

İdiopatik portal hipertansiyon

Dr. Muhsin KAYA, Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Kadir BAHAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İdiopatik portal hipertansiyon (IPH), etiolojisi bilinmeyen, normal veya normale yakın karaciğer fonksiyon testleri, portal hipertansiyona bağlı varis kanaması; hipersplenizme bağlı anemi, trombositopeni, lökopeni ile kendini gösteren bir hastalıktır. Karaciğer sirozuyla karışmakla beraber histopatolojik olarak rejenerasyon nodüllerinin olmaması, daha çok intrahepatik portal ven dallarının patolojisinin ön planda olması sirozdan ayırımı sağlayan önemli kriterlerdir. Tedavisinde asıl hedef varis kanaması ve hipersplenizmi kontrol altına almaktır. Varis kanaması kontrol altına alınan vakalarda prognoz oldukça iyi olup, 30 yıllık yaşam süresinin %60 olduğu bildirilmiştir. Servisimizde son 10 yılda yaş ortalaması 24.4 olan üç erkek, iki kadın toplam beş hastaya primer portal hipertansiyon tanısı konuldu. Hastalarımızdan ikisi üst gastrointestinal sistem kanaması; ikisi dalak büyüklüğüne bağlı sol üst kadran ağrısı ve yorgunluk; biri ise yorgunluk ve burun kanaması şikayetleri ile servisimize müracaat ettiler. Fizik muayenede tüm hastalarda 4 ile 15 cm arasında değişen dalak büyüklüğü, bir hastamızda akne mevcuttu. Tüm hastalarımızda anemi bulunurken, iki hastamızda ayrıca trombositopeni ve lökopeni vardı. Hastalarımızın tümünde karaciğer enzimleri, bilirubin, total protein, albumin ve protrombin zamanı düzeyleri normal sınırlardaydı. Yapılan endoskopik incelemede iki hastada dördüncü dereceden; ikisinde ikinci dereceden; birinde de üçüncü dereceden özofagus varisi

vardı. Üç hastada ultrasonografik olarak karaciğer normal boyutlarda; iki hastada ise karaciğer normalden biraz küçük ancak sirotik görünümde değildi. Tüm hastalarda parankim ekosunda hafif değişiklikler vardı. Yapılan renkli doppler ultrasonografik incelemede tüm hastalarda hepatik venler, vena cava inferior açık saptandığı halde; olgularımızın birinde portal vende trombus ve kavernöz transformasyon mevcuttu. Başka bir hastamızda da splenik vende lümeni % 60-80 daraltan trombus mevcuttu. Karaciğer iğne biyopsisinde tüm vakalarımızda karaciğerin temel anatomik çatisının korunduğu; sirozu veya kronik aktif hepatiti destekler patolojik değişikliklerin olmadığı saptandı. Vakaların üçünde santral ven ve sinuzoidlerde genişleme saptanması; bir vakamızda da fokal sinuzoidal ve peri sinuzoidal kollagen artışıyla karakterli non sirotik karaciğer dokusu bulgularının saptanması histopatolojik olarak İPH'nu kuvvetle telkin etmekteydi. Bir vakamızda da histopatolojik olarak nonspesifik bulgular mevcuttu.

İdiopatik portal hipertansiyon ülkemizde nadir görülmekle beraber portal hipertansiyonun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır.

TARIFI

Neden olabilecek herhangi bir hastalık tespit edilmeksizin splenomegali, anemi, portal hipertansiyonla karakterize bir hastalıktır (1-5).

