



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NONSİROTİK NONMALİGN PORTAL HİPERTANSİYF
TROMBOZLARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer YİĞİT

KAYSERİ – 2015



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NONSİROTİK NONMALİGN PORTAL HİPERTANSİYF
TROMBOZLARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer YİĞİT

Danışman

Doç. Dr. M. Alper YURCİ

KAYSERİ – 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, tezimin planlanmasında ve tamamlanmasında emeğini eksik etmeyen değerli hocam ve tez danıőmanım Doç. Dr. M. Alper YURCi'ye ve eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım bütün hocalarıma,

Tezimin oluőmasında büyük katkıları olan Gastroenteroloji ABD Hocalarına, Patoloji ABD Başkanı Prof. Dr. Kemal DENİZ'e ve Uzm. Dr. S. Sadet ÖZCAN'a, Radyoloji ABD öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Hakan İMAMOğLU'na ve Biyoistatistik ABD öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya,

Her daim sevgi ve desteğini hep yanı başımda hissettiğim ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Hacer YİğİT

AğUSTOS 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
1.1. PORTAL HİPERTANSİF TROMBOZLAR	6
1.1.1. BUDD-CHİARİ SENDROMU	6
1.1.1.1. Etyoloji	6
1.1.1.2. Klinik	7
1.1.1.3. Laboratuvar Bulguları	7
1.1.1.4. Radyolojik Bulgular	8
1.1.1.5. Bilgisayar Tomografi	8
1.1.1.6. Magnetik Rezonans (MR)	9
1.1.1.7. Hepatik Venografi:	9
1.1.1.8. Tanı	9
1.1.1.9. Tedavi	9
1.1.2. PORTAL VEN TROMBOZU	10
1.1.2.1. Patofizyoloji	10
1.1.2.2. Etyoloji	11
1.1.2.3. Klinik	11
1.1.2.4. Tanı	12

1.1.2.5. Tedavi	12
1.1.2.6. Özofagus Varisleri ve Varis Kanamaları:	13
2.2. PORTAL HİPERTANSİF TROMBOZLARDA ETYOLOJİ	14
2.2.1. FV Leiden Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı:	15
2.2.2. Protrombin 20210A Gen Mutasyonu (Faktör II):	17
2.2.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Mutasyonları:.....	17
2.2.4. Hiperhomosisteinemi	18
2.2.5. Protein C Eksikliği:	20
2.2.6. Protein S Eksikliği:	21
2.2.7. Antitrombin III Eksikliği:.....	22
2.2.8. Faktör VIII Yüksekliği:.....	23
2.2.9. Myeloproliferatif Hastalıklar.....	24
2.2.9.1. Polistemia Vera:	24
2.2.9.2. Esansiyel Trombositoz:.....	27
2.2.9.3. Primer Myelofibrozis:.....	29
2.2.10. Antifosfolipid Sendromu:.....	31
2.2.11. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri:.....	33
2.2.12. Behçet Hastalığı:.....	35
2.2.13. Gebelik, Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavileri:	38
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	39
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:	40
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	70
7. K AYNAKLAR.....	72

KISALTMALAR

AFS	: Antifosfolipid Sendromu
APC	: Aktive Protein C
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı
ATIII	: Antitrombin III
BCS	: Budd-Chiari Sendromu
BH	: Behçet Hastalığı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DIC	: Dissemine İntrovasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
ET	: Esansiyel Trombositoz
FVL	: Faktör 5 Leiden Mutasyonu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HT	: Hipertansiyon
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
VCI	: Vena Kava İnfierior
JAK2	: Janus Kinaz 2
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
MPH	: Myeloproliferatif Hastalıklar
MR	: Magnetik Rezonans

MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
OKS	: Oral Kontraseptif
PC	: Protein C
PGM	: Protrombin Gen Mutasyonu
PMF	: Primer Miyelofibrozis
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PS	: Protein S
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PV	: Polisitemi Vera
PVT	: Portal Ven Trombozu
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SM	: Splenomegali
TIPS	: Transhepatik İntraperitoneal Şant
US	: Ultrasonografi
VTE	: Venöz Tromboembolizm

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nonsirotik portal hipertansiyon etyolojisi.....	5
Tablo 2. Lokal risk faktörleri.....	14
Tablo 3. Sistemik risk faktörleri.....	14
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü 2008 esansiyel trombositoz tanı kriterleri.....	28
Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü primer miyelofibrozis tanı kriterleri	30
Tablo 6. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri taraması gerektiren durumlar	35
Tablo 7. Hastaların klinik tabloya göre sınıflandırılması.....	41
Tablo 8. Akut ve kronik trombozların demografik özellikleri	42
Tablo 9. Portal hipertansif trombozu olan hastalarda tutulan ven dağılımı	42
Tablo 10. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda ilk başvuru şikayetleri.....	44
Tablo 11. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda eşlik eden sistemik hastalıklar	45
Tablo 12. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda ailede tromboz öyküsü.....	45
Tablo 13. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda fizik muayene bulguları	46
Tablo 14. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda hematolojik ve koagülasyon parametreleri.....	47
Tablo 15. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda biyokimyasal parametreleri	48
Tablo 16. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda özofagus varisleri	49
Tablo 17. Portal hipertansif trombozlarda genel etyolojik dağılım	51
Tablo 18. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda genel etyolojik dağılım	54
Tablo 19. Etiyolojik faktörlerin klinik alt gruplara göre değerlendirilmesi	56
Tablo 20. Hastaların karaciğer biyopsi bulguları.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerin ve mezenterik aksın normal venöz anatomisi	4
Şekil 2. Kronik Budd-Chiari hastasının bilgisayarlı tomografi bulguları.....	43
Şekil 3. Akut portal ven trombozunda bilgisayarlı tomografi bulguları.....	43
Şekil 4. Kronik portal ven trombozunda bilgisayarlı tomografi bulguları	44
Şekil 5. Portal hipertansif trombozda özofagus varisi	49
Şekil 6. Portal hipertansif trombozda portal hipertansif gastropati.....	49
Şekil 7. Portal ven ve hepatik venin birlikte tutulduğu akut trombozun histolojisi	59
Şekil 8. Akut Budd-Chiari histolojisi	59
Şekil 9. Kronik Budd-Chiari histolojisi	60
Şekil 10. Portal ven trombozu histolojisi.....	60

NONSİROTİK NONMALİGN PORTAL HİPERTANSİF TROMBOZLARDA ETYOLOJİK FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Portal hipertansiyonun en sık nedeni karaciğer sirozudur. Siroz dışında gelişen portal hipertansiyona nonsirotik portal hipertansiyon adı verilir. Budd-Chiari sendromu ve portal ven trombozu nonsirotik portal hipertansiyonun önemli nedenleridir. Budd-Chiari sendromu ve portal ven trombozuna neden olan birçok etyolojik faktör vardır. Çalışmamızda bu etyolojik faktörlerin Türkiye'deki dağılımını göstermeyi hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: 2000-2015 yılları arasında büyük kısmı retrospektif olmak üzere 41 kadın 44 erkek toplam 85 portal hipertansif tromboz hastası çalışmaya alındı. Siroz ve/veya malignitesi olan hastalar dahil edilmedi. Trombozun vasküler lokalizasyonu belirlendi. Trombozun kalıtsal ve edinsel faktörleri araştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 42,6±14,4 olarak tespit edildi. Vakaların 21'i (%24,7) akut tromboz, 64'ü (%75,3) kronik tromboz olarak değerlendirildi. Akut trombozların tamamının ilk başvuru şikayetinin karın ağrısı olduğu saptandı (P=0,03). Kronik trombozların 16'sının (%25) GİS kanama şikayeti ile başvurduğu ancak hiçbir akut trombozun bu şikayetle başvurmadığı tespit edildi (P=0,009). Akut trombozlarda WBC, PNL ve PLT değerleri kronik trombozlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (P<0,05). Total protein düzeyi kronik trombozlarda, trigliserit düzeyi akut trombozlarda anlamlı oranda yüksekti (P=0,041, P=0,03). Üst endoskopik tetkiklerde 44 kronik ve 1 akut hastada özofageal varis olduğu tespit edildi (P<0,0001). Tromboz etyolojisinde OKS öyküsü 2, gebelik 8, İBH 1, polikistik karaciğer hastalığı 1, çocuklukta portal ven exchange transfüzyon 1, myeloproliferatif hastalık 17, ET 13 ve PV 4 hastada tespit edildi. FV Leiden mutasyonuna 13, protrombin 20210A gen mutasyonuna 9, MTHFR 1298C gen mutasyonuna 37 ve MTHFR C677 gen mutasyonuna 35 vakada rastlandı. JAK2 gen mutasyonu 17, antifosfolipid antikolar 6, lupus antikoagülan 11, PNH 1, kryoglobulinemi 1 ve hiperhomosisteinemi 23 hastada tespit edildi. Protein C eksikliği 47, protein S eksikliği 46, ATIII eksikliği 29, faktör VIII yüksekliği 44, abdominal cerrahi öyküsü 37 ve Behçet Hastalığı olan 7 hasta saptandı.

Sonuç: Akut trombozların kliniğe karın ağrısı ile kronik trombozların ise özellikle varis kanaması gibi farklı klinik tablolarla başvurduğu saptandı. Etyolojik faktörler açısından akut ve kronik trombozlar arasında fark tespit edilmedi. Dünyadaki diğer seriler ile benzer olarak protein C eksikliği, protein S eksikliği ve FVIII düzeyi yüksekliği en sık tespit edilen etyolojik faktörlerdi. Portal hipertansif trombozlarda etyolojinin multifaktöriyel olduğu, ülkemizde farklı olarak Behçet hastalığının da öne çıktığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Portal hipertansiyon, tromboz, Budd-Chiari sendromu

ETIOLOGIC FACTORS IN NON-CIRRHOTIC NON-MALIGNANT PORTAL HYPERTENSIVE THROMBOSIS

ABSTRACT

Aim: The most frequent cause of portal hypertension is liver cirrhosis. The hypertension developing out of something else rather than cirrhosis is called non-cirrhotic portal hypertension. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis are important causes of non-cirrhotic portal hypertension. There are a number of etiologic factors leading to Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. We aimed to show the prevalence of these etiologic factors in Turkey.

Patients and Methods: A total of 85 portal hypertensive thrombosis cases most of whom were retrospective were included in the study. 41 of the cases were female and 44 were male. The cases that had cirrhosis or malignancy were not included in the study. Through thrombosis, vascular localization was determined. The genetic and acquired factors of thrombosis were studied.

Results: The mean age of the cases was $42,6 \pm 14,4$. 21 of the cases (24,7 %) were determined to be acute thrombosis, and 64 (75,3 %) to be chronic thrombosis. It was determined that the complaints of the whole acute cases at the admission was stomach ache ($P=0,03$). 16 of cases with chronic thrombosis (25 %) was reported to apply with a GI bleeding complaint, but none of the acute thrombosis cases were reported to apply with the same complaint ($P=0,009$). WBC, PNL and PLT levels in acute thrombosis were determined to be higher than those in chronic thrombosis ($P<0,05$). The level of total protein was significantly higher in chronic thrombosis, whereas the level of triglyceride was significantly higher in acute thrombosis ($P=0,041$, $P=0,03$). In upper endoscopic examinations, esophageal varices were detected in 44 chronic cases and 1 acute cases ($P=0,0001$). In the thrombosis etiology, history of OKS was detected in 2 cases, pregnancy in 8, IBD in 1, polycystic liver disease in 1, portal vein exchange transfusion in children in 1, myeloproliferative disease in 17, ET in 13 and PV in 4. FV mutation was observed in 13 cases, prothrombin 20210A gene mutation in 9, MTHFR gene mutation in 37 and MTHFR C677 gene mutation in 35. JAK2 gene mutation was detected in 17 cases, antiphospholipid antibodies in 6, lupus anticoagulant in 11,

kryoglobulinemia in 1 and hyperhomocysteinemia in 23. Protein C deficiency was observed in 47 cases, protein S deficiency in 46, ATIII deficiency in 29, high level factor VIII in 44, abdominal surgical history in 37 and Behcet's syndrome in 7.

Conclusions: It was found out that acute thrombosis cases applied to the clinic with an stomach ache, whereas chronic thrombosis cases applied to the clinic with such different clinical pictures as particularly variceal bleeding. No difference between acute and chronic thrombosis was determined from the point of etiological factors. The most frequent etiological factors were protein C, protein S deficiency and high level factor VIII. These were similar to the other series in the world, and etiological factors in portal hypertensive thrombosis are multiple and Behcet's syndrome was significant in our country.

Keywords: Portal hypertension, thrombosis, Budd-Chiari syndrome.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer kanlanması portal venöz sistem ve hepatic arteriyal sistem tarafından karşılanmaktadır. Portal ven karaciğere gelen kanın %60'ını sağlar. Portal venöz basıncının normal değeri 5-10 mmHg arasındadır. Hepatic venöz basınç gradientinin normal değerleri ise 1-5 mm Hg olarak kabul edilir. Bu değerin 6 mmHg ve üzerine çıkması portal hipertansiyon olarak değerlendirilir. Portal hipertansiyonda patolojik düzeyde artan portal ven basıncı portosistemik kollateral dolaşım sisteminin oluşmasına sebep olur. Bu durum karaciğere gelen kanın büyük kısmının karaciğere uğramaksızın sistemik dolaşıma katılmasıyla sonuçlanır. Portal hipertansiyonun dünya genelindeki en sık nedeni karaciğer sirozu ve şistozomiyazistir. Siroz dışında gelişen portal hipertansiyona nonsirotik portal hipertansiyon adı verilir. Tüm vakaların %10'undan azını oluşturur. Budd-Chiari sendromu (BCS) ve portal ven trombozu (PVT) nonsirotik portal hipertansiyonun önemli nedenleridir. BCS ve PVT'na neden olan birçok etyolojik faktör vardır.

Çalışmamızda nonsirotik nonmalign portal hipertansif trombozların etyolojisini inceledik. Amacımız;

- 1) 2000-2015 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gastroenteroloji Bölümünde tanı alan, tetkik ve tedavileri sürdürülen, büyük kısmı retrospektif olan nonsirotik nonmalign portal hipertansif tromboz gelişen hastalarda etyolojik faktörlerin dağılımını saptamak,

- 2) Hastaları şikayet sürelerine göre akut ve kronik trombozlar olarak ayırarak etyolojik açıdan değerlendirmek ve karşılaştırmak
- 3) Nonsirotik nonmalign portal hipertansif tromboz etyolojik faktörlerinin dağılım sonuçlarından yola çıkarak Türkiye'deki dağılım hakkında fikir sahibi olabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Karaciğerin kanlanması iki farklı damar sistemi tarafından karşılanmaktadır. Bu damarlar portal ven ve hepatik arterdir. Portal ven, pankreas baş kısmı hizasında süperior mezenterik ven ile splenik venin birleşmesiyle oluşur (1).

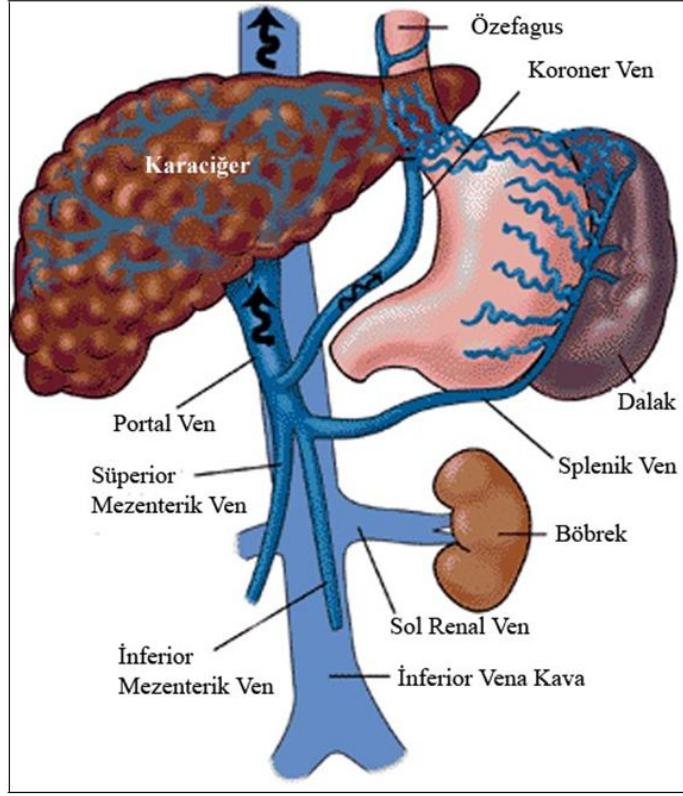
Normal bireylerde karaciğere gelen kanın %60'ı (yaklaşık 1200 ml) portal ven tarafından sağlanırken %40'ı hepatik arter tarafından sağlanmaktadır.

Portal venöz basıncın normal değeri 5-10 mmHg arasında olup 7-17 cmH₂O basıncına tekabül eder. Ortalama basınç genel olarak 7 mmHg olarak kabul edilmektedir (1).

Tıkalı hepatik ven basınç değerinden (portal venöz basıncı yansıtmakta), serbest hepatik ven basıncı (intraabdominal basıncı yansıtmakta) çıkartılarak hepatik venöz basınç gradiyenti (HVBG) hesaplanır. Bu gradiyentin normal değeri 1-5 mmHg arasında bulunmakla beraber 6 mmHg ve üzerine çıkması portal hipertansiyon olarak değerlendirilmektedir (2).

Portal hipertansiyon birçok klinik ve laboratuvar bulgudan oluşan bir sendromdur. Bu durumdaki hastalarda portal ven basıncı patolojik artmış ve porto-sistemik kollateral dolaşım sistemi oluşmuştur. Sonuç olarak karaciğere gelen kanın büyük kısmı karaciğere uğramaksızın sistemik dolaşıma katılmaktadır (1).

Portal hipertansiyon terimini ilk kez 1902 yılında Gilbert ve Carnot adındaki iki araştırmacı kullanmıştır (3).



Şekil 1. Karaciğerin ve mezenterik aksın normal venöz anatomisi

Portal hipertansiyon, portal akıma karşı direnç gelişmesi neticesinde oluşmakla beraber oluşan bu direnç genellikle hepatik seviyededir. Portal hipertansiyon ayrıca prehepatik ve posthepatik nedenlerle de gelişebilmektedir (4).

Portal hipertansiyonun dünya genelindeki en sık nedenleri karaciğer sirozudur (2). Siroz dışında gelişen portal hipertansiyon nonsirotik portal hipertansiyon olarak adlandırılmakla beraber tüm vakaların %10'undan daha azını oluşturmaktadır (5).

Nonsirotik portal hipertansiyon nedenleri prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelenmektedir. İntrahepatik nedenler de kendi içerisinde presinüzoidal, sinüzoidal ve postsinüzoidal nedenler olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır.

Tablo 1. Nonsirotik portal hipertansiyon etyolojisi

1. Prehepatik Portal Hipertansiyon
 - Portal venöz akımının artışı
 - Splenik ven trombozu
 - Portal ven trombozu
2. İntrahepatik Portal Hipertansiyon
 - Presinüzoidal
 - Konjenital hepatik fibroz
 - İdiopatik portal hipertansiyon
 - Metastatik tümörler
 - Granülomatöz karaciğer hastalıkları
 - Biliyer anormallikler (primerskleroza kolanjit, vinil kloride bağlı biliyer hasar vs.)
 - Şistosomiasis
 - Nodüler rejeneratif hiperplazi
 - Sinüzoidal
 - Depo hastalıkları: hepatosteatoz, amiloidoz vs.
 - İnfiltratif hastalıklar: mastositoz, Gaucher hastalığı vs.
 - Sitotoksik ilaçlar
 - Akut karaciğer yetersizliği
 - Postsinüzoidal
 - Budd-Chiari sendromu
 - Venoklüziv hastalık
3. Posthepatik Portal Hipertansiyon
 - Hepatik ven trombozu
 - Vena kava inferior trombozu
 - Vena kava inferiorunda darlık veya bası
 - Restriktif kardiyomiyopati

BCS ve PVT nonsirotik portal hipertansiyonun önemli nedenlerini oluşturmaktadırlar. Son zamanlarda gelişen görüntüleme teknikleri bu hastalıkların daha kolay tanınmasını sağlamıştır (6).

BCS’de hepatik venden sağ atrium vena kava inferior (VCI) birleşim yerine kadar olan venöz sistemin herhangi bir yerinde tıkanıklık vardır (2, 3, 4). Bu tıkanıklık çoğunlukla bir trombozdur. BCS hastalarının %80’lik bir kısmında etyolojik neden belli değildir (7).

PVT ise sağ, sol ya da ana portal venede tromboz oluşması ile karakterizedir. Hastalık eğer endoluminal bir patoloji ile oluşuyorsa primer, dışarıdan bası (tümör, kist vs)

neticesinde oluşuyorsa sekonder olarak adlandırılmaktadır. PVT ve BCS portal hipertansif trombozları oluştururlar. Etyolojileri genellikle multifaktöriyeldir (8, 9).

1.1. PORTAL HİPERTANSİF TROMBOZLAR

Nonsirotik nonmalign portal hipertansif trombozların en önemli nedenleri BCS ve PVT'dir.

1.1.1. BUDD-CHIARI SENDROMU

BCS ilk olarak George Budd(1845) ve Hans Chiari(1899) tarafından tanımlanmıştır. Bu sendromda küçük hepatik venlerden Inferior Vena Cava ve sağ atriuma kadar olan lokalizasyonda, herhangi bir nedenle oluşan tıkanıklığa bağlı karaciğer venöz dönüş bozukluğunu mevcuttur. Bu tanımlamanın yapılması ile venookluzif hastalık ve kardiyak nedenlere bağlı hepatik venöz dönüş bozuklukları BCS'nun dışında kalmaktadır (10, 11).

1.1.1.1. Etyoloji

Hastalığın primer formunun etyolojisinde en sık tespit edilen neden myeloproliferatif hastalıklardır. Diğer nedenler antifosfolipid sendromu (AFS), Behçet hastalığı (BH), paroksizmal noktürmal hemoglobinüri, protein C (PC) eksikliği, protein S (PS) eksikliği, antitrombin III (ATIII) eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu veya bunların dışındaki koagulopatilerdir. Etyolojik faktörler bölüm 2.2.'de anlatılmaktadır.

