametreleri ile takip sonrasındaki biyokimyasal verileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buda uzun dönemde karaciğer fonksiyonlarında eğer doğru tanı konulmuşsa ciddi bir bozulma olmadığını göstermektedir.

Schouten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplam 62 hasta ortalama 90 ay boyunca takip edilmiş. Takip boyunca 62 hastadan 12'sinde karaciğer dekompanseasyonu gelişmiş. Dört tanesi karaciğer nakli için değerlendirilmiş. HCC görülmemiş ve 23 hasta takip sırasında ölmüştür. Bunlardan sadece 4 tanesi karaciğer patolojileri ile ilgili kaybedilmiştir. Toplam sağ kalım 1.yılda 100% (95% CI 95–100%), 5. Yılda 78% (95% CI 67–89) ve 10.yılda 56% (95% CI 40–72%) olarak bildirilmiştir. INSPH'li hastalarda sağ kalım genel popülasyona kıyasla anlamlı olarak azalmış ($p<0.001$). Mortalitenin daha çok ileri yaş ve ilişkili hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızın retrospektif olması, sağlıklı bir kontrol grubu olmaması nedeni ile INSPH olan hastaların normal popülasyona

gore mortalitelerinin durumu hakkında istatistiksel bir veri vermemektedir. Vaka grubumuzun ortalama yaşı 45 ± 13.89 yıl olup genç populasyon olması ve kanama kontrolünün iyi sağlanması nedeni ile mortalite oranı ortalama 8 ± 6 yıllık takip süresinde düşük (%2.9) bulunmuştur.

Sonuç olarak; INSPH tanısı dikkatli konulmalıdır. Mümkünse karaciğer biyopsisi ile siroz olmadığı gösterilmelidir. Başlangıçta koagülasyona eğilim yaratan faktörler araştırılmalıdır. Takipte mutlaka portomezenterik sistem değerlendirilmelidir. Bu hastalarda kanama kontrolü iyi sağlandığı zaman sağkalım yüksek olmaktadır.



VI. KAYNAKLAR

- 1-Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011; 54:1071.
- 2-Hwajeong Lee, Aseeb Ur Rehman, M. Isabel Fiel. Idiopathic Nonsirothic Portal Hypertansiyon. *An Appraisal Journal of Pathology and Translational Medicine* 2016; 50:17-25.
- 3-Oliviero Riggio, Stefani Gioia, Ilaria Pentassuglio, Valeria Nicoletti, Michele Viente, Giulia d'Amati. Evidence and Research. *Hepatic Medicine*: 2016; 8 81–88
- 4-Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:6.
- 5-Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int* 2007; 1:398.
- 6-Mahamid J, Miselevich I, Attias D, et al. Nodular regenerative hyperplasia associated with idiopathic thrombocytopenic purpura in a young girl: a case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:251.
- 7-Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996; 28:195.
- 8-Naber AH, Van Haelst U, Yap SH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an important cause of portal hypertension in non-cirrhotic patients. *J Hepatol* 1991; 12:94.
- 9-Iber FL. Obliterative portal venopathy of the liver and "idiopathic portal hypertension". *Ann Intern Med* 1969; 71:660.
- 10-Vakili C, Farahvash MJ, Bynum TE. "Endemic" idiopathic portal hypertension: report on 32 patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *World J Surg* 1992; 16:118.
- 11-Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:526.
- 12-Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3:S204.
- 13-Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebrech D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51:275–280. □
- 14- Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den BM, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1424–1433. □