TARİHÇE

Geçtiğimiz yüzyılın sonlarında (1898) Banti G. bu hastalığı bilinen bir hematolojik bozukluk olmaksızın anemi ve splenomegali ile karakterize bir hastalık olarak tanımlamıştır (6). Dalaktaki histolojik değişikliklere fibroadenia ismini vererek hastalığın önce dalaktan başladığını, karaciğerdeki patolojik değişikliklerin dalaktakine sekonder geliştiğini belirtmiştir. 1905'de Naunyn G. fibroadenianın nonspesifik bir bulgu olduğunu, bu hastalıkta primer patolojinin karaciğer sirozu olduğunu, splenomegali ve kanamanın buna sekonder geliştiğini bildirmiştir. Bu nedenle hastalığa splenomegalik karaciğer sirozu ismini vermiştir. 1962'de İmanaga H. Japonya'da portal hipertansiyonlu vakaların cerrahi girişim sırasında 1/3'ünde siroz olmadığını; fakat çeşitli derecelerde portal fibrosis olduğunu ve obstrüksiyonun intrahepatik presinuzoidal lokalizasyonda olduğunu bildirmiştir (2). Yine aynı zamanda Hindistanda 1962'de Ravalingaswami B. otopsi materyalinde bazı vakalarda non sirotik splenomegali olduğunu göstererek nonsirotik portal fibrosis (NSPF) ismini vermiştir (6). 1965'de Los Angeles'de Mikkelsen W P. ve arkadaşları 36 nonsirotik olguda intra ve ekstrahepatik portal venlerde fleboskleroz tespit etmiş bu vakaların yarısında portal ven tamamen veya kısmen tıkalı saptanmış. Bu nedenle bu olgulara hepatportal skleroz ismini vermişlerdir (7). 1974'de de Kalkultadan Boyer J L. ve arkadaşları 21 NSPF'li vakayı bir kısım siroz ve ekstrahepatik portal ven trombozlu vaka ile karşılaştırarak bu vakalara idiopatik portal hipertansiyon (İPH) ismini vermişlerdir. Bu vakaların sirozlulara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu ve etiolojide intrahepatik bakteriyel flebitisin rol oynadığını belirtmiştir (8). Bunun dışında flebosklerosis, obliteratif portal venopati ve tropikal splenomegali gibi isimler de verilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hindistan, Japonya, İran gibi ülkelerde ve özellikle küçük şehirlerde ve köylerde yaşayanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (9). Hindistan'da ekstrahepatik portal venöz obstrüksiyon kadar sık görülüp portal hipertansiyonların % 25-42'sini oluşturur. Erkek /kadın (E/K) oranı 2/1-4/1 olup ortalama yaş 30-35 dir. Japonya'da ise hastaların çoğu orta yaşta (49-

51) kadınlar olup E/K oranı 1/2.8 dir. Japonya'da görülme insidansı 0.75/1000000'dur. Amerika'da da E/K oranı 1/1, ortalama yaş 45'dir (1, 6).

ETİOLOJİ

Etiyolojisi belli değildir. Endemik olan yerlerde çevresel faktörler suçlanmıştır (9). Sporadik vakalarda ise arsenik, vinil klorür, bakır sülfat, A hipervitainozu, azotioprin (2, 9, 10, 11, 12) kanser kemoterapisinde kullanılan Thioguanit (13) gibi ilaçlar portal hipertansiyona sebep olabilir. İran'dan bildirilen bir seride % 46 oranında kronik pika alımının rol oynadığı belirtilmiştir (9). Fakat İPH'luların çoğunda bu tür maddelerin alımı yoktur. Hindistan'da ekstrahepatik portal ven obstrüksiyonu, NSPF ve bakteriyel enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Portal ven sistemindeki trombozda, tromboembolizm veya klinik olarak sessiz olan pyleflebitis rol oynayabilir. Önce portal vende oluşan ve sonra küçük intrahepatik portal venlere ilerleyen tromboz olayının İPH'da önemli rol oynadığı bildirilmiştir (2). Fakat ilerlemiş vakalarda bu histolojik değişiklikleri saptamak zordur (14). Bu nedenle Boyer ve arkadaşları NSPH'un etiolojisinde bakteriyel enfeksiyonların olabileceğini ileri sürmüştür. Efektif antibiyotik tedavisi uygulanması nedeniyle batı ülkelerinde septik enfeksiyonlar sık görülmemektedir. Batı ülkelerinde inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda perikolanjitis ve İPH görüldüğü gösterilmiştir. Chiba Üniversitesinde Kono ve arkadaşları nonpatojenik kolon basillerini portal ven içine enjekte ederek sıçan ve köpeklerde İPH modelini geliştirmişlerdir (9). Belkide portal vendeki lokal obliterasyon portal vene komşu yapılara bağlı olabilir. Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematosus, Poliarteritis Nodosa, Polimiyozitis, Sklerozan Kolanjit, Primer Biliyer Siroz gibi hastalıklarda arteritis ve duktal inflamasyon portal veni etkileyebilir (2).