Bazı hastalarda altta yatan etyolojik neden tespit edilemez. Bu hastalıklar idiyopatik BCS olarak isimlendirilir. Hastalığın etiyojisi ülkelere göre değişmektedir. Japonya'da yapılan 157 olguluk bir çalışmada 141 olgunun (%89,8) idiyopatik BCS olduğu tespit edilirken Hindistan'da yapılan 71 olguluk başka bir çalışmada vena cava inferiorda web %25,4, gebelik %5.6, hiperkoagulabilite %4.2, tümörler %5.6, idiyopatik olgular %59,2 oranında bulunmuştur (12, 13).

30 olguluk bir seri ile Bayraktar ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 10 olguda (%33) BH tespit edilmiştir. Vakaların %50 sinde ise herhangi bir neden tespit edilemeyip idiyopatik olarak kabul edilmiştir (14).

Karaciğerin venöz sisteminin detaylı olarak incelenmesini sağlayan radyolojik tetkiklerin gelişmesi ile tanı konulan hasta sayısı artmıştır. Bunun sonucu olarak etyolojik faktör dağılımı da değişmiştir. Batı ülkelerinde yapılan klinik çalışmalarda hiperkoagulabilite hastalığının birinci sıra nedeni olarak tespit edilmiştir. Özellikle myeloproliferatif hastalıklar içerisinde yer alan polisitemia vera'nın %40'a varan oranda bu hastalığın nedeni olabildiği tespit edilmiştir (15).

BCS'nin diğer nedenleri arasında Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu %31, PC eksikliği %19, AFS %14 olarak tespit edilmiştir. Oral kontraseptif (OKS) kullanımında en sık rastlanılan nedenlerden biridir ve BCS riskinin rölatif olarak %2,6 arttırdığı tespit edilmiştir. Bazı vakalarda birden fazla etiyolojik faktör tespit edilmiştir. Bu tip vakaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (16).

1.1.1.2. Klinik

Hastalık gelişme süresine göre akut (<2 ay), subakut (2-6 ay) veya kronik (>6 ay) olarak üç gruba ayrılarak sınıflandırılır (17).

Akut hastaların bir kısmında hastalık belirtilerinin başlamasından sonra (<2 hafta) kısa bir süre içerisinde fulminant BCS oluşabilir. Bu hastalarda hepatik ensefalopati gelişebilmektedir.

Bütün klinik formlarda temel klinik bulgular karın ağrısı, hepatomegali ve asittir. Akut formda tedaviye dirençli asit ve hepatosellüler nekroz görülebilir. Bununla birlikte akut formda bulantı, kusma ve sarılığa rastlanabilir. Subakut tip ise hastalığın en sık rastlanılan formudur. Bu formda asit daha geri formdadır. Bunun nedeni zaman içerisinde gelişen kollaterallerin sinüzoid içi basıncı düşürmesidir. Kronik formda ise splenomegali (SM) ve özofagogastrik varisler dikkati çeker. Periferik ödem ve karın yan duvarında oluşan kollateraller VCI seviyesinde oluşan tıkanıkları düşündürmelidir(15).

1.1.1.3. Laboratuvar Bulguları

BCS'nun akut ve fulminant formlarında AST ve ALT düzeyleri normalin 5-10 katına kadar yükselebilir. Serum alkalin fosfataz ve bilirubin seviyelerinde artış, serum albümin düzeyinde azalma ve protombin zamanında uzama bu hastalarda tespit

edilebilen laboratuvar bulgularıdır. Asit sıvısının analizinde serum asit albümin gradienti yüksek ($\geq 1,1$) olarak tespit edilir. Oluşan asit sıvısının protein miktarı genelde kalp yetmezliğinde oluşan asite benzer şekilde 2,5 g/dl den büyüktür.

1.1.1.4. Radyolojik Bulgular

Hastalığın tanısında radyolojik tetkiklerin yeri önemlidir. Tanı şüphe üzerine yapılan radyolojik incelemeler ile konulur. Tespit edilen radyolojik bulgular tutulan vasküler yapıların özelliğine ve hastalığın evresine göre farklılıklar göstermektedir. Ultrasonografi(US) ve doppler US ile BCS'de VCI'da bulunan bir web formasyonu veya venöz sistemdeki bir trombüs gösterilebilmektedir. Tanıdaki duyarlılığı %87,5 dir (18).

US ile tespit edilen geniş bir hepatik ven, akım yönünün aşağısındaki bir tıkanıklığa veya karaciğer içerisinde hepatik venler içerisinde gelişen kollaterallere bağlı olarak meydana gelmiş olabilir. Daha sık karşılaşılan bulgu ise genellikle ilerlemiş olgularda tespit edilen hepatik ven çaplarında azalma ve hatta tümüyle hepatik venlerin kollabe olmasıdır. Bu hastalarda tanı koyabilmek için anatomik varyasyonların iyi bilinmesi gerekmektedir. İnsanların sadece %20'sinden azında bulunan inferior sağ hepatik ven bu hastalıkta genişleyerek sağ lobun ana drenaj yolu haline gelmiş olabilir (19). Ayrıca caudat lobun drenajını sağlayan caudat venin 3mm'den daha geniş tespit edilmesi, hastalığa ait klinik ve laboratuvar verilerin varlığı sonucunda BCS tanısı konulmasına yardımcı olabilir. US, BCS hastalarında karaciğer üzerindeki venöz yapıların arasındaki kollateralleri de gösterebilir. Portal vende hepatofugal akım tespit edilmesi klinik tanıya yardımcı olabilir.

Hepotofugal akım 3 hepatik veninde tıkalı olması durumunda karaciğerin venöz drenajının vena porta ve kollateraller üzerinden retrograd akımla sağlandığını göstermektedir.

1.1.1.5. Bilgisayar Tomografi

Bu hastalıktaki tanısal doğruluğu %50 civarındadır. Karaciğer parankim yapısının değerlendirilmesine ve perfüzyon düzensizliklerinin gösterilmesinde tanıya önemli ölçüde yardımcı olan bir tetkiktir (20).

1.1.1.6. Magnetik Rezonans (MR)

Hem karaciğer parankimini hemde vasküler yapıları değerlendiren önemli bir inceleme türüdür. Bu yönüyle BCS düşünülen bir hastalarda US / Doppler US sonrasında ikinci sırada seçilmesi gereken inceleme türüdür (21).

Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişebilecek malign nodüller ile BCS'de oluşan selim nodüllerin ayırımında da MR'dan yararlanılabilir. BCS'de gelişen nodüller multiple (>10) olup hipervasküler özellikler gösterir (19). Benign nodüllerin MR'da görünümü T1-hiperintens, T2 izo/hipointenstir (22).

1.1.1.7. Hepatik Venografi:

Konvensiyonel venografi hastalığın tanısında nadiren kullanılırken olguların çoğunda MR venografi tanı için yeterli görülmektedir. Girişimsel tedavilere ihtiyaç duyan hastalarda (stent, dilatasyon) işlemin bir parçası olarak yapılabilmektedir.

1.1.1.8. Tanı

Karın ağrısı, asit ve hepatomegali varlığında, karaciğer fonksiyon bozukluğunun hafif olmasına rağmen asitin tedaviye dirençli olduğu olgularda, protrombotik hastalığı olduğu bilinenlerde görülen karaciğer hastalıklarında, büyük bir karaciğer ve asitin mevcut olduğu fulminant karaciğer yetersizliğinde, bilinen diğer nedenlerin bulunmadığı kronik karaciğer hastalıklarında BCS ayırıcı tanıda düşünülmelidir (10).

Klinik olarak BCS'den şüphe edilen durumlarda US/ MR / anjiyografi sıralaması göz önünde bulundurularak radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Yapılan bu tetkiklerle hepatik venöz dönüş bozukluğunun gösterilmesi neticesinde hastalık tanısı kesinleşir.

1.1.1.9. Tedavi

BCS'de tedavi karaciğer hastalığının ağırlığı, altta yatan neden, venöz dönüş bozukluğunun lokalizasyonu ve anatomik özellikleri ve hastalığın evresi gibi faktörler göz önünde bulundurularak karar verilir. Tedavideki amaç karaciğerin venöz dönüş sisteminin devamlılığını sağlamak ve henüz hasara uğramamış hepatositleri korumaktır.

BCS tanısı alan her hasta trombofilisi açısından araştırılmalı ve antikoagulan tedavi başlanılmalıdır. Tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile başlanır. 2 hafta içerisinde coumadine geçilerek INR 2-3 arasında tutulmaya çalışılır (23).

Lokal ve sistemik trombolitik tedaviler BCS’de denenmiş diğer tedavi yöntemleridir. Bu tedavi tipinin başarısı trombusun yeni olması, trombolitik tedavinin gecikmeden uygulanması ve tıkalı damar içerisinde akımın az da olsa devam ediyor olması durumunda daha yüksektir. Genellikle trombolitik ajan olarak streptokinaz veya doku plazminojen aktivatörü kullanılmaktadır (24).

Suprahepatik vena kava düzeyinde bulunan lokalize darlıklarda girişimsel uygulamalar (dilatasyon) tercih edilebilir. Vena cava düzeyindeki uzun segmentli oklüzyonlarda mezocavatrial shunt, hepatik venlerin oklüzyonunda ise porto-sistemik shunt tercih edilecek yaklaşım şeklidir (25, 26).

Medikal tedavi veya girişimsel yöntemlere yanıt alınamayan olgularda ve fulminant BCS’de karaciğer nakli düşünülebilir.

BCS’de hastalığın kendisine yönelik tedavinin yanı sıra portal hipertansiyondan doğan sorunlarla da mücadele etmek gerekir. Burada karşılaşılan asit, varisler ve varis kanamalarına yaklaşım diğer portal hipertansiyon nedenlerinden farklılık göstermez.

1.1.2. PORTAL VEN TROMBOZU

PVT, prehepatik portal hipertansiyon sebepleri arasındadır (27). Genel popülasyonda yaşam boyu PVT gelişme riski %1 olarak bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada ekstrahepatik PVT portal hipertansiyon tanısı olan kişilerin %8’inde tespit edilmiştir (28). Diğer bir çalışmada rutin US taraması yapılan siroz hastalarının %11’inde PVT saptanmıştır (29). Bu hastaların %43’ü semptomsuz iken %57’si portal hipertansif kanama ve karın ağrısı gibi semptomlara sahiptir.

1.1.2.1. Patofizyoloji

Portal ven hepatik kan akımının üçte ikisini sağlar. Buna rağmen, portal ven oklüzyonu az miktarda klinik ve laboratuvar bulgusuna neden olur (30, 31). Bunun nedeni iki

mekanizmayla açıklanmaktadır. Bunlarda birincisi, hepatik arterde azalmış portal ven akımına cevaben oluşan vazodilatasyondur (30). Bu sayede hastalığın akut döneminde karaciğer fonksiyonları bozulmaz (32). İkinci mekanizma ise tromboze olan portal ven kısmını bypass eden kollaterallerin oluşmasıdır (kavernöz transformasyon) (33). Bu mekanizmaların gelişmesi 5 hafta ila 12 ay gibi bir süre içerisinde olmaktadır.

1.1.2.2. Etiyoloji

PVT'nin farklı yaşlarda farklı sebepleri vardır (32). Çocuklarda en sık sebep omfalittir (9). Erişkin PVT vakalarının yaklaşık %25'inde altta yatan neden sirozdur. Sirozlu hastaların yıllık PVT insidansı %1'den azdır. Erişkinlerde PVT'nin en sık ikinci sebebi neoplastik hastalıklardır. Pankreatik kanserler ve hepatosellüler kanserler en sık neoplastik nedenlerdir (34). Etiyolojik faktörler bölüm 2.2.'de anlatılmaktadır.

Nonsirotik nonmalign trombozların sayısı çok daha azdır. PVT hastaların üçte birinden fazlasında neden olan belirgin bir sebep yoktur. Bu hastaların çoğunda muhtemelen altta yatan koagülasyon bozukluğu vardır.

1.1.2.3. Klinik

Hastalık gelişme süresine göre akut (<2 ay), subakut (2-6 ay) veya kronik (>6 ay) olarak üç gruba ayrılarak sınıflandırılır (35).

Akut PVT ani başlayan karın ağrısı, asit ve ateşle başvurabilir. Bu hastalarda henüz portal vende kavernöz transformasyon ve porto-sistemik kollateraller oluşmamıştır. Hastalar genellikle ilk iki hafta içerisinde bu semptomlarla başvururlar. 24 saati geçen akut başlangıçlı karın ağrısında ayırıcı tanıda muhakkak PVT düşünülmelidir (35). Trombozun parsiyel veya komplet olması ve süperior mezenterik ven trombozunun eşlik etmesi klinik tabloyu değiştirebilir. Portal ven ve süperior mezenterik ven tutulumunun olduğu akut tromboz vakalarında karın ağrısıyla beraber ishal, kanlı ishal ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu görülebilir. Refleks arteriyel kasılma oluşumu ile intestinal iskemi/infarkt tablosu oluşabilmektedir. Bu hastalarda 5-7 günü bulan persistan şiddetli karın ağrısı, kanlı ishal, asit, multiorgan yetersizliği ve asidoz tespit edilebilir (36).

Kronik PVT ise trombozun spontan rezolüsyonunun gerçekleşmediği hastalarda tespit edilir. Semptomlar portal hipertansiyona bağlıdır. Hipersplenizm, SM, varis, portal biliopati, subklinik ensefalopati ve hepatopulmoner sendrom (%10) kronik hastalarda görülen klinik tablolardır (36).

Bu hastalarda varis kanaması morbidite ve hastaneye yatışın en önemli sebebidir (32). PVT hastalarının %90'ında özofageal varis ve %30-40'ında eş zamanlı gastrik varisler tespit edilmektedir (37, 38). Hastalarda yapılan karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir ve hepatik sentez fonksiyonları korunmuştur. Karaciğer parankimi histolojisi çoğunlukla normaldir (39). Nonsirotik PVT hastalarının 1 yıllık sürvi oranı %70, 5 yıllık sürvi oranı %63 olarak bildirilmiştir. Bu oran çocuklarda daha yüksektir.

1.1.2.4. Tanı

Tanıda en önemli nokta klinik olarak PVT'den şüphe etmektir. Doppler US, bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT anjiyografi) ve magnetik rezonans anjiyografi (MRA) gibi pek çok noninvaziv teknikten faydaniılmaktadır (40, 41).

İlk tercih edilecek yöntem US'dir. US'de portal lümeninde ekojenik trombüsün tespit edilmesi tanı koydurucudur. PVT tanısında US'nin duyarlılığı %70-90, özgüllüğü %99'dur. Duyarlılığı azaltan faktörler obezite, yağlı karaciğer ve barsak gazıdır. Ayrıca US'nin operatöre bağımlı bir yöntem olmasından dolayı PVT tanısı atlanabilmektedir (42).

BT anjiyografi tanıyı doğrulamak ve takip için kullanılan bir tetkiktir. Ayrıca bu tetkikte portal venin kavernoöz transformasyonu olarak adlandırılan periportal kollaterallerin varlığı da tespit edilebilmektedir. BT'nin duyarlılığı %65-85 arasındadır (40).

MR anjiyografi, spinecho MR ve gradient echo MR PVT tanısında kullanılmaya başlanmıştır. MR'ın duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %90-95'dir.

1.1.2.5. Tedavi

PVT şüphesi olan hastalara radyolojik görüntülemeler yapılarak pıhtı yaygınlığı tespit edilmelidir. Üst GİS endoskopi tetkikleri yapılarak varis açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda hiperkoagülasyona yol açan faktörler detaylı incelenmelidir (43).

Portal basıncı azaltan shunt uygulaması bu hastalarda kullanılan ideal bir yöntemdir. Shunt riskleri tromboz veya stenozdur. Altta yatan trombofili, portal hipertansiyon için geçirilmiş cerrahi ve splenektomi ise presipitan faktörlerdir. Transhepatik intraperitoneal şant (TIPS) tedaviye dirençli kanaması olan hastalarda ve nonkavernöz PVT olanlarda nakile geçiş süresinde kullanılabilir (27). Fakat portal, mezenterik ve splenik venlerinde trombozu olan hastalarda shunt uygun değildir. Bu hastalara Sugiura işlemi yapılabilir. Splenektomi kontrendikedir.

Akut tromboz antikoagülasyon veya trombolitikler ile tedavi edilmelidir. Kronik portal ven trombozunun tedavisi hastalığın evresine ve hastanın komorbiditesine bağlıdır (27). Akut varis kanaması siroz hastalarındaki varis kanaması ile aynı şekilde tedavi edilmelidir. Kronik PVT olan hastalarda antikoagülasyonun yeri net değildir. Bu hastalar tromboz riskinin yanısıra varis kanaması riskine de sahiptirler. Bu nedenle kronik PVT’de antikoagülan tedavi kararı kanama ve tromboz riskleri göze alınarak vaka bazında alınmalıdır.

1.1.2.6. Özofagus Varisleri ve Varis Kanamaları:

Varisler, hipertansif portal veni dekomprese etmek ve kanı sistemik dolaşıma yönlendirmek için gelişir ve portal ven ile hepatik venler arasındaki basınç farkı 12 mmHg’yi geçerse ortaya çıkarlar (44). Belirli anatomik bölgelerde önceden mevcut vasküler yapıların genişlemesi veya yeni damar oluşumu şeklinde gelişen kollaterallerden oluşurlar.

Özofagus varisleri özofagus distalinde gelişirler. Bazı hastalarda mide fundusunda da varisler (gastrik varisler) bulunur. Portal hipertansiyonlu hastalarda daha nadir olarak rektum, kolon, duodenum, jejunum ve ileum gibi bölgelerde de varislere rastlanılabilir (45). Portal hipertansiyonun önemli komplikasyonlarından biri de özofagogastrik varis kanamalarıdır. Üst GİS kanamalarının %10-30’unu oluşturur.

2.2. PORTAL HİPERTANSİF TROMBOZLARDA ETYOLOJİ

Portal hipertansif tromboz etyolojisi multifaktöriyeldir. Etiyolojide birçok lokal ve sistemik faktör mevcuttur.

Tablo 2. 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, Ülseratif kolit
- Sitomegalovirüs hepatiti

Portal venöz sistemde zedelenme

- Splenektomi
- Kolektomi, gastrektomi, kolesistektomi
- Karaciğer transplantasyonu
- Abdominal travma
- Cerrahi portosistemik şantlar, TIPS
- İatrojenik (karın içi kitleden ince iğne aspirasyonu)

Tablo 3. Sistemik risk faktörleri

Kalıtımsal

- Faktör V Leiden mutasyonu
- Faktör II (Protrombin) mutasyonu
- MTHFR gen mutasyonu
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Antitrombin III eksikliği
- Faktör VIII yüksekliği
- Faktör IX yüksekliği

Kazanılmış

- Myeloproliferatif hastalıklar
- AFS
- Paroksimal nokturnal hemoglobinüri
- Behçet hastalığı
- Oral kontraseptifler
- Gebelik ve lohusalık
- Hiperhomositeinemi
- Malignite

2.2.1. FV Leiden Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı:

Plazmada inaktif formda bulunan FV, trombin tarafından aktive edilerek FVa'ya çevrilir. FVa ise protrombinin trombine dönüştürüldüğü reaksiyonda ko-faktör olarak görev yapar. FVa aktive protein C (APC) molekülü tarafından 3 değişik yerden (Arg 506, Arg 306, Arg 679) uygulanan proteolitik ayrılma işlemi ile etkisiz hale getirilir (46).

PC ise trombin trombomodüline bağlandığı zaman aktive olur. Trombomodülin endotelde bulunan bir hücre yüzey faktörüdür. Aktive olan PC, FVa ve FVIIa'yı inaktive eder. Böylelikle trombin oluşumunu azaltıp fibrinolitik sistemi aktive eder (47).

1994 yılında Bertina ve arkadaşları tarafından FV molekülünü kodlayan gende bir nokta mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyonda ilgili genin 1691. nükleotidinde yer alan Guanin bazının Adenin bazı ile yer değiştirdiği saptandı. Bu değişikliğin sonucu olarak FV molekülünün 506. pozisyonunda yer alan arjinin (Arg-R) aminoasidi yerine glutamin (Gln-Q) aminoasidinin geldiği tespit edildi. Oluşan bu yeni mutant FV, FV Leiden (FV Q506) olarak adlandırıldı (48).

APC, bu yeni moleküldeki 506. aminoasit değişikliği nedeniyle bu bölgeden yaptığı proteolitik ayırma işlemini gerçekleştiremez. FV Leiden mutasyonunun oluşturduğu bu tabloya aktive protein C rezistansı (APCR) denilmektedir (49).

APCR'nda aktive protein C molekülü FV'e bağlanamaz ve fibrinolitik sistemin aktivasyonu engellenir (47).

FV Leiden mutasyonu bilinen trombofilik durumlar arasında en sık görülenidir. Otozomal dominant kalıtım paternine sahip olan bu mutasyonun taşıyıcılığı toplumda %2-4 oranında görülmektedir. Tromboz öyküsü olanlarda bu oranın %20-60 arasında olduğu düşünülmektedir(50).

FV Leiden mutasyonunun ülkemizdeki prevalansı %7,1 iken bu oran Avrupa ve Amerika'da %2-8 arasında değişmektedir (51).

Heterozigot FV Leiden mutasyonu olan bireylerde venöz tromboemboli riski 3-8 kat artarken homozigot bireylerde bu risk 50-100 kat artmaktadır (52).

Bununla beraber eğer bireylerde bu mutasyona ek olarak protein C veya S gibi diğer trombofilik unsurlar ya da OKS kullanım öyküsü varsa tromboz riski daha da artmaktadır (51).

Bu mutasyondan etkilenen bireylerde tromboz riski yaş ilerledikçe artmaktadır. Bu durumun aksine PC, PS ve ATIII eksikliği olanlarda tromboembolik olaylar genellikle hayatın erken dönemlerinde görülür (51).

APCR vakalarının %90-95 ini FV Leiden mutasyonu oluştururken geri kalan kısmına edinsel nedenlerin sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenler arasında gebelik, OKS kullanımı, FVIII seviyesindeki artış ve antifosfolipid sendrom sayılabilir(49).