- 15-Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855–860. □
- 16-Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, et al. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 1707–1714.
- 17-Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003;42:251–264.
- 18-Verheij J, Schouten JN, Komuta M, Nevens F, Hansen BE, Janssen HL, et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Histopathology* 2013;62:1083–1091. □
- 19-Sarin SK, Aggarwal SR. Idiopathic portal hypertension. *Digestion* 1998; 59:420.
- 20- Kono K, Ohnishi K, Omata M, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. *Gastroenterology* 1988; 94:787.
- 21-Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2536.
- 22-Mallet VO, Varthaman A, Lasne D, et al. Acquired protein S deficiency leads to obliterative portal venopathy and to compensatory nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23:1511.
- 23-Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009; 49:626.
- 24-Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008; 13:103.
- 25-Saifee S, Joelson D, Braude J, et al. Noncirrhotic portal hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1167.
- 26-Chang PE, Miquel R, Blanco JL, et al. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1707.
- 27-Schouten JN, Van der Ende ME, Koëter T, et al. Risk factors and outcome of HIV-associated idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:875.
- 28-Cachay ER, Peterson MR, Goicoechea M, Mathews WC. Didanosine Exposure and Noncirrhotic Portal Hypertension in a HIV Clinic in North America: a Follow-up Study. *Br J Med Med Res* 2011; 1:346.

- 29-Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:12.
- 30-Nayyar AK, Sharma BK, Sarin SK, et al. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5:554.
- 31-Tokushige K, Komatsu T, Ohzu K, et al. A defective autologous mixed lymphocyte reaction in patients with idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:270.
- 32-Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, et al. Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:163.
- 33-Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol* 2000; 35:235.
- 34-Klein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver--a manifestation of 'organ-specific antiphospholipid syndrome'? *Immunobiology* 2003; 207:51.
- 35-Pulvirenti F, Pentassuglio I, Milito C, et al. Idiopathic non cirrhotic portal hypertension and spleno-portal axis abnormalities in patients with severe primary antibody deficiencies. *J Immunol Res* 2014; 2014:672458.
- 36-Biecker E, Trebicka J, Fischer HP, et al. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patient with celiac disease. *Z Gastroenterol* 2006; 44:395.
- 37-Ziol M, Poirol H, Kountchou GN, et al. Intrasinusoidal cytotoxic CD8+ T cells in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Hum Pathol* 2004; 35:1241.
- 38-Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004; 75:225.
- 39-Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology* 2006; 44:7.
- 40-Krastev N, Grigorov N, Dinkov L, et al. [The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in the diagnosis and differential diagnosis of nodular hepatocellular lesions]. *Khirurgiia (Sofia)* 1998; 53:14.
- 41-Trauner M, Stepan KM, Resch M, et al. Diagnostic problems in nodular regenerative hyperplasia (nodular transformation) of the liver. Review of the literature and report of two cases. *Z Gastroenterol* 1992; 30:187.
- 42-Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002; 22:59.
- 43-De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:399.

- 44-Nayak NC, Ramalingaswami V. Obliterative portal venopathy of the liver. Associated with so-called idiopathic portal hypertension or tropical splenomegaly. *Arch Pathol* 1969; 87:359.
- 45-Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005;11:627–634. □
- 46-Garcia-Pagán JC, et al. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular Diseases of the Liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179-202.
- 47-Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1988; 29:129.
- 48-Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20:24.
- 49-Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6858.
- 50-Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014;59(6):2276–2285. □
- 51-Buchel O, Roskams T, Van Damme B, et al. Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hip necrosis due to hyperhomocysteinaemia. *Gut* 2005; 54:1021.
- 52-Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:345.
- 53-Sarin SK, Govil A, Jain AK, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997; 26:826.
- 54-Kochhar R, Goenka MK, Mehta SK. Outcome of injection sclerotherapy using absolute alcohol in patients with cirrhosis, non-cirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic portal venous obstruction. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:460.
- 55-Kiire CF. Controlled trial of propranolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *BMJ* 1989; 298:1363.
- 56-Sarin SK, Gupta N, Jha SK, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010; 139:1238.
- 57-Hirota S, Ichikawa S, Matsumoto S, et al. Interventional radiologic treatment for idiopathic portal hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22:311.

58-de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743.

59-Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, et al. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2016; 64:224.

60-Isabel Fiel M, Thung SN, Hytioglou P, et al. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:607.

61-Schouten JN, Nevens F, Hansen B, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1424.

62-EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* (2015)

63-Hitoshi Maruyama,MD,PhD,Takayuki Kondo,MD,PhD,Tadashi Sekimoto,MD,PhD and Osamu Yokosuka,MD,PhD *Medicine* 2015 94(26):e1056