İPH'da splenomegalinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bunu basit konjesyonla da izah etmek mümkün değildir. Belki de bazı immunolojik defektler nedeniyle splenomegali meydana gelmektedir. Splenik T lenfositlerinin salgıladığı sitokinler (IL-1B, IL-6, IL-8) çok artmıştır ve portal ven endotelinde hasar oluşturabilmektedirler. Otoimmün hastalıklarla

birlikte görülme sıklığı % 40'dır. Ayrıca otoloğ miks lenfosit reaksiyonları İPH'da belirgin azalmıştır. Otoimmün hastalıklarla beraber olan İPH vakalarında fokal non suppuratif kolanjitis, nodüler parankimal hiperplazi, orta derecede portal inflamasyon ve intrahepatik duktopeni bildirilmiştir (2, 15).

PATOLOJİ

Makroskopik olarak karaciğer bazen atrofik görünümlü, glisson kapsülünde fibrosise bağlı kalınlaşma olabilir. Ancak atrofi çok belirgin değildir. Primer hepatik lezyon olarak portal alanda fibrosis, portal venler boyunca segmental genişleme, etraftaki parankim dokusuna herniasyon görülebilir. Lümen heterojen olup yer yer tıkanma, skleroz, bazı alanlarda portal ven dallarının tamamen ortadan kalkması ve intrahepatik aberran damarlar görülür. Nayak ve Ramalingaswami bu nedenle bu hastalara obliteratif portal venopati ismini vermişlerdir. Büyük portal venlerin etrafında birçok küçük vasküler yapılar vardır (kavernöz transformasyon). Otopside geniş portal venlerde trombuslar saptanmıştır. Safra kanallarının etrafında kon-santrik fibrosis vardır. Portal alandaki arterler sayıca artmış veya normaldir; duvarları kalınlaşmıştır. Portal bağ dokusunda elastik fibrillerin depolanmasıyla beraber orta derecede veya şiddetli fibrosis vardır. Portal alanlar arasında ve/veya portal venle hepatik venler arasında ince veya kalın septa oluşumu vardır. Periportal alanda anormal damar oluşumu, megasinuzoit, periportal anjiomatosis, terminal portal ven dallarına veya iç venüllere uyan aberrant intrahepatik damarlar vardır. Hepatik ven, anastomoz venleri ve interlobüler venlerde dilatasyon ve skleroz vardır. Özellikle asitli vakalarda sinuzoidal dilatasyon ve peliosis hepatis görülür. Temel çatı belirgin şekilde bozulmamıştır. Portal alana yakın bölgelerde atrofi olabilir (2,3). Atrofiye paralel olarak rejeneratif nodüller daha ziyade karaciğer hilusuna yakın yerde görülür. Buna parsiyel nodüler transformasyon veya nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) denir. Portal alandan parankim içine uzanan ve genelde diğer portal alanla birleşmeyen çok zayıf, ince fibrovasküler septa yapısı görülebilir. Buna inkomplet septal fibrosis denir. İPH'dan inkomplet septal siroza ilerleme nadiren görülür. İnkomplet septal sirozun klinik ve patolojik bulguları İPH ve

NRH'ye çok benzer. İnkomplet septal sirozun hepatoportal sklerozun ilerlemiş formu olduğunu teyit etmek için daha fazla verilere ihtiyaç vardır. Bu üç antitenin patojenezinde önemli rol oynayan parankim kan akımındaki değişikliklerdir. Bunların klinik ve patolojik bulguları birbirine benzer. Bunun dışında vasküler lezyonların dağılımı, nekrozun yaygınlığı, kollateral dolaşım varlığı, etiolojik ajanların tabiatı hastalıkların sonucunu belirler. Minimal kollaps büyük ihtimalle makronodüler sirozun inkomplet septal tipiyle sonuçlanmasına neden olur. Aşırı nekroz ve kollaps özellikle tekrarladığında daha sonra parankimal rejenerasyonla beraber makronodüler sirozun postkollaps tipine sebep olur (2, 3, 6, 9, 10). Bu patolojik değişiklikler aynı karaciğerde uniform değildir (3). Tanı için iğne biyopsisi yeterli olmayıp mevcut patolojilerin çoğunu ancak wedge biyopsiyle ortaya koymak mümkündür.

Splenomegali sıklıkla vardır ve dalak 500-700 gr ağırlığına ulaşabilir. Dalak bulguları 5 gruba ayrılabilir:

1. Splenitis: Lenfosit, plazma hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, seyrek olarak eozinofillerle karakterize infiltrasyon vardır.
2. Retikülozis: Pulp kordda retikulin hücre hiperplazisi vardır. Sinüslerde endothelial hücre hiperplazisi ile birlikte orta derecede artış vardır.
3. Fibroadenia: Sinüs hiperplazisi ile karakterizedir.
4. Fibroblastik değişiklikler: Pulp kordlarda fibroblast proliferasyonu vardır.
5. Hemolitik anemi: Pulp kord hiperemisi, retikülozis ve boş sinüsler vardır.