APC direnç testi tarama yapmak için kullanılacak pratik ve aynı zamanda ekonomik bir testtir. Testte aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçümünden yararlanır. Mutasyonun olmadığı bireylerde yapılan aPTT testine dışarıdan APC eklendiğinde direnç olmayacağından dolayı FVa ve FVIIIa inaktive forma çevrilir. Bu durumda protrombin trombine dönüştürülemez ve aPTT testi uzar. Mutant genin olduğu kişilerde ise APC'ye karşı direnç vardır. FVa ve FVIIIa parçalanamaz ve buna bağlı olarak aPTT'de beklenen uzama gerçekleşmez. Teste APC katılarak ve katılmayarak yapılan ölçümlerdeki değerler birbirine oranlandığında APC oranı ortaya çıkar ki bu oranı belli bir değerin altında saptanan hastalarda APC direncinin olduğu söylenir (53).

Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmasına rağmen bazı durumlarda doğru sonuçlar elde edilemeyebilir. Bu durumlar arasında lupus antikoagülan bulunması, FVIII seviyesinin yüksek olması, oral antikoagülan ya da heparin kullanımı, PS eksikliği, gebelik ve pıhtılaşma faktörlerinin eksik olması yer almaktadır. Dolayısıyla yeni bir teste gerek duyulmuş ve modifiye APC testi oluşturulmuştur. Bu testte hasta plazmasına 1/5 oranında FV'in olmadığı bir plazma eklenir. Böylelikle pıhtılaşma faktör düzeyi normale çevrilir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir. Tarama testi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (54).

FV Leiden mutasyonunu tespit etmek için kullanılacak bir diğer yöntem ise genetik bir analiz olan polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) testidir. Bu testte mutasyon genetik olarak gösterilebilmekte homozigot ve heterozigot teşhisi konabilmektedir (55). Moleküler genetik araştırmaların tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (53).

2.2.2. Protrombin 20210A Gen Mutasyonu (Faktör II):

Protrombin (faktör II) trombinin prekürsörü olup koagülasyon kaskadın son ürünüdür. Protrombin sentezi karaciğerde gerçekleşmekle birlikte bu sentez vitamin K bağımlıdır. Protein yapısında olan protrombinin yarı ömrü yaklaşık olarak 3-5 gündür (56).

1996 yılında Poort ve arkadaşları tarafından yapılan moleküler çalışmalarda 11. Kromozomun p11-p12 bölgesinde bulunan protrombin geninin translyasyona uğramayan 3'ucunda (3'UTR) 20210. nükleotitte guanin yerine adenin bazının geldiği böylece nokta mutasyonu olduğu gösterilmiştir(57).

Bu mutasyon protrombin tranlasyonunu arttırmak suretiyle karaciğerde protrombinin sentezini artırır. Sonuç olarak plazmadaki trombin miktarında artar ki bu da tromboembolik olay riskinde artışa neden olur (57).

Protrombin 20210A gen mutasyonu otozomal dominant bir kalıtım paternine sahiptir. Toplumda %1-3 oranında tespit edilen bu gen mutasyonu tromboemboli öyküsü olan hastalarda %6-18 oranında bulunmaktadır (57).

Bu gen mutasyonunun görüldüğü kişilerde hem venöz hem de arteriyel tromboz sıklığı artmaktadır. En sık derin ven trombozu (DVT) görülür. Özellikle kadınlarda OKS kullanımıyla birlikte serebral venlerde de tromboz görülebilmektedir (56).

Hepatik ven, mezenterik ven ve portal ven gibi alışılmadık bölgelerde de tromboz görülme olasılığının yüksek olduğunu ortaya koyan birçok yayın mevcuttur (58).

Tromboz riski heterozigot olan bireylerde 3 kat, homozigot olanlarda ise 30 kat artmaktadır (59).

Bu mutasyonun olduğu hastalarda rekürren venöz tromboemboli (VTE) sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (60).

2.2.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Mutasyonları:

Folat metabolizmasında rol alan önemli bir enzim olan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi 656 aminoasitten oluşmaktadır. 1.kromozomun kısa kolunda 1p36.3

bölgesinde yer alan MTHFR geni tarafından kodlanan bu enzimin birçok farklı mutasyonu görülmektedir (61, 62).

En yaygın görülen mutasyon C677T iken bir diğer sık rastlanılan mutasyon ise A1298C'dir. Sağlıklı insanlarda da bu genin mutasyonları görülebilmektedir (63).

MTHFR 5,10 metilentetrahidrofolatın (5,10-metil THF) irreversible olarak 5 metiltetrahidrofolata (5- metil THF) çevrilmesinde rol alan bir enzimdir (64).

Enzimi kodlayan gende oluşan mutasyonla enzim yapısı değişir ve aktivitesi azalır (65).

Bununla beraber 5,10-metilen THF seviyesi ve plazma homosistein miktarı da artar (61).

Oluşan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için ciddi anlamda bir risk faktörü teşkil etmektedir (66).

Toplumda sağlıklı insanlarda homozigot mutasyon görülme oran %9-17 iken heterozigot mutasyon oranı %30-41'dir (67).

Bu mutasyonun homozigot olarak görüldüğü insanlarda enzim aktivitesi normalin %35'ine gerilemektedir (68).

MTHFR aktivitesinin azalması ile oluşan hiperhomosisteinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir. Ayrıca B6 ve B12 vitaminlerinin eksikliğinde de alevlenebilir.

Yeterli folik asit desteği yapıldığında mutasyonun fenotipik olarak tanımlanmasının önüne geçilebilir (69).

2.2.4. Hiperhomosisteinemi

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Plazma homosistein düzeyi, popülasyonlar arasında farklılık göstermesine rağmen, 5-15 mmol/L aralığı normal olarak kabul edilmektedir. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar, kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir. Plazmada total

homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak ve %5'i de homosistein tiolaktan halinde bulunur.

Yaşa bağı olarak homosistein plazma seviyesinde hafif artış görülebilir. Östrojen, total homosistein seviyesini beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 mmol/L daha yüksek olabilir (70).

Hiperhomosteine mi nedenleri:

1) Kalıtsal nedenler: Prematüre vasküler hastalığa sahip olan kişilerde heterozigot sistatyonin B-sentaz eksikliğinin hiperhomosteine miye neden olduğu gösterilmiştir. En sık neden ise MTHFR genindeki bir nokta mutasyonudur (71).

Hiperhomosteine miye neden olan bir diğ er bozukluk ise metionin sentaz eksikliğidir.

2) Kazanılmış nedenler: Folik asit, pridoksin(B6) ve Metilkobalamin(B12) homosistein metabolizmasında rol alan kofaktörlerdir. Bu vitaminlerin eksikliğinde homosistein seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (72).

Sigara ve kahve alışkanlığı ile homosistein seviyelerinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar günde 20 adetten fazla sigara içiminin ya da günde 9 fincandan fazla kahve tüketiminin 2 mikromol/l homosistein seviyesinin arttığını göstermektedir. Ayrıca yaş artışında homosistein seviyesini ortalama 10 yılda 1 mikromol/l olacak şekilde arttırdığı saptanmıştır (73).

Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber hiperhomosteine minin aterogenezi ve trombozisi arttırdığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Hiperhomosteine minin endotel disfonksiyonu yaparak erken ateroskleroza yol açan süreci hızlandırdığı gösterilmiştir (74).

Venöz tromboz gelişimi ile hiperhomosteine mi arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bienvenu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 yaş altında venöz tromboz gelişen her dört hastadan birinde hiperhomosteine mi saptanmıştır (75).

70 yaş altı ilk kez DVT geçiren 269 hastalık Leiden Trombofili Çalışması'nda plazma homosistein seviyesi ile tromboz riski arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Ayrıca bu çalışmada hiperhomosisteineminin tromboz açısından iyi bilinen risk faktörlerinden (PC, PS, ATIII eksikliği ve APCR) bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (76).

Plazma homosistein seviyesi 12 saatlik açlık sonrası ölçülmelidir. Bunun nedeni postprandiyal dönemde kısmi yükselmelerin görülebmesidir. Alınan kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edilmelidir (77).

Açlık homosisteini normal olarak ölçülen vakalarda eğer hiperhomosisteinemiden şüphe ediliyorsa metiyonin yükleme testi uygulanır. Bu test metabolik yolları değerlendiren bir testtir (77).

2.2.5. Protein C Eksikliği:

Protein C karaciğerde sentezlenen protein yapısında doğal bir antikoagülandır. Sentezi vitamin K bağımlı olan PC, trombin ve trombomodülin tarafından aktive formuna dönüştürülür. APC FVa ve FVIIIa'yı inhibe etmek suretiyle antikoagülan etki oluşturur. Bu inhibitör etki PS tarafından artırılır ki bu protein de vitamin K bağımlı bir diğer antikoagülandır (78).

Protein C geni kromozom 2q13-14 üzerinde yer alır. Bu gendeki mutasyon fonksiyon kaybına ve PC eksikliğine neden olmaktadır. PC eksikliği Tip I (fonksiyon ve immunolojik olarak düşük plazma konsantrasyonu) ve Tip II (antijen seviyeleri normal fakat fonksiyonel olarak bozuk) olmak üzere ikiye ayrılarak sınıflandırılır. PC geninde 161 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonların çoğunluğunu missense tip mutasyonlar oluşturmaktadır. PC eksikliği otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir(79).

Toplumda PC eksikliği % 0,15–0,8 oranında görülür. VTE geçirmiş olan hastalarda ise bu oran % 2,7–4,6 civarındadır. PC eksikliğininin tespitinde fonksiyonel ölçüm testlerinin kullanılması önerilmektedir (79).

Yaş ve cinsiyet faktörlerinin PC seviyesi üzerinde etkisi olduğu tespit edilmekle beraber bu etkinin serum lipid profili ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. PC aktivitesinin normal aralığı yapılan fonksiyonel testlerde %70-140 olarak kabul edilmektedir. Bu değer

homozigot PC eksikliği tespit edilen hastalarda %5'in altındayken heterozigot bireylerde %50'nin altındadır.

PC eksikliğinin heterozigot tipinde ise üçte bir vakada VTE geliştiği ve bu oranın diğer kalıtsal ve edinsel trombofili faktörlerinin de eklenmesiyle arttığı bildirilmiştir(80).

PC seviyesinin edinsel olarak düşük tespit edildiği birçok durum vardır. Başlıca karaciğer hastalıkları olmak üzere akut respiratuvar distress sendromunda, dissemine introvasküler koagülasyonda (DİC), siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil kemoterapisi uygulanan meme kanseri hastalarında, postoperatif dönemde, ciddi enfeksiyon durumlarında ve L-asparajinaz tedavisi uygulanan hastalarda bu duruma rastlanılabilir (78).

Ayrıca tromboz sonrası akut dönemde, oral antikoagülan kullanan hastalarda, antifosfolipid sendromunda, plazmaferez uygulanan hastalarda ve uzun süre hospitalizasyon durumlarında da edinsel PC eksikliği görülebilmektedir (81).

Üremik hastalarda PC düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen antikoagülan aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda ise PC düzeyi normal aralıkta ya da artmış olarak tespit edilebilmektedir (82).

2.2.6. Protein S Eksikliği:

Protein S karaciğer, testis, endotel hücreleri ve megakaryositlerde vitamin K'ya bağımlı olarak sentezlenen bir proteindir. Plazmada bulunan PS moleküllerinin %60'ı C4b-bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunurken %40'ı serbest halde bulunmaktadır. APC'ye kofaktörlük yapan form PS'nin serbest formudur. PS eksikliğinin ailesel formlarının otozomal dominant kalıtım paternine sahip olduğu tespit edilmiştir (79).

PS geni 3. kromozomda 3p11.1-3p11.2 lokalizasyonunda yer almaktadır. PS eksikliği 3 gruba ayrılarak tanımlama yapılmıştır. Bunun nedeni PS'nin serbest ve proteine bağlı formu arasında olan aktivite farkıdır. Böyle bir duruma ATIII ve PC eksikliğinde rastlanmaz. Tip 1 PS eksikliğinde total ve serbest PS formlarını her ikisinin de azalmış olduğu tespit edilir. Bu nedenle fonksiyon kaybı oluşur. Tip 2 PS eksikliğinde ise molekülün hem total hem de serbest formunun seviyeleri normaldir. Buna rağmen PS eksiklik tablosu görülür ki neden olarak molekülde oluşan fonksiyon bozukluğu

gösterilmektedir. Tip 3 PS eksikliğinde ise total PS normal seviyede fakat serbest formun seviyesinde azalma vardır. Asıl fonksiyonları yerine getiren serbest form olduğu için bu formun eksikliği nedeniyle PS eksiklik tablosu ortaya çıkmaktadır (81).

Bu eksikliğin tayininde kullanılan testlerde belli bir standardizasyon yoktur. Buna bağlı olarak elde edilen neticelerin yorumlanmasında farklılıklar olabilmektedir. Yapılan fonksiyonel testlerde PS aktivitesi çoğunlukla %70-140 aralığında bulunmaktadır. %30'un altında saptanan PS seviyelerinin konjenital eksiklik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PS eksikliğin homozigot formunun çok nadir olduğu ve bu formun da tıpkı PC eksikliğinde olduğu gibi erken çocukluk döneminde purpura fulminans tablosu ile ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. PS eksikliğin heterozigot formunun ise 500 doğumda bir olduğu gösterilmiştir. Bu eksiklikle beraber trombofilinin diğer kalıtsal faktörlerinin de bulunması tromboembolik hadise riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (83).

Gebelik, OKS kullanımı, HIV enfeksiyonu, DIC, akut trombüs oluşumu, nefrotik sendrom, L-asparajinaz tedavisi uygulanması ve karaciğer hastalıkları PS'nin edinsel eksikliğine neden olabilmektedir (78).

2.2.7. Antitrombin III Eksikliği:

ATIII için heparin kofaktör I ya da antitrombin gibi yeni isimler kullanılabilmektedir. Sentezi vitamin K bağımlı olmadan karaciğerde gerçekleşir. Tek zincirli glikopeptit yapıda olan bu molekül trombin ve diğer koagülasyon faktörlerinin major inhibitörü olarak bilinmektedir (84).

ATIII'ün inhibe ettiği diğer koagülasyon faktörlerinin arasında aktif serin proteazları (IXa, Xa, XIa ve kallikrein) da sayılabilir. Bunlara ilaveten ATIII FVIIa-doku faktörü kompleksinin ayrılması katalize etmekte ve yeniden oluşumunu engellemektedir. ATIII serpin(serin proteaz inhibitörü) süper ailesinin bir üyesidir. Kalıtsal trombofili nedenleri arasında ortaya konulan ilk faktör olan ATIII eksikliği büyük oranda otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir. ATIII'de 127 değişik mutasyon tanımlanmıştır. Bu nedenle klinik penetrans farklılıklar gösterebilmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülmektedir. Homozigot ATIII eksikliği ise hayatla bağdaşmamaktadır (85).

1.kromozom üzerinde bulunan ATIII geni, bu kromozomun 1q23-1q25 lokasyonunda yer almaktadır.

ATIII eksikliğinin genel popülasyonda görölme sıklığı %0,2-%0,4 arasındadır. Bu eksikliğin tespit edildiği bireylerde tromboemboli görölme olasılığı normal bireylere göre 5-100 kat artmaktadır (86).

Kalıtsal trombofilik faktörler arasında trombojenik etkisi en fazla olan ATIII'dür (9).

ATIII eksikliği olan bireylerde yaşam boyu VTE görölme oranı %55'tir. Heterozigot bireylerde bu oran %6 dır. Hastaların %42'sinde tromboz spontan olarak gelişirken geri kalan hastalarda cerrahi girişim, travma, gebelik ya da OKS kullanımı gibi predispozan bir faktörün olduğu tespit edilmiştir (87).

Trombüslere sıklıkla alt ekstremitte derin venlerinde, iliyofemoral venlerde ve mezenterik venlerde rastlanmaktadır. Bu venlerin dışında vena cava, serebral ven, renal, retinal ve hepatik venlerde de (BCS) trombüs gelişebildiği tespit edilmiştir (85).

Tromboembolik olaylara rastlanma sıklığı yaşla beraber artmakla beraber en sık 15-35 yaşları arasında görölmektedir (86).

Bu eksikliğin tanısında kullanılabilen iki tanı metodundan biri olan ATIII antijen ölçme tekniğinin bazı vakalarda yetersiz kalması neticesinde bir diğer metod olan fonksiyonel ölçüm tekniğinin kullanımı yaygın olarak tercih edilmektedir (85).

ATIII aktivitesinin normal aralığı %80-120 arasındadır. Bu değerin %50'nin altında saptanmasıyla ATIII eksikliği tanısı konabilmektedir. Bu eksikliğin edinsel olarak ortaya çıktığı pek çok durum vardır. Bunların arasında karaciğer yetmezliği, nefrotik sendrom, DIC, preeklamsi, OKS kullanımı, postoperatif dönem, plazmaferez uygulanması, heparin ve L-asparajinaz kullanımı ve trombozun akut dönemi gibi durumlar sayılabilmektedir (86).

2.2.8. Faktör VIII Yüksekliği:

Faktör VIII karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinden biridir. Tek zincirli glikoprotein yapısındadır. Serin proteaz değildir. Plazma FVIII seviyesi 0,1-0,2 mg/L olmakla beraber yarı ömrü 9-18 saattir. FVIII FXa'nın kofaktörüdür. VTE geçiren

hastaların yaklaşık %20'sinde FVIII seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun ailesel olabileceği düşünülmesine rağmen henüz net olarak ortaya konabilmiş herhangi bir gen mutasyonu yoktur. FVIII düzeyinin akut faz reaksiyonları ile ilişkili olarak arttığı tespit edilmiştir (88).

FVIII seviyesi 100 UI/ml'nin altında olan olgulara göre seviyenin 150 UI/ml'nin üzerinde olduğu olgularda tromboembolik olay gelişme riskinin yaklaşık 6 kat arttığı tespit edilmiştir (89).

2.2.9. Myeloproliferatif Hastalıklar

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH) myeloid serinin (granülositik, eritroid veya megakaryositik) kemik iliğinde aşırı çoğalması ile karakterize kronik klonal kök hücre hastalığıdır. 4 gruba ayrılarak incelenmektedir.

1)Kronik myelositer lösemi (KML)

2)Polistemia vera (PV)

3)Esansiyel trombositoz (ET)

4)Primer myelofibrozis (PMF)

Bu hastalıklardan KML bcr-abl füzyon geni (Philadelphia translokasyonu-Ph) ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. Portal ve hepatik ven trombozu KML'de çok nadir görülmektedir (90).

2.2.9.1. Polistemia Vera:

Polistemia vera (PV) edinsel klonal hematopetik kök hücre hastalıklarından birisidir. Bu hastalık morfolojik olarak tamamen normal olan eritrosit, lökosit ve trombositlerin sayılarında aşırı miktarda artış ile karakterizedir. Toplumda 100.000'de 2 oranında görülse de bu oran popülasyona ve yaşa göre değişebilmektedir (91).

Hastalığın kadınlarda görülme yaşı ortalama 50 iken erkeklerde 60'dır.

Çevresel etkenlerle PV arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konulmasa da düşük doz radyasyona maruz kalma, petrol rafinerilerinde çalışma ve benzen ile temas gibi durumların PV riskini arttırdığı düşünülmektedir (92).

Bu hastalıkta her 3 kan hücresi serisinde de artış görülebilmekle beraber en belirgin artış genellikle eritrositer seride olmaktadır. Oluşan eritrositoz hastalığın klinik semptom ve komplikasyonlarından sorumlu tutulmaktadır (92).

Eritropoetin eritropoezin en önemli uyarıcısıdır. Bu fonksiyonunu eritropoetin reseptörü sayesinde yapar. PV'da bu reseptörde oluşan mutasyonla eritrositer serinin prekürsör hücreleri düşük eritropoetin seviyelerinde dahi gelişimlerini tamamlayabilmekte böylece fizyolojik uyarana gerek kalmaksızın eritroid seride artış meydana gelmektedir (92).

Janus kinaz (JAK2) hücrelerde büyüme faktörleri tarafından yapılan uyarılar sonrasında sinyal ileti sisteminde görevli olan bir tirozin kinaz molekülüdür (93).

Kodlayan gen 9. kromozomda bulunmaktadır. Bu molekül JH1 olarak adlandırılan kinaz bölümüne ve JH2 olarak adlandırılan katalitik olarak aktivitesi olmayan psödokinaz bölümüne sahiptir. JH2 ünitesi JH1'in aktivitesini düzenleyici rol oynar. JH2 JAK molekülünün etkisini inaktive etmekle sorumludur. JH2 bölgesinde yer alan V617 bölgesinde oluşan somatik mutasyonla JH2 fonksiyonunu yerine getiremez ve JAK2 inaktive forma dönüştürülemez. Bunun sonucunda PV ve diğer MPH'lar oluşmaktadır. Ayrıca nadirde olsa myelodisplastik sendromlar, sistemik mastositoz, hipereozinofilik sendrom ve akut myeloid lösemi görülebilmektedir (93).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından açıklanan bilgilere göre PV tanısı alan hastalarda arteriyel trombozlar %16, venöz trombozlar %7,4 ve majör kanamalar %4,2 oranında tespit edilmektedir. Geçici görme bozukları da bu hastalarda rastlanılabilen bir başka bulgudur. Bu bozukluk amarozis fugax, oftalmik migren ya da skotom şeklinde olabilmektedir. Bu bulgulardan başka gastrointestinal erozyonlar ve peptik ülser oluşumuna da PV hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır (94).

Bu hastalarda görülen trombotik komplikasyonlar arasında arteriyel trombozlar daha fazladır. Gelişen trombozlar sıklığına göre; inme, geçici iskemik atak, akut miyokard enfarktüsü, DVT, pulmoner emboli ve BCS olarak sıralanabilir. Hemorajik ve trombotik

hadiseler PV'nın en önemli komplikasyonlarını teşkil ederler. Hastalık seyri boyunca tromboz görülme sıklığı %40'tır (95).

Oluşan trombozlar bu hastalardaki ölümlerin %40'ının sebebi olarak gösterilmektedir. Bu hastalarda görülen SM yer kaplayıcı etkisinin yanında oluşturduğu splanknik dolaşım artışı ile de portal hipertansiyona neden olabilmektedir (96).

Hastalarda oluşan portal hipertansiyona bağlı olarak özofagus varisleri meydana gelebilmekte ve bazı hastalarda bu varislerden kanama gerçekleşmektedir. Hepatik vende oluşan trombozlarda da portal hipertansiyon ortaya çıkabilmektedir. Bunun dışında splenik vende oluşan trombozlarda gastrik varisler görülebilmektedir. PV tanı kriterleri en son 2008 yılında DSÖ tarafından revize edilmiştir. Bu revizyonda 2005 yılında bulunan JAK2 mutasyonu da kriterlere dahil edilmiştir (96).

Majör Kriterler:

1. Erkeklerde Hb >18,5 g/dl, kadınlarda Hb >16,5 g/dl olması veya artmış eritrosit kitlesine işaret eden diğer bulguların bulunması (erkeklerde >17 g/dl, kadınlarda >15 g/dl olan ve demir eksikliğinin yerine konması ile ilişkilendirilemeyen 2g/dl hemogloblin artışı veya normal değere göre %25'in üzerinde artmış eritroid kitle indeksi)

2. JAK2 V617F mutasyonu veya JAK2 exon12 gibi fonksiyonel olarak benzerlik gösteren mutasyonların varlığı

Minör Kriterler:

1. Yaşa göre hiperselüler kemik iliği; her üç dizide de (eritroid, granülositer ve megakaryositer) belirgin proliferasyon

2. Eritropoetin düzeyinin normal referans değerlerinin altında saptanması

3. İn vitro endojen eritroid koloni oluşumunun gösterilmesi

Sekonder polisitemi nedenlerinin dışlandığı bir hastada PV tanısı için iki majör ve bir minör kriter veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriter varlığı gereklidir.

2.2.9.2. Esansiyel Trombositoz:

Esansiyel trombositoz, MPH'lar arasındadır. Bu hastalık multipotent hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Klinik olarak ortaya konabilen reaktif bir neden ya da PV, PMF, KML, myelodisplastik sendrom (MDS) gibi ortaya konan bir hastalığın olmadığı bireylerde trombosit sayısının aşırı artması hastalığın karakteristik bulgusudur. ET 100.000 de 0,2 ile 2,5 arasında bir sıklıkta görülmektedir (97).

Ortalama tanı yaşı yapılan retrospektif çalışmalarda 55 iken toplum bazlı çalışmalarda bunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (97).

Trombopoietin(TPO) ve TPO reseptörü(c-Mpl) hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlerdendir. Ailesel ET vakalarının bazılarında c-Mpl mutasyonu tespit edilmiştir(98).

Hastalıkta kemik iliğindeki TPO sentezinin dolaşımdakinden bağımsız olarak arttığı ve trombositlerdeki c-Mpl ekspresyonunun azalarak TPO molekülünün klirensinin azaldığı tespit edilmiştir (98).

Ayrıca bu hastalıkta megakaryosit öncül hücrelerinin IL-3, IL-6 ve TPO gibi sitokinlere karşı çok daha hassas olduğu ortaya konmuştur (98).

ET patogenezinde rol alan bir diğer unsur ise JAK2 V617F mutasyonunun varlığıdır. Normal bireylerde hücrelerde herhangi bir DNA hasarı olduğunda JAK2 Bcl-XL proteinini deamine eder ve hücre apoptoza uğrar. Mutant bireylerde ise bu proteinin deamine olması engellenir ve böylece hasarlı hücreler apoptoza gidemez ve klonal proliferasyon oluşur. JAK2 mutasyonu olan ET hastalarında eritrosit ve lökosit sayısı PV'ya benzer şekilde daha yüksektir (99).

ET'da JAK2 mutasyonu %50 sıklıkta görülmektedir (99).

Hastalığın tanı kriterleri DSÖ tarafından 2008 yılında revize edilmiştir. Tanı konabilmesi için dört major kriterin de karşılanması gerekmektedir (99).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü 2008 esansiyel trombositoz tanı kriterleri

1. Trombosit sayısının devamlı olarak $\geq 450.000/\text{mikroL}$ olması
2. Kemik iliği biyopsisinde: Megakaryosit seride belirgin proliferasyon ve matür ve genişlemiş megakaryositlerde sayıca artış olması. Nötrofil granülopoezde sola kayma olmaması; nötrofil granülopoezde ve eritropoezde belirgin artış olmaması.
3. DSÖ kriterlerine göre PV, KML, PMF veya MDS veya diğer myeloid neoplazilerin olmaması
4. JAK2 V617F veya diğer klonal belirteçlerin olması; JAK2 V617F olmaması durumunda reaktif trombositoz sebeplerinin ekarte edilmesi

ET hastalarının çoğunun asemptomatik olduğu ve tesadüfen tanı aldığı tespit edilmiştir(100).

Hastalarda baş ağrısı, atipik göğüs ağrısı, akral parestesi, eritromelalji, senkop, livedo retikularis, geçici görme bozuklukları (amaroksis fugax, skotom, oftalmik migren) ve baş dönmesi gibi vazomotor semptomlar sıklıkla görülmektedir. Semptomların nedeni genellikle büyük ve küçük damar trombozları veya oluşan minör kanamalardır (100).

Bu hastalarda majör kanamalara pek sık rastlanmaz (100).

Takipte olan hastaların %13-37'sinde hemorajik olaylar görülürken, %22-84'ünde tromboembolik olaylar tespit edilmiştir (101).

ET'da gelişen tromboembolik olayların çoğunluğu mikrovasküler olmakla birlikte büyük damar tutulumu da tespit edilebilmektedir. Tromboembolik tutulumlar genelde inme, geçici iskemik atak(TİA), koroner arter iskemisi, pulmoner emboli, retinal arter veya digital iskemi şeklinde görülür. Ayrıca hepatik ven, portal ven veya DVT gibi venöz oklüzyonlar şeklinde de görülebilmektedir (102).

Nörolojik komplikasyonlar da bu hastalarda sıklıkla tespit edilmektedir (101).

Bu hastalarda alveoler kapiller alanda trombosit birikimi neticesinde pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilmektedir (101)

Hastalarda görülen hemorajik problemler genelde çok ciddi olmayan gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarıdır. Dişeti, üriner sistem, cilt, göz, beyin ya da eklem kanamaları da meydana gelebilmektedir (103).

Trombosit sayısının 1 milyon/microL'nin üzerinde olması bu hastalarda kanama riskini arttırmaktadır (103).

2.2.9.3. Primer Myelofibrozis:

Kemik iliğinde kollajen birikimi görülen bir hastalıktır. MPH'lar arasında değerlendirilmektedir. PMF'de kemik iliğinde fibrozis, ekstramedüller hematopoez, myeloid metaplazi ve SM tipiktir (104).

Hastalık genellikle 50 yaş sonrasında görülür. Ortalama tanı yaşı ise 65'tir. Hastalık erkeklerde kadınlara oranla daha siktir. Toplumda 100.000'de 0,5-1,5 sıklığında görülmektedir (105).

Diğer MPH'lar sebebiyle oluşan miyelofibrozis vakaları sekonder miyelofibrozis olarak tanımlanmaktadır ki bu oran yaklaşık %10 civarındadır. Etyolojisi net olarak belli olmamakla birlikte bazı kromozomal anomalilere sıklıkla rastlanmaktadır. PMF'li hastaların %50'sinde JAK2 mutasyonu pozitifliği mevcuttur (105).

Tanı kriterleri 2008 yılında DSÖ tarafından revize edilmiştir (70). PMF tanısı konabilmesi için kemik iliği biyopsisinde fibrozis olduğu gösterilmelidir. Ayrıca malignite ve kemik iliğinde fibrozise neden olabilecek kronik MPH'lar, MDS, lenfoid hastalıklar, akut lösemiler, kemik iliği metastazı yapmış solid tümörler, bağ doku hastalıkları ve infeksiyonlar gibi durumlar ekarte edilmelidir (106).

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü primer miyelofibrozis tanı kriterleri

A. Major kriterler:
1. Megakaryosit proliferasyonu ve atipinin (küçük-büyük megakaryositler ile aberran nükleer/sitoplazmik oran ve hiperkromatik veya irregüler katlantılı nükleus ve sıkı kümelenme) olması sıklıkla buna eşlik eden retikülin ve/veya kollajen fibrozis, veya ciddi retikülin fibrozis yokken megakaryosit değişikliklerine eşlik eden granülositik proliferasyonu ve sıklıkla azalmış eritropoezle karakterize olan artmış kemik iliği sellülaritesinin olması.
2. DSÖ kriterlerine göre PV, KML, MDS ve diğer myeloid neoplazilerin
3. JAK2 V617F ve diğer klonal belirteçlerin (MPL W515L/K) olması
B. Minör kriterler:
1. Lökoeritroblastozis
2. Serum laktat dehidrogenaz seviyesinde artış
3. Anemi
4. Splenomegali

Tanı için 3 majör ve 2 minör kriter gereklidir .

Hastalarda şiddetli halsizlik, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi sıklıkla görülmekle birlikte %25-30 hasta asemptomatiktir (107).

Hastalarda erken doyma ve sol üst kadranda olan ağrı yakınmalarından SM sorumlu tutulmaktadır. SM splanknik akımda artış yaratırken ekstramedüller hematopoez intrahepatik obstrüksiyona yol açar bunun sonucu olarak portal hipertansiyon oluşur. Asit, gastroözofagial varisler, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati ve PVT oluşan bu portal hipertansiyonun komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hastaların %40-70'lik kısmında hepatomegali görülmektedir. Ayrıca hastalarda cilt bulgularına, ekstramedüller hematopoezin neden olduğu organ tutulumlarına ve iskelet sistemi değişikliklerine de rastlanabilir (107).

Tanı anında hastalarda genellikle anemi mevcuttur. Kemik iliği ise fibrozis nedeniyle genellikle aspire edilemez. Bu durum kuru ilik (dry tap) olarak adlandırılır. Aspirasyonda edinsel pelger-huet hücreleri görülebilmektedir (108).

2.2.10. Antifosfolipid Sendromu:

Antifosfolipid sendromu (AFS), toplumda sık karşılaşılan edinsel otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalık klinik olarak arteriyel veya venöz tromboz öyküsü, gebelik kaybı veya morbiditesi ile karakterizedir. Moore ve arkadaşları tarafından ilk kez 1952 yılında tanımlanan antifosfolipid antikorların hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (109).

Klinik tablodan sorumlu olan bu antifosfolipid antikorlar lupus antikoagülan antikorlar (LA), antikardiyolipin antikorlar (AKLA) ve anti-132 glikoprotein-1 antikorlarıdır. Hastaların morbidite ve mortalitesini etkileyen en önemli unsur gelişen trombotik komplikasyonlardır. Bu olaylar erken yaşlarda gelişir, aynı zamanda tekrarlama riski de yüksektir. AFS iki gruba ayrılır. Eğer AFS sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi sistemik otoimmün bir hastalığa eşlik ediyorsa sekonder AFS, etmiyorsa primer AFS grubunda incelenmektedir (110).

Sağlıklı yetişkin bireylerde yapılan çalışmalarda LA ve AKLA pozitifliği %1-5 oranında iken bu oranın ilerleyen yaşla ve eşlik eden hastalıkların olmasıyla arttığı tespit edilmiştir. SLE hastalarında bu oran LA için %15-30, AKLA için ise %86 olarak tespit edilmiştir(110).

Normal bir gebelikte de bu antikorlar saptanabilmektedir. Nitekim gebelerde yapılan çalışmalarda LA %1-6, AKLA %2-7 oranında saptanmıştır. AFS hastalarında %15 oranında tekrarlayan gebelik kaybı görülebilmektedir. Antifosfolipid antikorları pozitif kişilerde tromboz riskinin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (111).

AFS'de patogenezi ortaya koymaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu sendromda temel sorun antikorların tromboembolik süreçte rol oynamasıdır. Antikorlar endotel hücrelerini aktive ederek endotelden pro-adezif ve pro-inflamatuar maddelerin salınmasını artırır (112). Apoptozu indüklediğini (113), doku faktörü salınımını (114) ve endotelin salınımını (115) arttırdığını gösteren çalışmalar vardır. Bu antikorlar ayrıca

anneksin V'in prokoagulan etkisini de arttırmaktadır. Aynı zamanda protein C ve S'yi kofaktör olarak kullanır ve inhibe ederler (116). APC direncine neden olur (117); antitrombini inhibe eder (118). Trombositlerin aktivasyonunu sağladıkları ve agregasyonunu arttırdıkları saptanmıştır (119).

Antifosfolipid antikorlar eikazonoid metabolizmasıyla etkileşerek endotelden prostasiklin yapımını azaltmakta, trombositlerden ise tromboksan A2 üretimini arttırmaktadırlar. Bu antikorların fibrinolitik mekanizmaları da bozduğunu gösteren yayınlar vardır (120).

AFS tanı kriterleri en son 2006 yılında revize edilmiştir. Bu kriterler klinik ve laboratuvar kriterlerden oluşmaktadır (121).

Klinik Kriterler

- Vasküler tromboz
 - Herhangi bir doku veya organda 1 veya daha fazla sayıda arteriyel, venöz ya da küçük damar trombozu
- Gebelik morbiditesi
 - 10. gebelik haftasında veya sonrasında 1 veya daha fazla sayıda morfolojik olarak normal fetus kaybı
 - 34. gebelik haftası öncesinde eklamsi, ciddi preeklamsi veya plasental yetmezlik bulguları nedeniyle 1 veya daha fazla sayıda morfolojik olarak normal olan prematür yenidoğan olması
 - 10. gebelik haftasından önce 3 veya daha fazla sayıda açıklanamayan spontan abortus varlığı (maternal anatomik veya hormonal anormalliklerin ve anne-babadaki kromozomal nedenlerin dışlanması)

Laboratuvar Kriterleri:

- Plazma lupus antikoagulan testinin ≥ 2 sayıda, en az 12 hafta aralıkla Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliği kriterlerine göre tayin edilmesi

- Serum veya plazmada antikardiyolipid antikor (IgG ve/veya IgM izotip) 12 hafta aralıkla ≥ 2 sayıda, orta veya yüksek titrede (>40 IgG veya IgM fosfolipid ünitesi) standart ELISA ile tayin edilmesi
- Serum veya plazmada anti- $\beta 2$ GPI antikor (IgG ve/veya IgM izotip) (titre >99 persentil) ≥ 2 sayıda en az 12 hafta aralık ile standart ELISA ile ölçülmesi gerekli bulunmuştur.

Kesin AFS tanısı için 1 klinik kriter ve 1 laboratuvar kriter gereklidir.

Hastalar AFS tanı kriterlerine ek olarak bu sendromla ilişkili olabilecek livedo retikularis, kalp kapak hastalıkları, nefropati ve trombositopeni açısından da değerlendirilmelidir (122).

2.2.11. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri:

Hastalık ilk olarak 1866 yılında William Gull tarafından tanımlanmış fakat paroksizmal soğuk hemoglobinürisi ile ayrımı yapılamamıştır. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ayrı bir başlıkta ilk olarak 1882 yılında Paul Strübing tarafından incelenmiştir (123).

Tromboembolik olayların bu hastalıktaki önemine dikkat çeken ise Crosby olmuştur. Edinsel hemolitik anemi grubunda değerlendirilen PNH, X kromozomunun kısa kolunda bulunan pig-A geninin somatik mutasyonu sonucu oluşan hematopetik hücrelerin klonal bir bozukluğudur. Bu gen glikozilfosfotidilinositol (GPI) sentezi için önemli bir enzim olan PIG-A'yı kodlar. Eritrosit membranındaki bu lipid birçok proteindeki C-terminal aminoasidi ile bağlantı kurarak onları membrana zincirler (124).

Pig-A geninde 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bunun klinik pratikte bir önemi yoktur (125).

Çoğu, PIG-A'yı tamamen inaktif hale getirir ve kök hücreden çoğalan hücrelerde GPI kaybolur. Diğer mutasyonlar ise GPI sentezini kısmen etkiler. GPI'nın tamamen eksik olduğu eritrositler PNH III eritrositler olarak adlandırılırken, kısmi eksiklik olan eritrositler PNH II eritrositler olarak adlandırılmaktadır. Reaktif hemolizin membran inhibitörü (CD55 ve CD59) GPI'nın eritrosite zincirlediği birçok proteinden ilk

tanımlanmış olanlarıdır. C5'in C5b'ye yıkılması ile başlayan membran atak kompleksi gelişiminin son basamağı olan C9'un polimerizasyonunu önler. Eğer CD55 ve CD59 tarafından durdurulmazsa C9 polimerleri eritrosit membranında delikler açarak eritrositin lizisine yol açar ve içerisindeki hemoglobin dolaşıma katılır. PNH'da bu proteinlerin eksikliği membran atak kompleksinin eritrosit yüzeyine saldırmasına izin vererek intravasküler hemolizi başlatır (126).

PNH'da sabah görülen hemoglobinüri uyku sırasında kan pH'sının düşmesi ve kanın asidifikasyonu ile kompleman sisteminin aktive olması ile açıklanmaktadır (124).

PNH her yaşta görülebilmekle birlikte 10-50 yaşları arasında daha sıktır. Tanı anında ortalama yaş 40 civarındadır. Tanıdan sonra ortalama sağkalım 10 yıldır. Yaklaşık %15 hasta spontan remisyona girer, çoğu hasta kanamadan ya da trombozdan kaybedilir.

Prevalansı 200.000 kişide bir olgudan daha düşüktür (127).

PNH hastaları intravasküler hemolizin görüldüğü hemolitik anemi, noktürnal hemoglobinüri episodları ya da displastik veya aplastik kemik iliği ile birlikte pansitopeni ile başvururlar. Üçte bir vakada aplastik anemi tablosu görülür ve akut myelositer lösemiye transformasyon nadirdir. Karın ağrısı, disfaji ve erektil disfonksiyon diğer klinik bulgulardır (124).

Ayrıca PNH klonu taşıyan trombositler diğer normal trombositlere göre daha fazla prokoagülan mikropartikül salgıladığı gösterilmiştir (128).

Fibrinoliz ve antikoagülasyonun engellenmesi PNH hastalarındaki trombozun nedenlerinden biri olabilir (129).

PNH'da sıklıkla klinik tablonun kendisi tanı koydurucudur. PNH taraması gerektiren durumlar tabloda belirtilmiştir.

Tablo 6. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri taraması gerektiren durumlar

<u>Tekrarlayan hemoglobinüri</u>
<u>Non-sferositik, Coombs negatif, intravasküler hemoliz</u>
<u>Aplastik anemi</u>
<u>Myelodisplastik sendrom-refrakter anemi ya da –multilineage displazi</u>
<u>Anormal bölgelerde venöz tromboz(sıklıkla intravasküler hemoliz bulguları eşlik eder)</u>
<ul style="list-style-type: none">• <u>Budd-Chiari sendromu</u>• <u>Diğer abdominal bölgeler</u>• <u>Serebral venler</u>• <u>Deri venleri</u>

Günümüzde kesin tanı için akım sitometrik testler kullanılmaktadır (128).

Akım sitometrisi ile eritrosit yüzeyinde CD59/55'in eksikliğinin tespiti ile kesin tanı konmaktadır (128).

2.2.12. Behçet Hastalığı:

BH, tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, cilt bulguları ve üveit ile karakterize multiorgan tutulumu ile seyreden, pulmoner dolaşımı da etkileyebilmesi ile kendine has özellikler gösteren bir vaskülitir (130).

İlk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (130).

Çoğunlukla hayatın 2. ve 4. dekatları arasında görülmekle beraber kadın erkek oranı birbirine yakındır (131).

BH tanısı alan genç erkeklerde morbidite ve mortalite daha yüksek olarak saptanmıştır(131).

BH Türkiye gibi tarihi ipek yolu üzerinde bulunan ülkelerde daha fazla görülmekle birlikte ülkemizdeki sıklığı 7-42/10000 civarındadır (132).

Hastalığın patogenezi açısından birçok faktör öne sürülmekte fakat bunların süreçte nasıl rol aldığı halen net olarak ortaya konamamaktadır. Son zamanlardaki genel kanı hastalığın otoinflamatuvar olduğu yönündedir (133).

Günümüzde BH tanısı Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu'nun 1990 yılında tanımladığı kriterlere göre konulmaktadır (133).

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri (1990):

1) Tekrarlayan oral ülserler:

Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen, yılda en az üç defa tekrar eden minör, majör veya herpetiform aftlar.

2) Tekrarlayan genital ülserler:

Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir bir şekilde bildirilen genital aftöz ülserler veya skarlar.

3) Göz lezyonları:

- Anterior üveit,
- Posterior üveit,
- Slit lamp muayenesinde vitreusta hücreler veya
- Oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit.

4) Deri lezyonları:

- Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen eritema nodozum benzeri lezyonlar,
- Psödofollikülit,
- Papülopüstüler lezyonlar veya

- Postadölesan çağda kortikosteroid kullanmayan hastalarda, doktor tarafından gözlenen akneiform lezyonlar.

5) Paterji testi pozitifliği

Bu kriterlerden tekrarlayan oral ülserler şart olmak üzere diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir (134).

BH alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. BH'da oluşan damar tutulumlarında prognoz kötüdür (134).

Vasküler tutulum hastaların yaklaşık üçte birinde görülmekle birlikte hem arteriyel hem de venöz damarları etkilemektedir. Bu tutulumun arteriyel anevrizma (ya da oklüzyon) ve venöz tromboz olmak üzere başlıca 2 tipi mevcuttur. Aort ve periferik anevrizmalar genellikle hastalığın başlangıcından 5-6 yıl sonra görülmektedir. Bunun aksine trombozlar hastalığın ilk yıllarında görülürler (132).

BH'da damar tutulumu sıklıkla alt ekstremitelerde derin ven tromboz gelişimi şeklindedir ve genellikle bilateraldir. İlyak ven, VCI, vena kava superior, juguler ven ve brakial ven sıklıkla tutulan diğer venlerdir. BH'da trombüsten kaynaklanan emboli komplikasyonu görülmez. Bunun nedeni trombüsün damar duvarına sıkıca bağlı olmasıdır (135).

Bazı vakalarda VCI ile birlikte hepatik venlerde de trombüs gelişip BCS ortaya çıkabilir (135).

Arteriyel tutulum daha az sıklıktadır ve önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Genellikle pulmoner arter anevrizması ya da trombozu, abdominal aort ve periferik arter anevrizmaları şeklindedir (135).

BH'da büyük damar trombozları %11 civarında görülmektedir. Bu vakaların %26'sında tromboz gelişimi hepatik ven veya VCI'dadır. 1997 yılında Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada BCS'nin en sık sebebinin özellikle genç erkeklerde BH olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda hepatomegali ve asit gelişmekte ve beraberinde diğer venöz yapılarda da tromboz tespit edilebilmektedir. Trombozun vena kava inferiora yayılımı prognozun kötüye gittiğini göstermektedir. BH'da portal vende de tromboz gelişebilir ve bunun sonucunda kavernomatöz değişiklikler meydana gelebilir (135).