İPH'da daha ziyade fibroadenia tip değişiklikler görülür (6).

KLİNİK

Klinik bulgular normal vasküler yapının kaybolmasından uzun süre sonra ortaya çıkar. Japon hastalarda ensik semptom anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk, dalak büyüğüne bağlı sol hipokondrium ağrısı, karında kitle ve gastrointestinal kanamadır. Fizik muayenede anemi, splenomegali, ileri dönemde asit vardır (2, 3, 9, 16, 17). Sirozda görülen spider anjiomalar ve palmar eritem görülmez. Caput medusa görülebilir. Hepatik ensefalopati nadirdir (2, 6, 9, 17).

Tablo 1. İPH, karaciğer sirozu ve normal bireylerdeki portal basınç, hepatik wedge basıncı ve gradiyent basıncı değerleri

Grup	Siroz n: 24	İPH n: 22	Normal
PVP (mmHg)	24.6 +/-5.7	21.5 +/-6.5	8.8-13.2
WHVP (mmHg)	24.5 +/-4.6	15.7 +/-6.2	6.6-11.0
PVP-WHPV (mmHg)	0.37 +/-4.4	7.0 +/-6.0	-----

PVP: Portal ven basıncı,
WHVP: Hepatik wedge basıncı.
Am.J.Gastroenteroloji.Ohnishi K, 1989; 84: 4, 411.

LABORATUVAR BULGULARI

Vakaların çoğunda hipersplenizme bağlı pansitopeni vardır. Karaciğer fonksiyon testleri normal veya çok hafif anomaliler vardır (2, 3, 17, 18). Bununla beraber % 81 olguda uzamış protrombin zamanı bildirilmiştir (9). Bilirubin değerleri normaldir. Protein elektroforezinde % 40 olguda gamma globulin artışı; HBs Ag pozitifliğinde hafif bir artış bildirilmiştir. Muhtemelen bu etiopatolojik faktör olmaktan çok immun yetmezlik sonucudur (15).

İMMUNOLOJİK VERİLER

İmmunolojik veriler etioloji ve patogeneze rol oynayabilirler. Japonya İPH komitesinin yaptığı araştırmada % 40 vakada en az bir otoantikör pozitifliği, % 30 vakada başka bir otoimmün hastalık saptanmıştır. İPH'da otoloğ mik lenfosit reaksiyonları azalmıştır. Okabayashi fare modelinde yumurta akı verilerle yapılan immunizasyon ile hayvanlarda Lupus benzeri sendrom ve İPH benzeri bulgular geliştirebilmiştir. Bu bulgular İPH etiolojisinde immunolojik reaksiyonların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (15).

PORTAL HEMODİNAMİ

Portal ven basıncı (PVP) artmıştır. Ortalama 35 cm H₂O'dur. Hepatik wedge basıncı (WHPG) ise ortalama 20.5 cm H₂O'dur. PVP ile WHPG arasında belirgin bir fark vardır (Tablo 1.). Bu presinuzoidal portal hipertansiyon için karakteristik bulgudur. Sirozda ise bu fark minimaldir. İntrahepatik şantlar İPH'da ihmal edilebilir boyuttadır. Portal kan akımı normal

bireylere ve splenomegalisi olmayan sirozlu vakalara göre artmıştır (1, 2, 4).

LAPARASKOPI

Sirozda karaciğer yüzeyi diffüz olarak nodüler görünümde iken İPH'da yüzeyde dalgalı düzensizlikler ve konkaviteler vardır. Karaciğer kapsülü kalın ve fibrotiktir. Seyrek olarak lokalize nodül formasyonu vardır (2, 3, 16).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Portografide büyük dallarda ani daralma, karaciğerin periferinde (subkapsüler bölgede) kaybolma, orta büyüklükteki portal ven dallarında azalma, küçük portal ven dallarında irregüler veya açılmalı ayrılmalar, periferik portal venlerde ani cutt-off görünümü vardır. Hepatik venografide küçük dallarda akut açılma, ani daralma ve tortioze olması; beraberinde kaybolması, hepatik venler arasında anastomoz saptanmıştır (3). Çölyak anjiyografide geniş splenik arter ve ince hepatik arter tespit edilmiştir. Gastroskopide varis ve portal gastropati tespit edilebilir (2, 3). Ultrasonografide portal ven ana dallarındaki fibrosis, kalınlaşma ve safra kesesi duvarında kalınlaşma tespit edilebilir (11). Nükleer manyetik rezonans damarsal yapıların birbiriyle ilişkisi, intrahepatik kollateraller ve periportal fibrosis ortaya konulabilir (12). Karaciğer sintigrafisinde normale yakın karaciğer ve büyük dalak görülür. Kemik iliği tutulumu minimaldir (1, 3).