2.2.13. Gebelik, Oral Kontraseptifler ve Hormon Replasman Tedavileri:

Gebelik ve OKS kullanımının tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Genel olarak tromboz insidansı 1500 gebede 1 dir. Bu oran gebelerde tromboz riskinin relatif olarak 5-6 kat arttığını göstermektedir (136).

Plasentanın artmış trombin kaynağı olması nedeniyle koagülasyon sisteminin aktivasyonu uteroplasental dolaşımında lokal olarak başlar. Ayrıca normal gebelikte sırasında da trombosit aktivasyonu ve artmış trombosit turnoveri vardır. Gebelik boyunca plasental plazminojen aktivatör inhibitör tip 2'nin etkisinden dolayı fibrinolitik sistem progresif olarak etkisini kaybeder. Bu değişikliklerin net etkisi gebe kadınlarda oluşan hiperkoagülasyon durumudur ki tromboz oluşumuna yatkınlık sağlamaktadır(137).

Eşlik eden DVT ya da pulmoner tromboemboli (PTE) hikayesi ve tromboembolik hastalık için pozitif aile öyküsü olanlarda risk daha fazladır. Ayrıca obez, uzun süreli yatak istirahati olan hastalarda ve sezaryen gerektiren kadınlarda tromboz riskinin fazla olduğu saptanmıştır. Kalıtsal trombofili durumlarından ATIII eksikliği olan gebeler en yüksek riske sahiptir ve gebelik süresince antikoagüle edilmeleri gerekmektedir. FV Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu ise daha düşük risk oluşturur. Eğer bu hastalarda PTE ya da tekrarlayan DVT öyküsü yoksa taşıyıcı olan kadınların antikoagüle edilmesine gerek yoktur (136).

Düşük östrojenli kontraseptif ilaçlar kullanıldığından beri tromboz insidansı belirgin azalmıştır. Bununla birlikte sigara içen ve migren hikayesi olan kadınlar venöz tromboz, PTE ve serebrovasküler tromboz için artmış riske (30 kat) sahiptir (136).

Bu kadar belirgin olmasa da postmenapozal dönemde kullanılan östrojeninde tromboz ile ilişkisi mevcuttur. Menapoz sonrası hormon replasman tedavisi alanlarda ilk yılda DVT görülme riski 2-3.5 kat artmıştır (137).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamız için öncelikle EÜTF'den 20.12.2013 tarihinde etik kurul onayı alındı. Sonrasında 2000-2015 yılları arasında EÜTF Gastroenteroloji Bölümüne başvurmuş, burada tetkik ve tedavi edilmekte olan portal hipertansif tromboz hastalarının önceki yıllarda doldurulmuş olan formlarına ulaşıldı. Düzenlenen bu formlar doğrultusunda telefonla ulaşılan hastalar hastaneye davet edildi. Çalışmamız süresince tespit edilen yeni vakalar da ilgili formları düzenlenerek çalışmaya alındı. Tüm hastalardan (yoğun bakım ünitesinde tespit edilen ve şuuru kapalı hastalar hariç) bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmaya siroz ve/veya malignitesi olan hastalar dahil edilmedi. Hastalara ve tıbbi bilgilerine ulaşmak için EÜTF otomasyon sisteminden yararlanıldı.

Bununla birlikte yeni vaka tespit edebilmek için EÜTF Bilgi İşlem Merkeziyle birlikte çalışılarak PVT ve BCS ICD tanı kodları ile hastanemiz genelinde tespit edilen vakalar taranarak bilgilerine ulaşılmaya çalışıldı ve eğer gerekli kriterleri karşılıyorsa çalışmaya alındı. Bu şekilde toplam 85 hasta çalışmaya dahil edilmiş oldu. Hastaların yaşları, tanı aldıkları yaş, tanıdaki başvuru şikayetleri, şikayetlerinin süresi, muayene bulguları, maruz kaldıkları risk faktörleri, ek hastalıkları, rutin kan tetkikleri ve genetik tetkik sonuçları formlara kaydedildi. Bunun yanında tanı koymak için yapılan radyolojik tetkikler, endoskopik görüntülemeler ve uygulanan tedavilerde bu formlara kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar şikayet süresine göre akut ve kronik hastalar olarak sınıflandırıldı. Şikayet süresi 2 aydan kısa olan vakalar akut, bu süreden uzun olanlar kronik tromboz olarak kabul edildi ve etyolojik faktörler açısından karşılaştırıldı.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

- 1) 16 yaşın üzerinde olmak
- 2) Herhangi bir malignitesi olmamak
- 3) Vasküler dışı sebeplere bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığı olmaması
- 4) Tanıyı ortaya koyan herhangi bir görüntüleme tetkikinin (abdominal US, renkli doppler US, abdominal BT, abdominal MR veya BT-anjiyografi) yapılmış olması

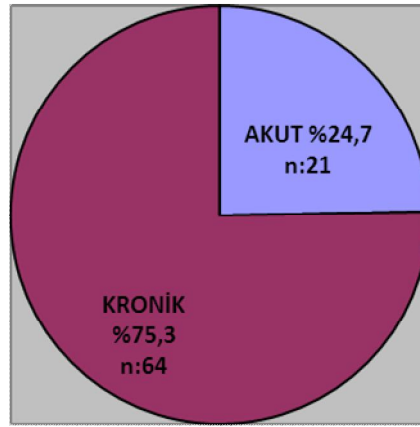
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler frekans (n), yüzde(%) ortalama, standart sapma, medyan, en küçük ve en büyük değer olarak verildi. Gruplar arası sayısal değişkenler arasındaki farka normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 85 hasta alındı. Bu hastaların 21'i (%24,7) akut, 64'ü (%75,3) kronik vaka olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların klinik tabloya göre sınıflandırılması



85 vakanın kadın/erkek oranı 41/44 olarak tespit edildi. 21 akut vakanın kadın/erkek oranı 10/11 iken 64 kronik vakanın kadın/erkek oranı 31/33 olarak saptandı (Tablo 8). Akut ve kronik vakalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Serimizdeki 85 hastanın ortalama yaşları $42,6 \pm 14,4$ (17-81) olarak tespit edildi. 21 akut tromboz hastasının yaş ortalaması $42,7 \pm 14,4$ iken kronik hastaların yaş ortalaması $42,6 \pm 14,6$ olarak saptandı. Yaş ortalaması açısından akut ve kronik tromboz vakaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Akut ve kronik trombozların demografik özellikleri

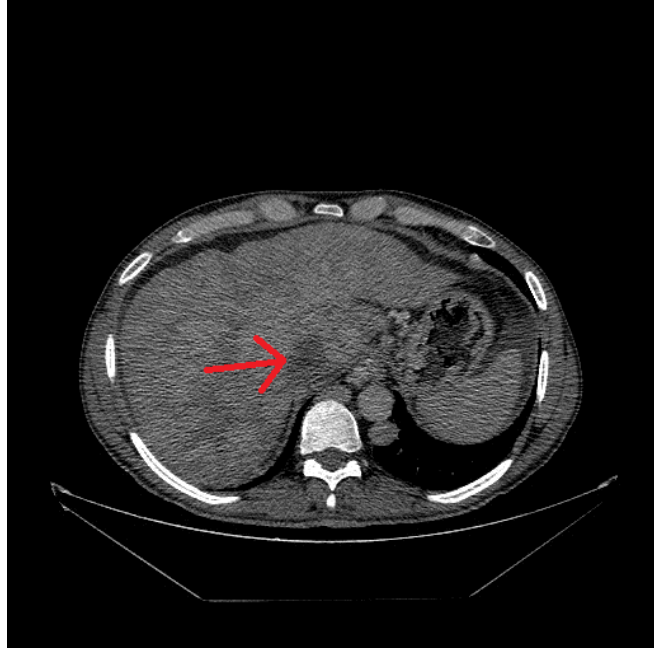
	AKUT n=21	KRONİK n=64	P
CİNSİYET(K/E)	10(%47,6)/11(%52,4)	31(%48,4)/33(%51,6)	1,0
YAŞ	42,7±14,4	42,6±14,6	0,96

Akut ve kronik tromboz vakalarında tutulan venlerin dağılımı Tablo 9’da görüldüğü gibidir.

Tablo 9. Portal hipertansif trombozu olan hastalarda tutulan ven dağılımı

TUTULAN VENLER	AKUT n=21	KRONİK n=64
PV	5	23
PV+SMV	5	12
PV+SV	0	2
PV+SMV+SV	5	10
HV	2	6
HV+VCI	1	5
PV+HV	2	3
PV+VCI+HV	1	1
PV+HV+SMV	0	1
PV+HV+SV+SMV	0	1

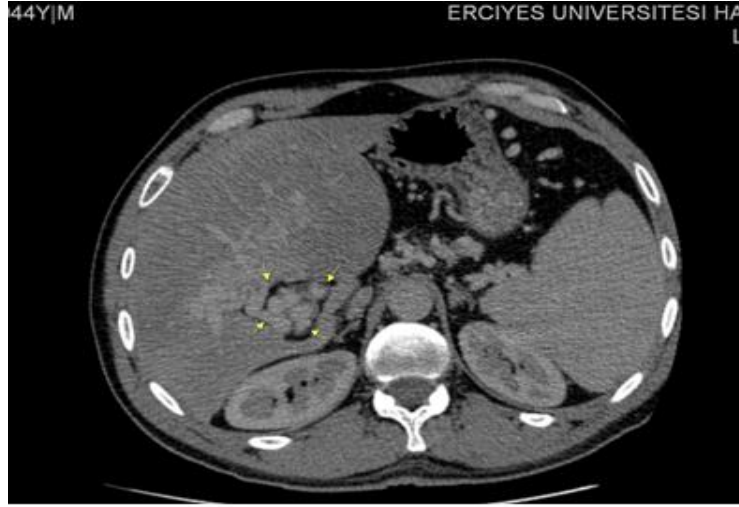
Çalışmamıza dahil edilen hastalara görüntüleme amacıyla en sık doppler US ve BT tetkiki yapılmıştır. Farklı klinik tabloların BT bulguları Şekil 2, 3 ve 4’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kronik Budd-Chiari hastasının bilgisayarlı tomografi bulguları: Kaudat lob seviyesinde İVC’da trombüs ile uyumlu hipodens görünüm izlenmektedir. Hepatik venler izlenmemektedir.



Şekil 3. Akut portal ven trombozunda bilgisayarlı tomografi bulguları: Portal ven içerisinde tromboza ait hipodens görünüm izlenmektedir.



Şekil 4. Kronik portal ven trombozunda bilgisayarlı tomografi bulguları: Portal ven lojunda variköz vasküler yapılar (kavernöz transformasyon) ait görünüm izlenmektedir.

Tablo 10’da görüldüğü üzere 21 akut hastanın hepsinde başvuru anında karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Kronik hastaların ise 52’sinde (%81,3) karın ağrısı olduğu tespit edildi. 3 (%14,7) akut ve 6 (%9,4) kronik hastada başvuru sırasında karın şişkinliği şikayeti mevcuttu. Akut hastaların hiçbirinde başvuruda GİS kanama bulguları yokken kronik hastaların 16’sında (%25) bu bulguların olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak akut ve kronik vakalar arasında karın ağrısı ve karın şişkinliği açısından anlamlı fark yokken GİS kanama açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edildi (P=0,009). Kronik vakalar akut vakalara göre daha sık GİS kanama bulgusuyla başvurduğu saptandı. Ayrıca akut ve kronik trombozlarda 1’er vakada sarılık, kronik 1 (%1,6) vakada ensefalopati ve yine kronik 1 (%1,6) vakada göğüs ağrısı hastalardaki ilk başvuru şikayeti idi (Tablo 10).

Tablo 10. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda ilk başvuru şikayetleri

	AKUT n=21 n(%)	KRONİK n=64 n(%)	P
KARIN AĞRISI	21(100)	52(81,3)	0,03
KARIN ŞİŞKİNLİĞİ	3(14,3)	6(9,4)	0,68
GİS KANAMA	0(0)	16(25)	0,009
SARILIK	1(%4,8)	1(%1,6)	0,43
ENSEFALOPATİ	0(0)	1(1,6)	1,0
GÖĞÜS AĞRISI	0(0)	1(1,6)	1,0
DISPEPSİ	1(%4,8)	0(0)	0,24

Akut vakaların 1'inde (%4,8) diyabetes mellitus (DM), 1'inde (%4,8) koroner arter hastalığı (KAH), 2'sinde (%9,5) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve 2'sinde (%9,5) hipertansiyon (HT) mevcuttu. Kronik vakaların ise 6'sında (%9,4) DM, 4'ünde (%6,3) KAH, 1'inde (%1,6) KOAH, 11'inde (%17,2) HT, 2'sinde (%3,1) guatr, 1'inde (%1,6) konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve 1'inde (%1,6) kronik böbrek yetmezliği (KBY) olduğu tespit edildi. Akut vakalar arasında guatr, KKY ve KBY olan hasta tespit edilmedi. Akut ve kronik tromboz vakaları arasında eşlik eden sistemik hastalıklar açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda eşlik eden sistemik hastalıklar

	AKUT n=21 n(%)	KRONİK n=64 n(%)	P
DIYABETES MELLİTUS	1(4,8)	6(9,4)	0,67
KAH	1(4,8)	4(6,3)	1,0
KOAH	2(9,5)	1(1,6)	0,15
HT	2(9,5)	11(17,2)	0,50
GUATR	0(0)	2(3,1)	0,56
KKY	0(0)	1(1,6)	1,0
KBY	0(0)	1(1,6)	1,0
DIĞER	4(19)	15(23,4)	0,77

Vakaların 5'inde (%5,9) ailede tromboz öyküsü olduğu saptandı. Bu vakaların 2'si (%9,5) akut, 3'ü (%4,7) ise kronik tromboz vakasıydı. Akut ve kronik vakalar arasında ailede tromboz öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda ailede tromboz öyküsü

	AKUT n=21 n(%)	KRONİK n=64 n(%)	P
AİLEDE TROMBOZ ÖYKÜSÜ	2(9,5)	3(4,7)	0,59

Hastaların tanı anında yapılan fizik muayenelerinde 85 hastanın 23'ünde (%27,1) hepatomegali, 41'inde (%48,2) SM, 11'inde (%12,9) kollateraller, 7'sinde (%8,2) ikter ve 30'unda (%35,3) asit saptandı. Akut ve kronik tromboz olarak değerlendirildiğinde akut vakaların 6'sında (%28,6) hepatomegali, 5'inde (%23,8) SM, 1'inde (%4,8) kollateraller, 5'inde (%23,8) ikter ve 6'sında (%28,6) asit tespit edilirken, kronik vakaların 17'sinde (%26,6) hepatomegali, 36'sında (%56,3) SM, 10'unda (%15,6) kollateraller, 2'sinde (%3,1) ikter ve 24'ünde (%37,5) asit saptandı. Akut ve kronik trombozlar arasında sadece ikter açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,009)(Tablo 13).

Tablo 13. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda fizik muayene bulguları

FİZİK MUAYENE	AKUT n=21 n(%)	KRONİK n=64 n(%)	P
HEPATOMEGALİ	6(28,6)	17(26,6)	1,0
SM	5(23,8)	36(56,3)	0,12
KOLLATERAL	1(4,8)	10(15,6)	0,27
İKTER	5(23,8)	2(3,1)	0,009
ASİT	6(28,6)	24(37,5)	0,60

Akut ve kronik gruplar hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında WBC, PNL ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P=0,01, P=0,01, P=0,03). Ayrıca sedimantasyon değerinin akut trombozlarda daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda hematolojik ve koagülasyon parametreleri

	AKUT TROMBOZ n=21 Mean±SS (min-max)	KRONİK TROMBOZ n=64 Mean±SS (min-max)	P
WBC(/mm³)	9067±3842 (4120-18710)	6850±4253 (760-24080)	0,01
PNL(/mm³)	6409±3626 (2490-16770)	4484±3219 (510-17300)	0,01
LENFO(/mm³)	1802,3±772,8 (880-3760)	1597±1160,7 (160-6520)	0,08
HB(gr/dl)	12,7±2,1 (9,1-17,4)	12,6±2,4 (7,4-17,5)	0,89
HCT(%)	39,2±6,2 (28,1-53)	39,4±7,2 (22,9-53,3)	0,47
MCV(fl)	86,6±5,7 (75-99,5)	84,8±8,9 (66,8-113,9)	0,35
MPV(fl)	9,75±1,1 (7,8-11,4)	9,8±1,6 (5,6-15,5)	0,85
RDW(%)	14,6±1,6 (12,4-19,2)	17,1±2,8 (12,9-24,9)	0
PLT(/mm³)	292857±143770 (110000-722000)	227984±156404 (31000-749000)	0,03
ESR(mm/saat)	27,7±21,4 (2-84)	17,7±14,9 (1-60)	0,07
PT(sn)	17,4±7,9 (10,5-40,6)	18,9±10,6 (9,5-72,6)	0,43
APTT(sn)	33,8±11,8 (23,6-70,3)	33,09±10,07 (0-65,6)	0,66
INR(INR)	1,5±0,7 (0,9-4,7)	1,65±0,8 (0,8-5,7)	0,43

Biyokimyasal parametreler açısından yapılan değerlendirmede akut ve kronik vakalar arasında total protein ve trigliserid seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (P=0,041, P=0,03). Trigliserid, ALT ve GGT değerlerinin akut trombozlarda total proteinin ise kronik trombozlarda daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda biyokimyasal parametreleri

	AKUT TROMBOZ n=21 Mean±SS (min-max)	KRONİK TROMBOZ n=64 Mean±SS (min-max)	P
AST(U/l)	45,2±58,7 (12,3-290)	46,7±86,5 (11-689)	0,88
ALT(U/l)	65,1±10,03 (11-529)	33,9±36,8 (8-207)	0,08
GGT(U/l)	138,2±234,2 (12-1072)	63,6±76,7 (8/470)	0,16
ALP(U/l)	134,1±113,6 (42-449)	151±215,4 (30-1622)	0,48
LDH(U/l)	264,6±97 (129-499)	324,5±547,4 (121-4570)	0,92
T.BİL(mg/dl)	1,9±2,5 (0,2-9,7)	1,8±2,4 (0,1-18,2)	0,64
D.BİL(mg/dl)	1,2±2 (0,1-8,3)	0,8±1,6 (0-12,2)	0,54
T.PRO(g/dl)	6,2±1,1 (4,5-8,4)	6,9±1,04 (4,6-8,9)	0,041
ALB(g/dl)	3,3±1,004 (1,8-5,1)	3,6±0,9 (1,6-5,2)	0,21
TG(mg/dl)	135,8±75,7 (58-308)	98,2±51,7 (25-265)	0,03
T.KOL(mg/dl)	148,5±54 (54-246)	147,6±61,3 (0-331)	0,79
HDL(mg/dl)	33,9±18,9 (0-70)	39,3±21,5 (0-116)	0,48
LDL(mg/dl)	85,8±40,6 (32,6-168,04)	86,8±42,1 (0-247,2)	0,98

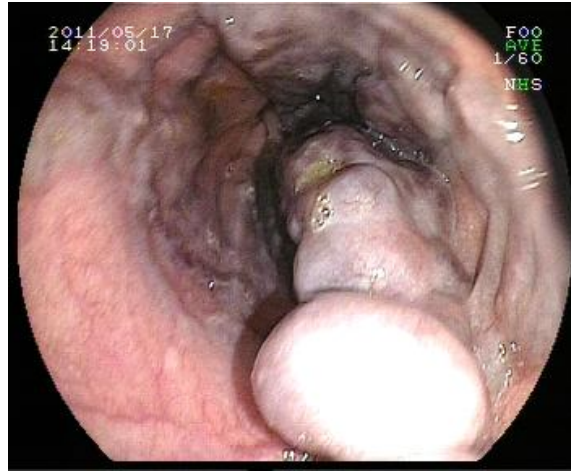
Toplam 78 hastaya takipleri boyunca üst endoskopik tetkik uygulandığı saptandı. Bu tetkikler sonucunda 45 (%52,9) hastada çeşitli evrelerde özofagus varisleri, fundal varisler ya da portal hipertansif gastropati tespit edildi. 33 (%38,8) hastada ise herhangi bir variköz yapıya rastlanmadı.

21 akut vakanın 17'sinde (%81) varis oluşumunu değerlendirmek üzere yapılan üst endoskopi sonucunda 1 (%4,8) akut vakada varis tespit edildi. 64 kronik trombozlu hastanın 61'inde (%95,3) yapılan endoskopik değerlendirme sonucunda ise 44'ünde (%68,8) çeşitli evrelerde varis olduğu saptandı. 17 (%26,6) kronik hastada ise herhangi

bir variköz yapıya rastlanmadı. Akut ve kronik tromboz hastaları arasında varis oluşumu açısından anlamlı fark tespit edildi ($P<0,0001$)(Tablo 16) (Şekil 5 ve 6).

Tablo 16. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda özofagus varisleri

	AKUT n=17 n(%)	KRONİK n=61 n(%)	P
ENDOSKOPI			
ÖZOFAGİAL VARİS	1(4,8)	44(68,8)	<0,0001



Şekil 5. Portal hipertansif trombozda özofagus varisi



Şekil 6. Portal hipertansif trombozda portal hipertansif gastropati

Yapılan etyolojik değerlendirmede tüm trombozların 2'sinin (%2,4) OKS kullanımını ile ilişkili olduğu, 8'inin (%9,4) gebelik ya da gebelik sonrası dönemde ortaya çıktığı görüldü. BH 7 (%8,2) vakada, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) 1(%1,2) vakada ve polikistik karaciğer hastalığı 1(%1,2) vakada mevcuttu. Vücudun diğer bölgelerinde eş zamanlı ya da farklı zamanlarda tromboz gelişen 21 (%24,7) vaka olduğu saptandı. Bunların 10'unda DVT, 5'inde DVT ve beraberinde PTE, 6'sında ise arteriyel tromboz geliştiği saptandı. Çocuklukta portal vene exchange transfüzyon öyküsü olan 1 (%1,2) vaka mevcuttu. MPH tespit edilen 17 (%20) vakanın 4'ünün (%4,7) PV, 13'ünün (%15,2) ET olduğu belirlendi. 72 hastada bakılan FVL mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 1(%1,2)/12(%14,1), 61 hastada bakılan MTHFR 1298C gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 9(%10,6)/28(%32,9), 71 hastada bakılan protrombin 20210A gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 0(%0)/9(%10,6) ve 71 hastada bakılan C677 MTHFR gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 4(%4,7)/31(%36,5) olarak saptandı. 68 hastada bakılan JAK2 gen mutasyonu 17 (%20) hastada pozitif olarak değerlendirildi. 84 hastada bakılan kriyoglobulin 1 (%1,2) hastada pozitif olarak tespit edildi. 78 hastada bakılan antifosfolipid antikorların 6 (%7,1) ve 73 hastada bakılan lupus antikoagulanın ise 11 (%13) hastada pozitif olduğu saptandı. 67 hastada yapılan PNH taramasında 1 (%1,2) hastada PNH tespit edildi. 74 hastanın homosistein seviyesi ölçüldü 23'ünde (%27,1) hiperhomosisteinemi tespit edildi. 84 hastada PC ile PS ve 82 hastada ise ATIII düzeyleri ölçüldü. PC eksikliği 47 (%55,3), PS eksikliği 46 (%54,1) ve ATIII eksikliği ise 29 (%34,1) hastada tespit edildi. 65 hastada ölçülen FVIII düzeyinin 44 (%51,8) hastada yüksek olduğu saptandı. 85 hastanın 37'sinde (%37,5) abdominal cerrahi öyküsü olduğu tespit edildi. Bu vakaların 7'sinin (%8,2) kolesistektomi, 9'unun (%10,6) splenektomi, 6'sının (%7,1) apendektomi ve 9'unun (%10,6) jinekolojik operasyonlar geçirdiği tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. Portal hipertansif trombozlarda genel etyolojik dağılım

	N	AKUT TROMBOZLAR n(%)
	85	
OKS		2(2,4)
GEBELİK		8(9,4)
BEHÇET HST.		7(8,2)
İBH		1(1,2)
POLİKİSTİK KC.		1(1,2)
DİĞER BÖLGELERDE TROMBOZ		21(24,7)
ÇOCUKLUKTA PORTAL VEN EX. TRANS.		1(1,2)
MYELOPROLİFERATİF HST.		17(20)
POLİSTEMİA VERA		4(4,7)
ESANSİYEL TROMBOSİTOZ		13(15,2)
FV LEİDEN MUTASYONU	72	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		1(1,2)/12(14,1)
MTHFR 1298C GEN MUTASYONU	61	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		9(10,6)/28(32,9)
PROTROMBİN 20210A GEN MUTASYONU	71	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		0(0)/9(10,6)
C677 MTHFR GEN MUTASYONU	71	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		4(4,7)/31(36,5)
JAK2 POZİTİFLİĞİ	68	17(20)
KRIYOGLOBULİN	84	1(1,2)
ANTİFOSFOLİPİD SENDROM	78	6(7,1)
PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ	67	1(1,2)
LUPUS ANTİKOAGULANI	73	11(13)
HİPERHOMOSİSTEİNEMİ	74	23(27,1)
PROTEİN C EKSİKLİĞİ	84	47(55,3)
PROTEİN S EKSİKLİĞİ	84	46(54,1)
ATIII EKSİKLİĞİ	82	29(34,1)
F8 DÜZEYİ YÜKSEKLİĞİ	65	44(51,8)
ABDOMİNAL CERRAHİ ÖYKÜSÜ	85	37(43,5)
KOLESİSTEKTOMİ		7(8,2)
SPLENEKTOMİ		9(10,6)
APENDEKTOMİ		6(7,1)
JİNEKOLOJİK OPERASYONLAR		9(10,6)
DİĞER*		6(7,1)

*travmaya sekonder operasyonlar, apse drenajı vs.

Yapılan etyolojik değerlendirmede akut trombozların 2'sinin (%9,5) OKS kullanımı ile ilişkili olduğu, 2'sinin (%9,5) gebelik ya da gebelik sonrası dönemde ortaya çıktığı görüldü. Akut 1 (%4,8) vakada BH, 1 (%4,8) vakada İBH tespit edilirken polikistik karaciğer hastalığı olan akut vaka tespit edilmedi. Akut tromboz hastaların 6'sında (%28,6) diğer bölgelerde tromboz geliştiği saptandı. MPH tespit edilen 4 (%19) akut vakanın 2'sinin (%3,1) PV, 2'sinin (%3,1) ET olduğu belirlendi. Akut tromboz vakalarında 17 hastada bakılan FVL mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 0(%0)/2(%9,5), 15 hastada bakılan MTHFR 1298C gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 1(%4,8)/10(%47,6), 17 hastada bakılan protrombin 20210A gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 0(%0)/3(%14,3), 17 hastada bakılan C677 MTHFR gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 1(%4,8)/8(%38,1) olarak saptandı. 18 hastada bakılan JAK2 gen mutasyonu 4 (%19) hastada pozitif olarak tespit edildi. 18 hastada bakılan antifosfolipid antikorların 2 (%9,5) hastada pozitif olduğu, 18 hastada bakılan lupus antikuagulanının ise 3 (%14,3) hastada pozitif olduğu belirlendi. Akut hastaların 15'ine PNH taraması yapıldı ancak PNH'ya rastlanmadı. 18 akut hastanın homosistein seviyesi ölçüldü ve 6'sında (%28,6) hiperhomosisteinemi tespit edildi. 19 akut hastada PC, PS ve ATIII düzeyleri ölçüldü. PC ve PS eksikliği 9'ar (%42,9) hastada, ATIII eksikliği ise 7 (%33,3) hastada tespit edildi. FVIII düzeyi, test edilen 15 akut hastanın 13'ünde (%61,9) yüksekti. 21 akut hastanın 7'sinde abdominal cerrahi öyküsü olduğu belirlendi.

64 kronik tromboz hastasının etyolojik değerlendirmesinde OKS kullanımı ile ilişkili olduğu tespit edilen tromboz vakasına rastlanmadı. 6 (%9,4) vakanın gebelik ya da gebelik sonrası dönemde ortaya çıktığı görüldü. Kronik 6 (%9,4) vakada BH olduğu tespit edilirken İBH hastalığı olan vaka tespit edilmedi. Polikistik karaciğer hastalığı olan 1 (%1,6) vaka saptandı. 15 (%23,4) kronik vakada diğer bölgelerde tromboz geliştiği tespit edildi. Çocuklukta portal ven exchange tranfüzyon öyküsü olan 1 (%1,6) hasta tespit edildi. MPH olan 13 (%20,3) kronik vakanın 2'sinin (%3,1) PV, 11'inin (%17,2) ET olduğu belirlendi. Kronik tromboz vakalarında 55 hastada bakılan FVL mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 1(%1,6)/10(%15,6), 46 hastada bakılan MTHFR 1298C gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 8(%12,5)/18(%28,1), 54 hastada bakılan protrombin 20210A gen mutasyonu homozigot/heterozigot oranı 0(%0)/6(%9,4), 54 hastada bakılan C677 MTHFR gen mutasyonu

homozigot/heterozigot oranı 3(%4,7)/23(%35,9) olarak saptandı. 50 hastada bakılan JAK2 gen mutasyonu 13 (%20,3) hastada pozitif olarak tespit edildi. 63 hastada bakılan kriyoglobülin testinde 1 (%1,6) hastada pozitiflik saptandı. Antifosfolipid antikörlerin bakılan 60 kronik hastanın 4'ünde (%6,3) pozitif olduğu, lupus antikuagulanın ise bakılan 55 hastanın 8'inde (%12,5) pozitif olduğu belirlendi. Kronik 52 hastaya PNH taraması yapıldı. 1 (%1,6) hastada PNH'ya rastlandı. 56 hastanın homosistein seviyesi ölçüldü. 17'sinde (%26,6) hiperhomosisteinemi tespit edildi. 65 kronik hastada PC, PS ve 63 hastada da ATIII düzeyleri ölçüldü. Eksiklik tespit edilme oranları sırasıyla 38 (%59,4), 37 (%57,8) ve 22 (%34,4) idi. FVIII düzeyi, ölçüm yapılan 50 kronik hastanın 31'inde (%48,4) yüksek olarak saptandı. 64 kronik hastanın 30'unda abdominal cerrahi öyküsü olduğu belirlendi. Akut ve kronik trombozlar arasında tablodaki genel etyolojik faktörler açısından anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Akut ve kronik portal hipertansif trombozlarda genel etyolojik dağılım

	N	AKUT TROMBOZLAR n(%)	N	KRONİK TROMBOZLAR n(%)	P
	21		64		
OKS		2(9,5)		0(0)	0,059
GEBELİK		2(9,5)		6(9,4)	1,0
BEHÇET HST.		1(4,8)		6(9,4)	0,67
İBH		1(4,8)		0(0)	0,24
POLİKİSTİK KC.		0(0)		1(1,6)	1,0
DİĞER BÖLGELERDE TROMBOZ		6(28,6)		15(23,4)	0,77
ÇOCUKLUKTA PORTAL VEN EX. TRANS.		0(0)		1(1,6)	1,0
MYELOPROLİFERATİF HST.		4(19)		13(20,3)	1,0
POLİSTEMİA VERA		2(3,1)		2(3,1)	1,0
ESANSİYEL TROMBOSİTOZ		2(9,5)		11(17,2)	0,72
FV LEİDEN MUTASYONU	17		55		
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		0(0)/2(9,5)		1(1,6)/10(15,6)	0,78
MTHFR 1298C GEN MUTASYONU	15		46		
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		1(4,8)/10(47,6)		8(12,5)/18(28,1)	0,20
PROTROMBİN 20210A GEN MUTASYONU	17		54		
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		0(0)/3(14,3)		0(0)/6(9,4)	0,67
C677 MTHFR GEN MUTASYONU	17		54		
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		1(4,8)/8(38,1)		3(4,7)/23(35,9)	0,90
JAK2 POZİTİFLİĞİ	18	4(19)	50	13(20,3)	0,56
KRİYOglobULİN	21	0(0)	63	1(1,6)	1,0
ANTİFOSFOLİPID SENDROM	18	2(9,5)	60	4(6,3)	0,61
PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNURİ	15	0(0)	52	1(1,6)	1,0
LUPUS ANTİKOAGULANI	18	3(14,3)	55	8(12,5)	1,0
HİPERHOMOSİSTEİNEMİ	18	6(28,6)	56	17(26,6)	1,0
PROTEİN C EKSİKLİĞİ	19	9(42,9)	65	38(59,4)	0,43
PROTEİN S EKSİKLİĞİ	19	9(42,9)	65	37(57,8)	0,44
ATIII EKSİKLİĞİ	19	7(33,3)	63	22(34,4)	1,0
F8 DÜZEYİ YÜKSEKLİĞİ	15	13(61,9)	50	31(48,4)	0,15
ABDOMİNAL CERRAHİ ÖYKÜSÜ	21	7	64	30	0,134
KOLESİSTEKTOMİ		1(4,8)		6(9,4)	
SPLENEKTOMİ		0(0)		9(14,1)	
APENDEKTOMİ		3(14,3)		3(4,7)	
JİNEKOLOJİK OPERASYONLAR		3(14,3)		6(9,4)	
DİĞER*		0(0)		6(9,4)	

*travmaya sekonder operasyonlar, apse drenajı vs.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar klinik alt gruplara göre sınıflandırıldı. 21 akut tromboz hastasının 15'i akut PVT, 3'ü akut BCS ve 3'ü de akut PVT+BCS grubuna dahil edildi. Kronik 64 tromboz hastasının ise 47'si kronik PVT, 11'i kronik BCS ve 6'sı kronik PVT+BCS olarak gruplandırıldı. Etyolojik faktörler açısından klinik alt gruplar homojen olmadığı için gruplar arasında karşılaştırma yapılmadı. Klinik alt grupların değerlendirilmesi Tablo 19'da görülmektedir.

Tablo 19. Etyolojik faktörlerin klinik alt gruplara göre değerlendirilmesi

	N	AKUT PVT n(%)	N	KRONİK PVT n(%)	N	AKUT BCS n(%)	N	KRONİK BCS n(%)	N	AKUT PVT+BCS n(%)	N	KRONİK PVT+BCS n(%)
	15	(17,6)	47	(55,3)	3	(3,5)	11	(12,9)	3	(3,5)	6	(7,1)
OKS		1(6,7)		0(0)		1(33,3)		0(0)		0(0)		0(0)
GEBELİK		1(6,7)		5(10,6)		0(0)		1(9,1)		1(33,3)		0(0)
BEHÇET HST.		0(0)		2(4,3)		0(0)		3(27,3)		1(33,3)		1(16,7)
İBH		1(6,7)		0(0)		0(0)		0(0)		0(0)		0(0)
POLİKİSTİK KC.		0(0)		1(2,1)		0(0)		0(0)		0(0)		0(0)
DIĞER BÖLGELERDE TROMBOZ		4(26,7)		10(21,3)		1(33,3)		4(36,4)		1(33,3)		1(16,7)
ÇOCUKLUKTA PORTAL VEN EX. TRANS.		0(0)		1(2,1)		0(0)		0(0)		0(0)		0(0)
MYELOPROLİFERATİF HST.		2(13,3)		11(23,4)		2(66,7)		1(9,1)		0(0)		1(16,7)
POLİSTEMİA VERA		2(13,3)		2(4,2)		0(0)		1(9,1)		0(0)		1(16,7)
ESANSİYEL TROMBOSİTOZ		0(0)		9(19,1)		2(66,7)		0(0)		0(0)		2(33,3)
FV LEİDEN MUTASYONU	14		44		2		7		1		4	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		0(0)/ 2(13,3)		1(2,1)/ 7(14,9)		0(0)/ 0(0)		0(0)/ 3(27,3)		0(0)/ 0(0)		0(0)/ 0(0)
MTHFR 1298C GEN MUTASYONU	13		37		1		6		1		3	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		1(6,7)/8(53,3)		6(12,8)/15(31,9)		0(0)/1(33,3)		1(9,1)/2(18,2)		0(0)/1(33,3)		1(16,7)/1(16,7)
PROTROMBİN 20210A GEN MUTASYONU	14		43		2		7		1		4	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		0(0)/3(20)		0(0)/5(10,6)		0(0)/0(0)		0(0)/1(9,1)		0(0)/0(0)		0(0)/0(0)
C677 MTHFR GEN MUTASYONU	14		43		2		7		1		4	
HOMOZİGOT/HETEROZİGOT		0(0)/8(53,3)		3(6,4)/17(36,2)		1(33,3)/0(0)		0(0)/3(27,3)		0(0)/0(0)		0(0)/3(50)
JAK2 POZİTİFLİĞİ	14	2(13,3)	39	9(19,1)	3	2(66,7)	7	1(9,1)	1	0(0)	4	3(50)
KRIYOGLOBULİN		0(0)		1(2,1)		0(0)		0(0)		0(0)		0(0)
ANTİFOSFOLİPİD SENDROM	14	1(6,7)	45	4(8,5)	3	1(33,3)	10	0(0)	1	0(0)	5	0(0)
PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ	15	0(0)	47	0(0)	1	0(0)	6	1(9,1)	1	0(0)	3	0(0)

	N	AKUT PVT n(%)	N	KRONİK PVT n(%)	N	AKUT BCS n(%)	N	KRONİK BCS n(%)	N	AKUT PVT+BCS n(%)	N	KRONİK PVT+BCS n(%)
	15	(17,6)	47	(55,3)	3	(3,5)	11	(12,9)	3	(3,5)	6	(7,1)
LUPUS ANTİKOAGULANI	14	3(20)	42	6(12,7)	3	0(0)	9	1(9,1)	1	0(0)	4	1(16,7)
HİPERHOMOSİSTEİNEMİ	14	6(40)	42	15(31,9)	3	0(0)	8	0(0)	1	0(0)	6	2(33,3)
PROTEİN C EKSİKLİĞİ	15	6(40)	47	28(59,6)	3	2(66,7)	11	5(45,5)	1	1(33,3)	6	5(83,3)
PROTEİN S EKSİKLİĞİ	15	7(46,7)	47	31(66)	3	1(33,3)	11	4(36,4)	1	1(33,3)	6	2(33,3)
ATIII EKSİKLİĞİ	15	5(33,3)	47	17(36,2)	3	1(33,3)	11	3(27,3)	1	1(33,3)	5	2(33,3)
F8 DÜZEYİ YÜKSEKLİĞİ	13	12(80)	41	25(53,2)	1	0(0)	6	4(36,4)	1	1(33,3)	3	2(33,3)
ABDOMİNAL CERRAHİ ÖYKÜSÜ	15		47		1		11		3		6	
KOLESİSTEKTOMİ		1(6,7)		4(8,5)		0(0)		1(9,1)		0(0)		1(16,7)
SPLENEKTOMİ		0(0)		7(14,9)		0(0)		1(9,1)		0(0)		1(16,7)
APENDEKTOMİ		3(20)		2(4,3)		0(0)		0(0)		0(0)		1(16,7)
JİNEKOLOJİK OPERASYONLAR		1(6,7)		5(10,6)		1(33,3)		1(9,1)		1(33,3)		0(0)
DİĞER*		0(0)		5(10,6)		0(0)		1(9,1)		0(0)		0(0)

*travmaya sekonder operasyonlar, apse drenajı vs.

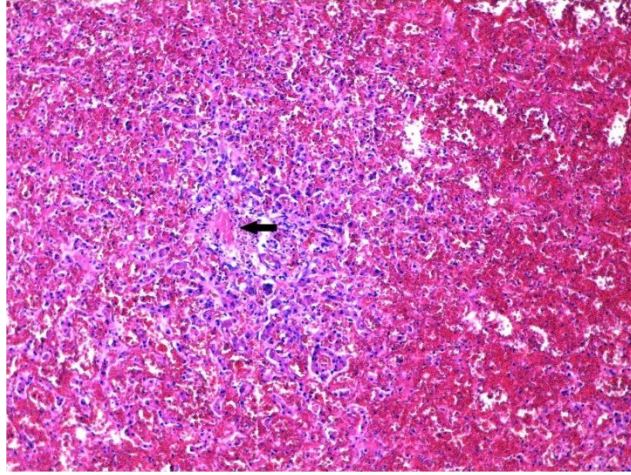
85 hastalık serimizde 13 (%15,3) hastaya vakaların ayırıcı tanısının yapılabilmesi için karaciğer biyopsisi yapıldığı tespit edildi. Biyopsilerin 6'sı (%7,05) normal olarak raporlandı. 2'sinde (%2,34) fibrozis tespit edilmedi fakat beraberinde parankimal nekroz saptandı. 2'sinde (%2,35) portal fibrozis, 2'sinde (%2,35) santral fibrozis ve 1'inde (%1,17) köprüleşen fibrozis/siroz geliştiği belirlendi. (Tablo 20).

Serimizde sadece 2 akut hastaya karaciğer biyopsisi yapıldığı tespit edildi. Bunlardan 1'inde (%50) santral fibrozis tespit edilirken diğerinde fibrozis saptanmadı. Fakat parankimal nekroz mevcuttu. Kronik vakaların ise 11'inde biyopsi yapıldığı bunlardan 6'sının (%54,5) normal olduğu, 1 (%9,1) hastada ise parankimal nekroz olmasına rağmen fibrozisin olmadığı tespit edildi. Biyopsi yapılan kronik trombozların 2'sinin (%18,2) portal fibrozis, 1'inin (%9,1) santral fibrozis ve 1'inin (%9,1) köprüleşen fibrozis/siroz olarak raporlandığı tespit edildi. Akut ve kronik trombozlar karaciğer biyopsi bulguları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların karaciğer biyopsi bulguları

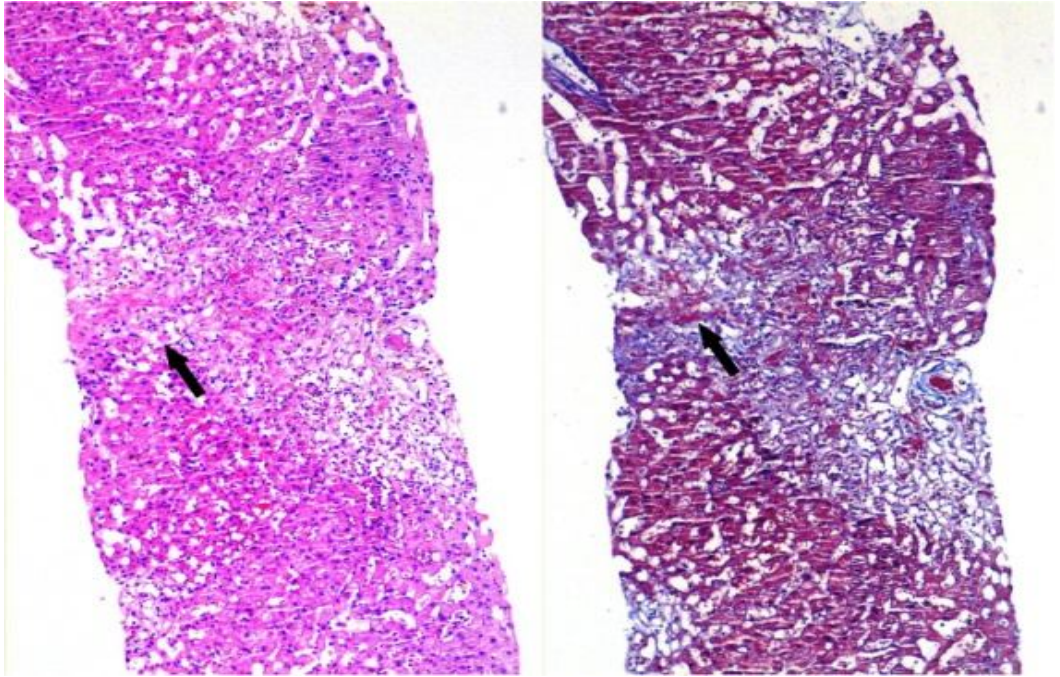
KARACİĞER BİYOPSİSİ (n=13)	AKUT n(%)	KRONİK n(%)	P=0,37
KARACİĞER NORMAL	0(0)	6(54,5)	
PARANKİMAL NEKROZ/FİBROZİS YOK	1(50)	1(9,1)	
PORTAL FİBROZİS	0(0)	2(18,2)	
SANTRAL FİBROZİS	1(50)	1(9,1)	
KÖPRÜLEŞEN FİBROZİS/SİROZ	0(0)	1(9,1)	

Yapılan karaciğer biyopsileri histolojik olarak incelendiğinde portal ven veya hepatik ven kalibrasyonlarının azaldığı, konjesyon bulgularının olduğu, hepatosit hasarı ve periportal fibrozise rastlanabildiği görüldü. Biyopsilerin histolojik özellikleri Şekil 7-10'da görülmektedir.