TANI

İPH tanısı karaciğerin tüm vasküler yapısının incelenmesinden sonra konulmalıdır. Nükleer manyetik rezonans, renkli doppler ultrasonografisi ve hemodinamik çalışmalarla karaciğerin damarsal yapıları incelenerek; biyopsi çalışmaları ile histopatolojik yapı ortaya konularak portal hipertansiyona neden olabilecek sebepler ekarte edildikten sonra tanı doğrulanmalıdır. İPH genellikle sirozla karışır. Laparaskopi ve portografi ayırıcı tanıda çok yardımcıdır. Karaciğer biyopsisi tanı koymada her zaman yeterli değildir. Portal alandan parankime ve diğer portal alanlara yayılan fibrosis sirozla karışır. Portal alandaki hücresel infiltrasyon da kronik hepatit ile karışır. Hepatik venografi de çok yardımcı bir yöntemdir. 1984'de Japonya'da İPH çalışma

grubunun belirlediği ve dünyada geniş kabul gören tanı kriterleri şunlardır:

1. Normal veya normale yakın karaciğer fonksiyon testleri
2. Özofagus varislerinin varlığı
3. Periferik kan elemanlarından biri veya birkaçının azalması
4. Karaciğer sintigrafisinin siroz için tipik olmaması ve minimal kemik iliği tutulumu olması
5. Hepatik venlerin açık olması, hepatik wedge basıncının siroz kadar yüksek olmaması
6. Makroskopik olarak karaciğer yüzeyinin sirotik görülmemesi
7. Diffüz nodül formasyonu olmadan portal fibrosis olması
8. Ekstrahepatik portal venin açık olması
9. Portal ven basıncının artması.

Ancak tanı için tüm bu kriterlerin olması gerekli değildir. Özellikle portal ven trombozu her zaman kriter olarak alınmayabilir. İPH'da küçük damar lezyonları baskındır. Fakat genelde büyük damar lezyonları da vardır. Wanles'e göre İPH'un çoğu portal ven trombozu sonrası gelişir. Bazen tromboze portal ven rekanalize olur ve açık olarak görülürken, küçük portal venler kapalı görülür. Büyük portal venlerdeki lezyonlar sadece otopsiyle net olarak ortaya konulabilir. Postmortem yapılan enjeksiyon çalışmalarıyla İPH'luların çoğunda intrahepatik portal venlerde trombus gösterilmiştir. Ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar düşünülmelidir (1-3).

1. Şistozomiyazis
2. Konjenital hepatik fibrosis
3. Myeloid metaplazi
4. Portal ven trombozu
5. Arteriportal anastomoz
6. Tropikal splenomegali
7. Felty sendromu
8. İdiopatik retroperitoneal fibrosis
9. Nodüler rejeneratif hiperplazi
10. Parsiyel nodüler transformasyon.

TEDAVİ

Ortaya çıkan komplikasyonların tedavisinden ibarettir. Varis kanaması için medikal veya girişimsel tedavi yöntemleri kullanılabilir. Endoskopik skleroterapi, varis ligasyonu, transjuguler intrahepatik portosistemik şant, cerrahi olarak portosistemik şant operasyonları yapılabilir. İleri dönemlerde karaciğer transplantasyonu uygulanabilir (2, 9, 15).

PROGNOZ

İPH'da varis kanaması kontrol altına alınırsa prognoz genelde iyidir. Ancak prognozun değişik faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir:

1. Hepatosellüler fonksiyonlar: Akkiz veya spontan portokaval şantlar şiddetli ensefalopatiye ve hepatik fonksiyonların azalmasına neden olabilir. Muhtemelen arteriyel kan akımının azalması şantların artmasına neden olur. Bundan başka portokaval şantların ratlarda nodül oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir.