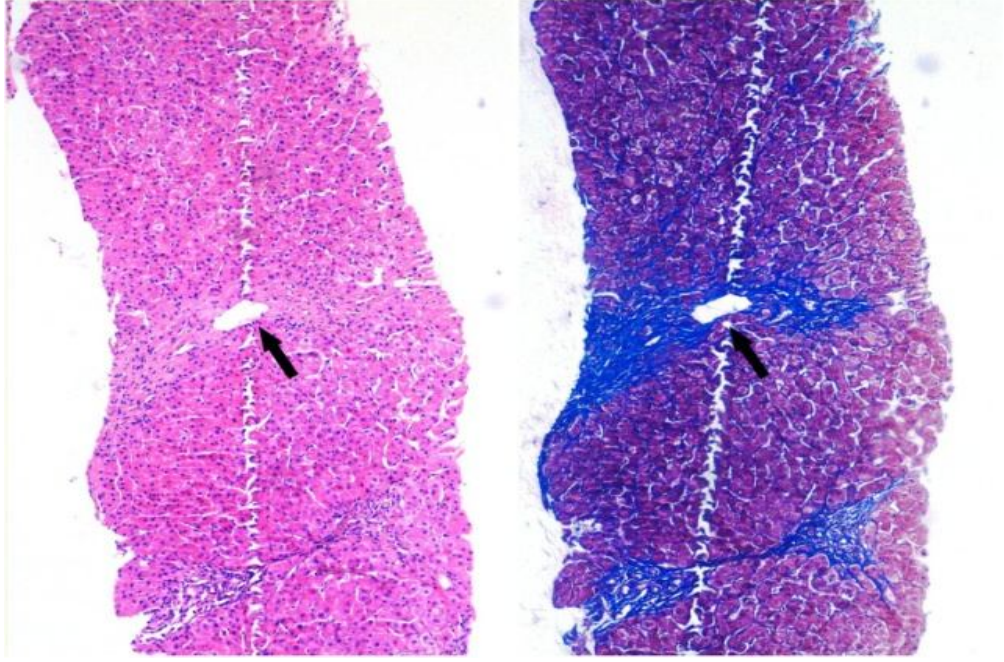
Şekil 7. Portal ven ve hepatic venin birlikte tutulduğu akut trombozun histolojisi

Portal ven ve hepatic venin birlikte tutulduğu akut tromboz vakasında karaciğerde masif konjesyon ve nekroz tespit edilirken, nispeten korunmuş portal alandaki portal vende trombüs görülmektedir (Hematoksilen-eozin,x100).



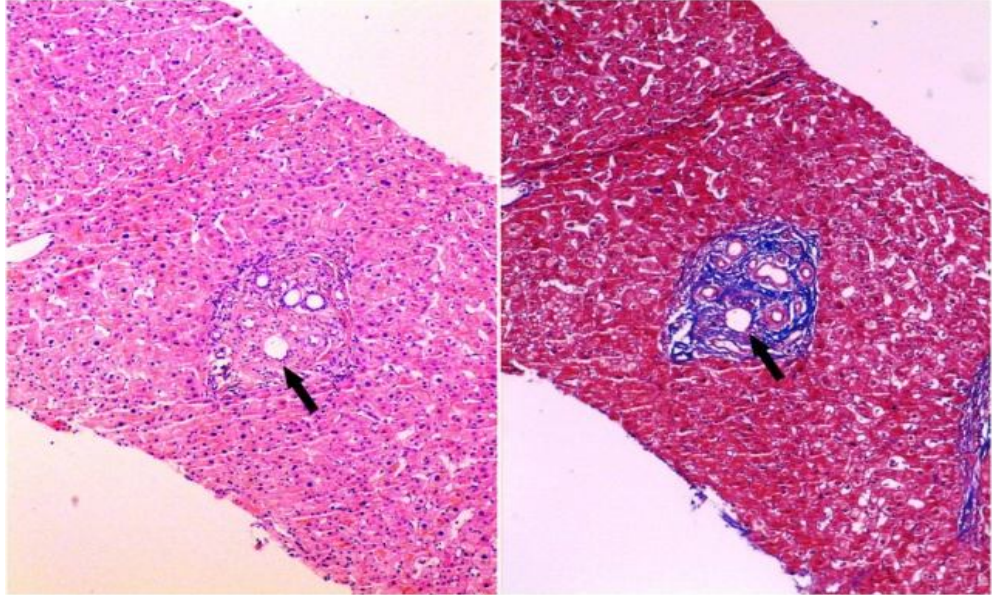
Şekil 8. Akut Budd-Chiari histolojisi

Akut Budd-Chiari histolojisinde karaciğer zon 3'te konjesyon, akut hepatosit hasarı görülmektedir, fibrozis izlenmemektedir (Hematoksilen-eozin,x100;Masson Trikrom,x100)



Şekil 9. Kronik Budd-Chiari histolojisi

Kronik Budd-Chiari histolojisinde hepatik ven dallarında daralma ve zon 3 fibrozis görülmektedir (Hematoksilen-eozin,x100;Masson Trikrom,x100).



Şekil 10. Portal ven trombozu histolojisi

Portal ven trombozunda, portal alanda portal ven kalibrasyonunda azalma görülmektedir (Hematoksilen-eozin,x100;Masson Trikrom,x100).

5. TARTIŞMA

Genel popülasyonda yapılan otopsi çalışmalarında PVT'nin prevalansının %1 olduğu saptanmış ve bu hastaların %28'inde siroz, %67'sinde karaciğer malignansisi (primer veya metastatik), %10'unda intrabdominal inflamatuvar süreç, %3'ünde ise MPH olduğu gözlenmiştir (138). Yani siroz ve malignite PVT'lerin en önemli nedenleri olup nonsirotik, nonmalign trombozlar genel popülasyonda nadir görülen hastalıklardandır.

Rajani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nonsirotik, nonmalign trombozlarda trombofilik durum %22, MPH %11, hormon replasman tedavileri %12, ciddi sistemik enfeksiyonlar %8, ekstra abdominal malignansiler %7 ve sistemik sebep bulunmayanlar ise %54 olarak saptanmıştır (139).

Primignani ve arkadaşları tarafından 2006 yılında 73 PVT ve 20 BCS'lu toplam 93 hastada yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşı 38(13-72) ve kadın/erkek oranları 56(%60,2)/37(%39,8) olarak değerlendirilmiş, çalışmadaki 73 PVT hastasının yaş ortalaması 42(13-66) kadın/erkek oranı 44(%60,3)/29(%39,7), 20 BCS hastasının yaş ortalaması 33(19-72) ve kadın/erkek oranı 12(%60)/8(%40) olarak tespit edilmiştir (140). Bizim serimizde hastaların ortalama yaşları 42,6±14,4(17-81) kadın/erkek oranları ise 41/44 idi. Cinsiyet ve yaş dağılımı dünya literatürü ile benzer özellikte idi. 21 akut trombozun yaş ortalaması 42,7±14,4; 64 kronik trombozun yaş ortalaması ise 42,6±14,6 idi. Akut trombozlarda kadın/erkek oranı 10/11, kronik tromboz vakalarında ise 31/33 idi. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından akut ve kronik tromboz vakaları arasında fark tespit edilmedi.

Primignani ve arkadaşları çalışmalarında hastaların hemogram parametrelerini de değerlendirmişlerdir. WBC değerleri ortalamasını tüm hastalarda $8,15(2,7-21,9) \times 10^9/L$ PVT'lu hastalarda $8,1(3,4-21,9) \times 10^9/L$ ve BCS'lu hastalarda $8,9(2,7-17,2) \times 10^9/L$ olarak tespit etmişlerdir. PLT değerleri ortalamasını ise tüm hastalarda $255 \times 10^9/L$, PVT'lu hastalarda $263 \times 10^9/L$ ve BCS'lu hastalarda ise $253 \times 10^9/L$ olarak saptamışlardır (140). Bizim çalışmamızda vakaların hemogram değerlerinin dünya literatürü ile benzer özellikte olduğu görüldü. Akut ve kronik ayrımı yapıldığında akut trombozlarda kroniklere göre lökositoz, nötrofil hakimiyeti, trombositoz ve sedimantasyon yüksekliği daha belirgindi. Bu değişiklikler akut inflamatuvar süreç ile izah edilebilir değişiklikler olarak yorumlandı. Yine akut ve kronik tromboz vakaları karşılaştırıldığında akut trombozlarda kronik trombozlara göre daha yüksek trigliserid seviyeleri tespit edildi. Bu yüksekliğin endotelial disfonksiyona neden olarak tromboza neden olabileceği düşünüldü. Keza kronik trombozlarda tespit edilen serum trigliserid değerleri düşüklüğünün mezenter tutulumuna bağlı gelişen yağ malabsorpsiyonu nedeniyle olabileceği fakat serimizde çok nadir mezenter ven tutulumuna rastlanması nedeniyle bu olasılığın daha düşük olduğu düşünüldü. Ayrıca akut trombozlarda total protein ve albümin değerleri kroniklere göre daha düşük saptandı. Bu düşüklük total protein değerlerinde anlamlıdır. Bu durum akut trombozlardaki vasküler hadisenin akut karaciğer yetersizliğine sebebiyeti ile izah edilebilir.

PC, PS ve AT III eksiklikleri de portal hipertansif tromboz etyolojisinde saptanan nedenlerdendir. Karaciğerde sentezlenen bu proteinler karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda düşük seviyelerde tespit edilebilmektedir (141).

Bombeli ve arkadaşları tarafından 42 nonsirotik portal ven trombozlu hastada yapılan bir çalışmada PC eksikliği 3 (%7,1) hastada, PS eksikliği 2 (%4,8) hastada ve ATIII eksikliği 2 (%4,8) hastada tespit edildi (142).

Egesel ve arkadaşlarının serisinde PC eksikliği %26, PS eksikliği %43 ve ATIII eksikliği %26 olarak saptanmıştır (143). Ancak bu çalışmada sirozlu ve hepatosellüler karsinomlu hastaların olması belki bu yüksek oranları açıklayabilir.

Yapılan bir başka çalışmada 53 BCS ve 33 nonsirotik PVT hastası alınmış. BCS vakalarının 7 (%13,2) tanesinde PC eksikliği, 3 (%5,7) tanesinde PS eksikliği, 2 (%3,8)

tanesinde ATIII eksikliği olduğu tespit edilmiş. PVT vakalarının ise 3 (%9,09) tanesinde PC eksikliği, 1 (%3,03) tanesinde PS eksikliği, 6 (%6,06) tanesinde de ATIII eksikliği saptanmıştır (144).

Bizim serimize malign hastalar ve kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen trombozlar dahil edilmedi. Hastalar PC, PS ve ATIII seviyeleri açısından değerlendirildi. Tüm hastaların 84'ünde ölçülen PC düzeyleri sonucunda 47 (%55,3) hastada PC eksikliği tespit edildi. Akut hastaların 9'unda (%42,9) ve kronik hastaların 38'inde (%59,4) PC eksikliği tespit edildi. Toplam 84 hastada bakılan PS eksikliği 9'u (%42,9) akut ve 37'si (%57,8) kronik olmak üzere toplam 46 (%54,1) hastada saptandı. 82 hastada yapılan tetkikler sonucu 29 (%34,1) hastada ATIII eksikliği tespit edildi. Akut hastaların 7'sinde (%33,3) ve kronik hastaların 22'sinde (%34,4) ATIII eksikliği saptandı. Bu üç faktör açısından akut ve kronik trombozlar karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Dünya literatürü ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek seviyelerin tespit edilmesinin hastaların antikoagülan tedavi farklılıkları nedeniyle olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte tromboz gelişiminin akut döneminde de eksiklik tespit edilebileceğinden tetkiklerin akut dönem sonrasında tekrarlanması gerektiği kanaatindeyiz

Deltenre P. ve arkadaşları 63 BCS hastasında FVL mutasyonu çalışmış, 20 (%31) tanesinde FVL mutasyonu olduğunu saptamışlardır. Saptanan mutasyonların hepsi heterozigottur. Ayrıca bu çalışmada değerlendirilen 63 BCS'den 47 tanesinde protrombin gen mutasyonuna (PGM) da bakılmış ve 3 (%6) vakada pozitif olarak saptanmıştır (145).

Bir başka çalışmada ise nonsirotik nonmalign 30 BCS ve 32 PVT'lu hastada FVL varlığını araştırılmış. BCS olan 7 (%23) hastada, PVT olan 1 (%3) hastada FVL saptanmıştır. Çalışmada BCS patogenezinde bu mutasyonun önemli bir rol oynadığı ve BCS etyolojisinde araştırılması gerektiği belirtilmiştir (146).

Nonsirotik 43 BCS ve 92 PVT hastasından oluşan bir başka seride BCS hastalarının 11 (%25,6) tanesinde FVL ve 2 (%4,7) tanesinde PGM pozitif olarak saptanmıştır. FVL mutasyonunun BCS ve PVT açısından önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

PGM'nin ise sık rastlanıyor olsa da BCS ve PVT açısından önemli bir risk faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir (147).

53 BCS ve 33 PVT hastanın alındığı bir başka çalışmada, BCS vakalarının 14 (%26,4) tanesinde ve PVT vakalarının 2 (%6,06) tanesinde FVL mutasyonu rastlandığı görüldü (144).

Egesel ve arkadaşları PVT'lu hastalarda FVL mutasyonunu %30, PGM ise yaklaşık %14 oranında saptamışlardır (143).

Kontrol grubunun bulunmadığı serimizde toplam 72 hasta FVL mutasyonu açısından genetik tetkiklerle değerlendirildi. 2'si akut, 11'i kronik tromboz olmak üzere toplam 13 vakada FVL mutasyonu tespit edildi. Homozigot PGM'ye serimizdeki hastalarda rastlanmadı. Bu açıdan değerlendirilen 71 vakada, sadece 3 akut ve 6 kronik hastada heterozigot mutasyona rastlandı. Akut ve kronik tromboz vakaları arasında FVL ve PGM mutasyonları açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar dünya literatürü ile benzerlik göstermektedir. FVL mutasyonu PGM'ye göre daha sık rastlanılan bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

XM ve arkadaşlarının 41 nonsirotik BCS'lu hastada yaptıkları çalışmada MTHFR C677 geninde homozigot mutasyon %22 ve heterozigot mutasyon %46,3 olarak saptanmıştır. Rölatif tromboz riskinin homozigot mutasyonu olanlarda 3,3 kat ve heterozigot mutasyonu olanlarda 1,6 kat arttığı hesaplanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak MTHFR C677 genindeki homozigot mutasyonun BCS için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (148).

Metaanalitik bir çalışmada nonsirotik BCS ve PVT hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda homozigot MTHFR mutasyonuna sahip oldukları, farkın BCS'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu fakat nonsirotik PVT hastalarında istatistiksel anlamlılığın tespit edilmediği ortaya konmuştur. Bu metaanalize ülkemizden Çolak ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışma ile Erkan ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmalar da dahil edilmiştir (149).

Serimizdeki 85 hasta MTHFR 1298C ve MTHFR C677 gen mutasyonları açısından da değerlendirildi. Toplam 61 hastada MTHFR 1298C gen mutasyonu araştırıldı. Bu

hastaların 37'sinde mutasyon tespit edildi. MTHFR 1298C açısından tetkik edilen 15 akut tromboz hastasından 11'inde, 46 kronik trombozun ise 26'sında mutasyon tespit edildi. Toplam 71 hastada MTHFR C677 mutasyonu araştırıldı. Bu hastaların 35'inde mutasyon tespit edildi. 17 akut hastanın 9'unda, 54 kronik hastanın ise 26'sında mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Akut ve kronik tromboz vakaları arasında bu iki gen mutasyonu açısından yapılan değerlendirmede anlamlı fark tespit edilmedi.

XM ve arkadaşları nonsirotik 41 BCS'lu hasta ile 80 sağlıklı kontrolün plazma homosistein seviyelerini karşılaştırmışlardır. Plazma homosistein konsantrasyonu ortalaması vaka grubunda 20.15 $\mu\text{mol/L}$ ve kontrol grubunda 15.80 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (148). 141 nonsirotik nonmalign PVT hastasının alındığı bir başka çalışmada ise, 8 vakada hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir (150). Serimizde homosistein seviyesi toplam 73 hastada değerlendirildi. 6'sı (%28,6) akut ve 17'si (%26,6) kronik toplam 23 hastada hiperhomosisteinemi tespit edildi. Hiperhomosisteinemi açısından akut ve kronik gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Yapılan bir çalışmada BCS'lu hastalarda antikardiyolipin IgG antikor seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır (151). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada nonsirotik PVT hastalarında da antikardiyolipin IgG'nin kontrol grupları ile karşılaştırıldığı ve seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğundan bahsedilmektedir (152). Hacettepe'den Egesel ve arkadaşları Türk hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada PVT'de AFS sıklığını, nedeni saptanan hastalar arasında %3,8 olarak bildirmiştir (153).

Bizim serimizdeki 85 hastanın 78'inde antifosfolipid antikorlar değerlendirildi ve 6'sında (%7,1) pozitif değerler saptandı. Bu hastaların 2'si (%9,5) akut, 4'ü (%6,3) kronik tromboz vakasıydı. Akut ve kronik tromboz hastaları arasında antifosfolipid antikor pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Yapılan bir metaanalizde lupus antikoagülan pozitifliği açısından nonsirotik PVT hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını gösteren 3 çalışma olduğu, bunların 2'sinin Amitrano ve arkadaşları tarafından birinin ise Egesel ve arkadaşları tarafından yapıldığı belirtilmiştir (154).

Serimizde lupus antikoagülan açısından tetkik edilen 73 hastanın 11'inde (%13) pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ü (%14,3) akut, 8'i (%12,5) kronik trombozdu. Lupus antikoagülan açısından akut ve kronik vakalar arasında anlamlı fark saptamadık.

Seyahi ve arkadaşları tarafından kayıtlı 9000 BH'nın taranması sonucu 43 BCS'lu hasta tespit edilmiş. Klinik belirtilerin sessiz seyrettiği vakalarda prognoz daha iyi iken semptomatik hastalarda mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur (155).

Bizim serimizde 1 (%4,8) akut, 6 (%9,4) kronik olmak üzere toplam 7 (%8,2) vakada BH mevcuttu. Akut ve kronik vakalar arasında bu açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

Cerrahi girişim kendi başına PVT nedeni olabileceği gibi altta yatan bir trombofilik hastalık için de tetikleyici olabilir. Yapılan bir çalışmada 53 BCS hastasının 3'ünde cerrahi öyküsü olduğu saptanmış. Cerrahi kazanılmış risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (144).

Serimizdeki hastalar hayatının herhangi bir dönemindeki cerrahi öyküsü açısından sorgulandılar. Yıllar öncede geçirdikleri cerrahilerde dahil edildiğinde 37 (%43,5) vakada abdominal cerrahi öyküsü olduğu görüldü. Akut hastaların 7'sinde (%33,3) ve kronik hastaların 30'unda (%46,8) abdominal cerrahi öyküsü mevcuttu. Akut vakaların 1'inde (%4,8) kolesistektomi, 3'ünde (%14,3) apendektomi ve 3'ünde (%14,3) jinekolojik operasyon öyküsü vardı. Kronik hastaların ise 6'sında (%9,4) kolesistektomi, 9'unda (%14,1) splenektomi, 3'ünde (%4,7) apendektomi ve 6'sında (%9,4) da jinekolojik operasyon öyküsü mevcuttu. Akut ve kronik vakalar arasında abdominal cerrahi öyküsü açısından fark tespit edilmedi.

Etyolojik sebeplere bakıldığında serimizde saptanan faktörler dünya literatürü ile benzer özelliktedirler. Geçirilmiş cerrahi öyküsü yüksek oranda çıksa da, bu öyküye serimizdeki vakaların uzun yıllar önce geçirdiği cerrahilerde dahil edilmiş olup, bir neden-sonuç ilişkisinde direkt bağlantılı olduğunu söyleyebilmek zordur. Ancak splenektominin önemli bir faktör olduğu ve sonrasında kronik PVT'na sebep olabileceği ortadadır. Bu nedenle splenektomi endikasyonunun çok seçici konulması gerektiği kanaatindeyiz.

FVIII seviyesinin tromboz ile ilişkisi son yıllarda ortaya çıkarılmıştır. Martinelli ve arkadaşları 58 PVT'lu hastada yaptıkları çalışmada 35 (%20) hastada FVIII yüksekliği tespit etmiş ve bu yüksek FVIII seviyelerinin artmış ekstrahepatik portal ven oklüzyonu riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (156). Bizim serimizde 65 hastada FVIII seviyesi ölçülmüş. Tetkik edilen 15 akut hastanın 13'ünde (%61,9) ve 50 kronik hastanın 31'inde (%48,4) yüksek FVIII seviyeleri tespit edilmiştir. Akut ve kronik vakalar arasında fark tespit edilmemiştir.

Nonmalign nonsirotik 127 BCS ve 100 PVT hastasının dahil edildiği bir çalışmada, BCS hastalarının 2'sinde (%1,6) ve PVT hastalarının 1 tanesinde (%1) periferik kandan yapılan flow sitometri tetkiki ile PNH tanısı konmuştur (157). Bizim serimizde ise 15 akut ve 52 kronik hasta PNH açısından flow sitometrik yöntemle tetkik edildi. Sadece 1 vakada PNH pozitifliği tespit edildi. Bu hasta kronik BCS hastasıydı. Akut ve kronik tromboz vakaları arasında PNH açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Yapılan bir çalışmada 53 BCS hastası kazanılmış risk faktörleri açısından değerlendirilmiş 2 hastada gebelik 1 hastada OKS kullanımı neden olarak saptanmıştır (144). Serimizde ayrıca akut trombozlardan 2'sinin (%9,5) ve kronik trombozlardan 6'sının (%9,4) gebelik ile ilişkili olduğu tespit edildi. Serimizde OKS kullanımı ile alakalı tromboz gelişen 2 (%2,4) vaka tespit edildi. Bu iki vaka akut tromboz vakasıydı. Ayrıca serimizdeki hastalardan sadece 1'inde çocuklukta portal vene exchange transfüzyon öyküsü mevcuttu.

JAK2 mutasyonu özellikle occult MPH tanısı koymada değerli bir yöntemdir. Birçok araştırmada JAK2 V617F mutasyonunun prevalansı PV'luların %65–97'sinde (158), ET'lilerin %23–57'sinde (159) ve MF'luların %35–57'sinde (160) bulunmuştur. BCS'luların %40'ında ve PVT'luların %35'inde (140) JAK2 mutasyonu saptanmaktadır.

141 nonsirotik PVT hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 35 (%24,8) hastada JAK2 mutasyonu pozitif olarak tespit edilmiştir. 13 hastaya MPH tanısı konulmuştur. Bunların 1 tanesi PV, 9 tanesi ET ve 3 tanesi ise PMF olarak değerlendirilmiştir (150).

Stefano ve arkadaşları çalışmalarında BCS'lu hastaların %33,3'ünde ve PVT'lu hastaların %41,3'ünde JAK2 gen mutasyonu saptamışlardır (161).

Patel RK ve ark. çalışmalarında idiyopatik BCS'lu hastalarda JAK2 gen mutasyonu %58.5 oranında tespit etmişlerdir (162). Bu sonuç MPH'in hepatik ven trombozunda PVT'una göre daha sık olarak saptanmasıyla ilişkili olabilir.

Serimizdeki 68 hastaya JAK2 mutasyonunu belirlemek üzere testler yapıldı ve 17'sinde (%20) JAK2 mutasyonu saptandı. Hastaların 4'ü (%19) akut tromboz ve 13'ü (%20) kronik tromboz vakası idi. Akut ve kronik trombozlar arasında JAK2 mutasyonu açısından fark tespit edilmedi. Tespit edilen 17 JAK2 pozitif vakanın 13'ü PVT'lu, 4'ü BCS'lu hasta idi.

Valla ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada MPH kronik PVT'nin %48'inden sorumlu tutulmuştur (163). Denninger ve arkadaşlarının kronik PVT'lu 36 hastada yaptığı çalışmada ise bu oran %30 olarak saptanmıştır (164). Bizim çalışmamızda 85 hastanın 17'sinde (%20) MPH tespit edildi. Bu hastaların 4'ü akut (%19) ve 13'ü (%20,3) kronik tromboz vakasıydı. MPH tespit edilen 17 hastanın 4'ü PV, 13'ü ET idi. Myelofibrozis tanısı alan hasta olmadı.

Karın ağrısı ile başvuran hastalarda nedenin vasküler sebepler de olabileceği akla gelmelidir. Özellikle akut karın ağrısı ile başvuran ve 24 saati geçen nedeni saptanamayan karın ağrılarında akut PVT akla gelmelidir. Kronik PVT'nin ise daha ziyade portal hipertansiyon kliniği ile yani varis kanaması, asit, SM ile başvuracağı bilinmelidir. Gerek akut gerekse kronik trombozlarda yaş ve cinsiyet yönünden belirleyici bir unsur yoktur. Her yaş ve cinsiyette karşımıza çıkabilmektedir.

Özofagus varisleri kronik portal hipertansif trombozların ağırlıklı bir bulgusu olmakla birlikte serimizde bir akut tromboz vakasında varis tespit ettik. Varislerin derecesi ve bütünlüğü antikoagülasyon için önem arz edeceğinden gerek akut gerekse kronik trombozlarda antikoagülasyon öncesi üst endoskopi ile varisler mutlaka değerlendirilmelidir.

Serimizde akut ve kronik trombozlar ayrı ayrı ele alınarak etyolojik faktörler açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bu bizim ulaşabildiğimiz kadarı ile batı literatürlerinde akut ve kronik tromboz etyolojilerini aynı seride karşılaştıran ilk çalışmadır. Akut ve kronik trombozlar arasında etyolojik yönden farklılık saptanmamıştır.

Serimizde PC eksikliği (%55,3), PS eksikliği (%54,1) ve FVIII düzeyi (%51,8) yüksekliği en sık rastlanılan etyolojik faktörler olarak tespit edildi. Ayrıca BH serimizdeki tüm vakalarda %8,2 ile önemli bir yer tutmaktadır. Dünyadaki diğer serilerden farklı olarak BH Türkiye’de önemli bir portal hipertansif tromboz nedenidir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda etyolojik faktör dağılımı araştırılan nonsirotik nonmalign portal hipertansif tromboz hastalarında;

- 1) PC eksikliği, PS eksikliği ve FVIII düzeyi yüksekliğinin en sık rastlanılan etyolojik faktörler olduğu,
- 2) Akut vakalarda en sık rastlanılan etyolojik faktörün FVIII düzeyi yüksekliği olduğu,
- 3) Kronik vakalarda en sık rastlanılan faktörlerin ise PC ve PS eksikliği olduğu
- 4) Türkiye'deki etyolojik faktör dağılımının dünya literatürü ile benzerlik gösterdiği,
- 5) Özellikle ülkemizde Behçet Hastalığının ayırıcı tanıda dikkate alınması gerektiği,
- 6) Akut ve kronik tromboz hastalarında demografik veriler (yaş, cinsiyet) açısından anlamlı fark olmadığı,
- 7) Akut hastaların tamamının ilk başvuru şikayetinin karın ağrısı olduğu,
- 8) Kronik tromboz hastalarının akut tromboz hastalarına göre daha çok GİS kanama şikayetleri ile başvurduğu,
- 9) Akut trombozların fizik muayenesinde iktere daha sık rastlandığı,
- 10) Akut trombozların hematolojik değerlendirilmesinde WBC, PNL ve PLT değerlerinin kronik trombozlara göre daha yüksek olduğu,

- 11)Biyokimyasal incelemelerde total protein düzeyinin kronik trombozlarda, trigliserit düzeyinin ise akut trombozlarda daha yüksek olduğu,
- 12)Yapılan üst endoskopik incelemelerde kronik trombozlarda daha yüksek oranda özofajial varislere rastlandığı,
- 13)Genel etyolojik faktörler açısından akut ve kronik trombozlar arasında anlamlı fark olmadığı (Tablo 18),

tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Hülügü S. Portal Venöz Sistem ve Portal Hipertansiyon. In: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek D, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 1. baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri, 2007;439-473.
2. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatology* 2013;7:141.
3. Türker İ. Portal Hipertansiyon, İç Hastalıkları Dergisi 2008; 15(2):88-89.
4. JC G., J G., Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatology* 2012;57:458.
5. <http://www.uptodate.com/contents/portal-hypertension-in-adults>
6. Brie're J.B., M.D. Budd-Chiari Syndrome and Portal Vein Thrombosis Associated with Myeloproliferative Disorders Diagnosis and Management *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 208–218.
7. Hirshberg, B, Shouval, D, Fibach, E, et al. Flow cytometric analysis of autonomous growth of erythroid precursors in liquid culture detects occult polycythemia vera in the Budd-Chiari syndrome. *J Hepatology* 2000;32:574-8.
8. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatology* 2006; 3: 505-515.
9. 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 Gastroenterology* 2006; 12: 2115-2119.
10. Jansen LA, Garcia-Pagan JC, Elias E, Men-tha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *Journal of Hepatology* 2003;38:364-71.
11. Franchis D. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2005;43:167-76.

12. Singh V, Sinha SK, Nain CK, Bambery P, Kaur U, Verma S, et al. Budd-Chiari syndrome: our experience of 71 patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000;15: 550-4.
13. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol* 1995;22: 1-9.
14. Bayraktar Y, Balkancı F, Kansu E, Kayhan B, Arslan S, Eryılmaz M, et al. Budd-Chiari syndrome: analysis of 30 cases. *Angiology* 1993; 44: 541-51.
15. Valla DC. The diagnosis and management of Budd-Chiari Syndrome: Consensus and controversies. *Hepatology* 2003;38: 793-803.
16. Narayanan Menon KV, Shah V, Kamath PS, The Budd-Chiari Syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:578-8.
17. Rossle M, Olschewski M, Siegerstetter V, Berger E, Kurz K, Grandt D. The Budd-Chiari Syndrome: Outcome after treatment with the tranjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery* 2004;135:394-403.
18. Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology* 1991;100:1324-31.
19. Erden A, Budd-Chiari Syndrome: A review of imaging finding. *European Journal of Radiology* 2007;61: 44-56.
20. Kamath S, Budd-Chiari Syndrome: Radiologic Findings, *Liver Transpl* 2006;12: 21-22.
21. Noone TC, Semelka RC, Siegelman ES, Balci NC, Hussain SM, Kim PN, et al. Budd-Chiari Syndrome: spectrum of appearances of acute, subacute and chronic disease with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 200;1:44-50.
22. Vilgrain V, Lewin M, Vons C, et al. Hepatic nodules in Budd-Chiari Syndrome: imaging features. *Radiology* 1999;210:443-50.

23. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, et al. Aiming at Minimal invasiveness a Therapeutic Strategy for Budd-Chiari Syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308-16.
24. Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-80.
25. Wang ZG, Zhang FJ, Yi MQ, Qiang LX. Evolution of management for Budd-Chiari syndrome: a team's view from 2564 patients. *ANZ J Surg* 2005;75:55-63.
26. Wang ZG, Zhang FJ, Qiang Li X, Yi Meng Q. Management of Budd-Chiari syndrome: what is the best approach? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004;19:S212-S8.
27. Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Section VII: Vascular Disease of The Liver. Chapter 47 Portal and Splenic Vein Thrombosis. Boyer T., Wright T., Manns M. *Zakim and Boyer's Hepathology*. 5th ed. p.905-14.
28. Belli L, Romani F, Riolo F, et al. Thrombosis of portal vein in absence of hepatic disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:46.
29. Amitrano, L, Anna Guardascione, M, Brancaccio, V, et al. Risk factors and clinical presentati on of portal ve in thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736.
30. Valla DC, Condat B. Portal ve in thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000;32:865-71.
31. Valla DC, Condat B, Lebrech D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl 3):S224-S7.
32. Harmancı O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: Etiology, clinical out comes *World J Gastroenterol* 2007;13: 2535-40.
33. Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma.Observations in ten patients.*Gastroenterology*1984;87:1150-3.

34. Okuda, K, Ohnishi, K, Kimura, K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89:279.
35. DeLeve LD, et al. *Hepatology* 2009. deFranchis R, et al. (BavenoV) *J Hepatology* 2010.
36. DeLeve LD, et al. *Hepatology* 2009. Ponziani FR, et al. *World J Gastroenterology* 2010.
37. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-4.
38. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-7.
39. Harada H, Imamura H, Miyagawa S, Kawasaki S. Fate of the human liver after hemi hepatic portal vein embolization: cell kinetic and morphometric study. *Hepatology* 1997;26:1162-70.
40. Taylor CR. Computed tomography in the evaluation of the portal venous system. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:167-72.
41. Taylor CR, McCauley TR. Magnetic resonance imaging in the evaluation of the portal venous system. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:268-73.
42. Van Gansbeke D, Avni EF, Delcour C, et al. Sonographic features of portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:749-52.
43. Chamouard, P, Pencreach, E, Maloisel, F, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999;116:144.
44. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage, *N Eng J Med* 2001;324: 669-681.
45. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları* 2005 1.baskı, bölüm 9, s: 887-883.

46. Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG. Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. *J Biol Chem* 1995;270:4053.
47. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*,1994;369:64–67.
48. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.
49. Bauer KA. Activated protein C resistance and factor V Leiden. UpToDate version 19.3,2012.
50. Berker B, Cengiz L. Gestasyonel Trombofili. Ed: Beksa S, Demir N, Ko A, Yliksele A. *Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network, 2001:715-727.
51. Beyan C. Trombofilili hastada tanısal yaklaşım. *Türk Hematoloji Derneği Temel Hemostaz Tromboz Kursu*, Eylül 2007;68-75.
52. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1505–1508.
53. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med*, 2002;126:1304.
54. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*,10th Edition. Williams and Wilkins Comp. 1998;1781-1818.
55. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993;90:1004.
56. Bauer KA. Prothrombin gene mutation. UpToDate version 19.3,2012.

57. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
58. Goodnight SS, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In Williams Hematology Textbook, Sixth edition (ed: Ernest Beutler) McGraw Hill Medical Publishing, 2001, page: 1697-1714.
59. Ar C. Kalıtsal Trombofililer 2011: Erişkin Görüş. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Antalya Kasım 2010; 112-115.
60. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210 A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:215-218.
61. Rosenblatt DS. metyhlenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med* 2001;24:56-59.
62. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human metyhlenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Gen* 2000;8: 725-729.
63. Türk Hematoloji Derneği Hemostaz Ve Tromboz Alt Komitesi. Venöz Tromboembolizm El Kitabı,2004.
64. Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the Metyhlenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Med Sci* 1998;95:13217-13220.
65. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in metyhlenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol GenetMetab* 1998; 64:169-172.
66. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, et al. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the metyhlenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr* 2000;130:2238-2242.

67. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. *Arch Intern Med* 1998;158:1301-1306.
68. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
69. Jacques P, Bostom A, Williams R: Relation between folate status a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996;93:7-9,.
70. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004;24:645-52.
71. Frosst P at al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
72. Kang SS at al. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987;36:458-62.
73. Nygard O at al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. *J Am Med Assoc* 1995;274:1526-33.
74. Tsai J-C at al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369-73.
75. Bienvenu T, Ankri A, Chadeaux B, Montalescot G, Kamoun P: Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis. Relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb Res* 1993;70:123-129 262-73.
76. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal F: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-762.
77. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM: Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 1997;20:286-294.

78. Bauer KA. Protein C deficiency. UpToDate version 2012;19.3.
79. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, Fitches AC, Cooper DN, Millar DS, Jochmans K, Perry DJ, Okajima K, Thein SL, Emmerich J. Antithrombin mutation database: 2nd update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997;77:197–211.
80. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency. *Arch Patol Lab Med*, 2002;126:1326-1337.
81. Kolodziej M, Comp PC. (1993). Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. *Curr Op Hematology*, 1993;301:25.
82. Faioni EM, Franchi F, Krachmalnicoff A, et al Low levels of the anticoagulant activity of protein C in patients with chronic renal insufficiency: an inhibitor of protein C is present in uremic plasma. *Thromb Haemost* 1991;66:420.
83. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. (2002). A review of technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med*, 2002;126:1349.
84. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematology* 2010;85:947.
85. Bauer KA. Antithrombin (AT III) deficiency. UpToDate version 2012;19.3.
86. Ar C. Kalıtsal Trombofililer 2011: Erişkin Görüş. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Antalya Kasım 2010;112-115.
87. Finazzi G, Caccia R, Barbui T: Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: A review of 404 cases. *Thromb Haemost*, 58:1094,1997.
88. Dahlback B at al. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenetic factor for venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607.

89. Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MMW, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
90. Picardi M., Muretto P. et al, Budd-Chiari syndrome in chronic myeloid leukemia, *Haematologica* 2000;85:429.
91. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med.* 2004 Aug;256(2):161-5.
92. Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O, Yi T, Tang B, Miura O, Ihle JN: JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell*, 74:227-236,1993.
93. Zaleskas VM, Krause DS, Lazarides K, Patel N, Hu Y, Li S, Van Etten RA: Molecular Pathogenesis and Therapy of Polycythemia Induced in Mice by JAK2 V617F. *Plos One*, 1(1): doi: 2006;10.1371/journal.pone.0000018.
94. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2013;162:730–47.
95. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002 Dec 15;100(13):4272-90. Epub 2002 Aug 8.
96. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Varidman J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO, OMS, International Agency for Research on Cancer, 4th ed. Lyon, 2008.
97. Ridell B, Carneskog J, Wedel H, Vilén L, Høgh Dufva I, Mellqvist UH, Brywe N, Wadenvik H, Kutti J. Incidence of chronic myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden 1983-1992. *Eur J Haematology.* 2000 Oct;65(4):267-71.

98. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, ve ark. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-3476.
99. Beer AP, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematology Educ Program*.2009;621-628.
100. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 107:4214-4222.
101. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematology* 2005; 128:275-290.
102. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995; 123:656-664.
103. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, ve ark. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest*. 2001; 120(3):801-808.
104. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342:1255-1265.
105. Dingli D, Grand FH, Mahaffey V, Spurbeck J, Ross FM, Watmore AE, et al. der(6)t(1;6), (q21-23;p21.3): a specific cytogenetic abnormality in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Hematology* 2005;130:229-232.
106. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
107. Bartlett RP, Greipp PR, Tefferi A et al. Extramedullary hematopoiesis manifesting as a symptomatic pleural effusion. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:1161-1164.

108. Thiele J, Kvasnicka HM, Hematopathologic findings in chronic idiopathic myelofibrosis. *Semin oncol* 2005;32:380-394.- 66.
109. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
110. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins lupus cohort. *Thromb Res* 2004;114:593–5.
111. Küçükkaya R, İnanç M, Pekçelen Y. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji, XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2004,21:1.
112. Mala Kaul, Doruk Erkan, Lisa Sammaritano, Michael D Lockshin. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum dis* 2007;66:927-930.
113. Piette JC, Cacoub P: Antiphospholipid syndrome in the elderly: Caution. *Circulation* 97:2195, 1998. [PMID: 9631867].
114. Provenzale JM, Ortel TL, Allen NB: Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: Lesion distribution and imaging findings. *AJRAm J Roentgenol* 170:285, 1998. [PMID: 9456930].
115. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, et al: Risk factors for deep venous thrombosis of the lower extremities. *Ann Intern Med* 126:707, 1997. [PMID: 9139557].
116. Love PE, Samuel AS. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-692.
117. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993;342:341-344.
118. Kunieda T. Antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension. *1996;35:842-843.*
119. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S on behalf of APASS. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23(supp I):29-32.

120. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* 2001;80:355-378.
121. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DC, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
122. Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, Brecqueville M, Adélaïde J, Rey J, Vainchenker W, Bernard OA, Chaffanet M, Vey N, Birnbaum D, Mozziconacci MJ. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Epub* 2009 Jul 16.
123. Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an historical overview. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008: 93-103.
124. Goldman L., Schafer A.I., *Goldman's Cecil Medicine* 2015:p.1201.
125. Rosti V. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2000; 85(1): 82-7.
126. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*. 1989; 84(1):7-17.
127. Parker CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: *Williams Hematology*. 8th ed. Kaushansky K, ed. California, CA: McGraw-Hill; 2010: 521-31.
128. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-3709.
129. Van Bijnen ST, Van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Thromb Haemost* 2012;10:1.
130. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clinical and experimental rheumatology*19, S6-12.

131. Azizlerli G. et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*, 2003. 42(10): p. 803-6.
132. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, Tuna S, Cetin T, Sarikaya Y. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug; 22 (4 Suppl 34):S53-5.
133. Gül A. et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Annals of the rheumatic diseases* 71, 563-6 (2012).
134. Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38 (6): 365-369.
135. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematology Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026.
136. Hillman R.S., Ault K.A., Rinder H.M., Lange Klinik Pratikte Hematoloji, 2009.p.401.
137. Goldman L., Schafer A.I., Goldman's Cecil Medicine 2015:p.1323.
138. Harmanci Ö., Bayraktar Y.. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: Etiology, clinical outcomes. *R World J Gastroenterol* 2007 May 14;13(18):2535-2540.
139. Rajani R., Bjornsson E., Bergquist A., Danielsson Å., Gustavsson A., Grip O., Melin T., Sangfelt P., Wallerstedt S. *S. Almer Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1154–1162 a 2010 Blackwell Publishing Ltd.
140. Primignani M., Barosi G., Bergamaschi G., Gianelli U., Fabris F., Reati R., Dell'Era A., Bucciarelli P., and Mannuccil P.M.. *Hepatology*, Vol. 44, No. 6, 2006.
141. Sobhonslidsuk A, Reddy R. Portal vein thrombosis: A concise review. *Am J Gastroenterology* 2002;97:535-541.
142. Bombeli T, Basic A, Fehr J, Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70:126-32.

143. Egesel T, Buyukasik Y, Dündar SV, et al. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenteroloji* 2000;30:66-71.
144. Mohanty D at al. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology* 2001;34:666-70.
145. Deltenre P at al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001;48:264-8.
146. Mahmoud AE at al. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997;40:798-800.
147. Janssen LA H. at al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-8.
148. XM L. at al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in Budd-Chiari syndrome. *Am J Hematol* 2002;71(1):11-4.
149. Qi X., Ren W., De Stefano V. and Fan D. at al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia an Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies 2014;44:480-498.
150. Qi X., Wu F., He C., Fan D. and Han G.: Thrombotic risk factors in Chinese nonmalignant and noncirrhotic patients with portal vein thrombosis: an observational study with a systematic review of the literature. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;27:77-83.
151. Aggarwal R, Ravishangar B, Misra R at al. Significance of elevated IgG anticardiolipin antibody levels in patients with Budd-Chiari syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998;93:954-957.
152. Amitrano L, Ames PR, Guardascione MA, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome: role in portal vein thrombosis in patients with and without liver cirrhosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17:367-370.

153. Egesel T, Unsal I, Bayraktar Y, Antiphospholipid antibodies and lipoprotein as etiologic or contributory factors in patients with idiopathic cavernous transformation of portal vein. *Türk J Gastroenterol.* 2002;13:89-93.
154. Qi X., Ren W., De Stefano V. Su C., Bai M., Guo X. and Fan D. Association of Antiphospholipid Antibodies With Splanchnic Vein Trombosis A Systematic Review With Meta-Analysis. *Medicine.* Volume 94, Number 4, January 2015.
155. Seyahi E, Çağlar E. Uğurlu S., Kantarci F., An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *215;44:602-609.*
156. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *Journal of Hepatology* 2009;50:916-922.
157. Qi X., Wu F., He C., Fan D. and Han G.. Prevalance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Chinese patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28:148-152 2012.
158. Baxter EJ, Scott LM, Campbell P, East C, Fourouclas N , Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–61.
159. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144–8.
160. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–90.
161. De Stefano V., Fiorini A. et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 708–714.

162. Patel N, Hu Y, Li S, Zaleskas VM, Lazarides K, Krause DS, , Van Etten RA: Molecular Pathogenesis and Therapy of Polycythemia Induced in Mice by JAK2 V617F. Plos One, 1(1): doi: 2006;10.1371/journal.pone.0000018.
163. 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.
164. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal and hepatic venous thrombosis in adults: The role of Multiple Concurrent factors. Hepatology 2000;31:587-591.

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Hacer YİĞİT 31/08/2015 tarihinde yapılan “Nonsirotik Nonmalign Portal Hipertansif Trombozlarda Etyolojik Faktörler” Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Prof.Dr. Şebnem GÜR SOY

EÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr. M. Alper YURCİ

EÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD.

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Mehmet ÇELİKBİLEK

Bozok Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD.

Gastroenteroloji Bilim Dalı