2. İnkomplet septal siroza (İSS) doğru ilerleme: Artmış transaminaz enzim değerleri, hepatosellüler nekroz veya biyopside inkomplet septalı hastalarda İSS gelişimi riski olabilir. İSS'un prognozu makronodüler siroza benzer (2). Japonyada 1985'den 1990'a kadar 171 İPH'lu hasta takip edilmiş. Bu süre içinde 20 hasta ölmüş. Bunlarda 6 hasta gastrointestinal sistem kanamasından, 5 hasta hepatik yetmezlikten, 9 hasta başka sebeplerden ölmüş. Erkeklerde, varis kanaması olanlarda ve 40 yaşın altında olanlarda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (14). 10 yıllık yaşam süresi % 90, 20 yıllık yaşam süresi % 80, 30 yıllık yaşam süresi % 60 olduğu bildirilmiştir (1).

İDİPATİK PORTAL HİPERTANSİYON TANISI KONULAN BEŞ VAKAMIZ

Servisimizde son 10 yılda primer portal hipertansiyon tanısı konulan, yaş ortalaması 24.4 olan üç erkek, iki kadın toplam beş hastanın özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalarımızdan ikisi üst gastrointestinal sistem kanaması; ikisi dalak büyüklüğüne bağlı sol üst kadran ağrısı ve yorgunluk; biri ise yorgunluk ve burun kanaması şikayetleri ile servisimize müracaat ettiler. Fizik muayenede tüm hastalarda 4 ile 15 cm arasında değişen dalak büyüklüğü, bir hastamızda akne mevcuttu. Tüm hastalarımızda anemi bulunurken, iki hastamızda ayrıca trombositopeni ve lökopeni vardı. Hastalarımızın tümünde karaciğer enzimleri, bilirubin, total protein, albumin ve protrombin zamanı düzeyleri normal sınırlardaydı. Bir hastamızda IgG ve IgM normalim 1.5 katı kadar yüksek bulunurken (2.vaka), diğer hastalarda normal sınırlardaydı. Bir hastamızda ANA (+) granüler bulunurken (2.vaka), diğer tüm

Tablo 2. Hastalarımızın özellikleri

NO	Yaş	Cins	Hastalık süresi
1	18	K	1 yıl
2	22	K	18 yıl
3	23	E	5 Ay
4	23	E	1 Ay
5	36	E	8 Yıl

hastalarımızda negatifti. Tüm hastalarda anti dsDNA, anti mitokondrial antikor, anti düz kas antikoru, anti Liver kidney mikrozomal antikor negatif saptandı. Yapılan endoskopik incelemede iki hastada dördüncü dereceden; ikisinde ikinci dereceden; birinde de üçüncü dereceden özofagus varisi vardı. Üç hastamızda aynı zamanda fundus varisleri de vardı. İkinci dereceden özofagus varisi olan bir hastanın dışında tüm hastalarımızda portal gastropati bulguları mevcuttu. Hastaların abdomen ultrasonografisi bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Üç hastada ultrasonografik olarak karaciğer normal boyutlarda; iki hastada ise karaciğer normalden biraz küçük ancak sirotik görünümde değildi. Tüm hastalarda parankim ekosunda hafif değişiklikler vardı. Yapılan renkli doppler ultrasonografik incelemede tüm hastalarda hepatik venler, vena cava inferior açık saptandığı halde; olgularımızın birinde (2. vaka) portal vende trombus ve kavernoöz transformasyon mevcuttu. Başka bir hastamızda da (3. vaka) splenik vende lümeni % 60-80 daraltan trombus mevcuttu. Tüm hastalarımızda HBsAg, Anti HCV ve HCV RNA negatif bulundu. Ayrıca karaciğer dokusunda yapılan boyamalarda virüs saptanmadı. Portal hipertansiyon yapabilecek diğer tüm sebepler ekarte edildi. Karaciğerin histopatolojik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Her ne kadar iğne biyopsisi İPH'da patolojik anatomiye net ortaya koyamıyor olsa da mevcut verilerle tanı doğrulandığı düşünüldüğünden wedge biyopsi yapılmadı.

TARTIŞMA

İPH'nun endemik olarak görüldüğü bölgelerde çevresel faktörler suçlanmıştır (9). Sporadik olan vakalarda arsenik, vinil klorür, bakır sülfat, A hipervitaminozu, azotioprin (2, 9, 10, 11, 12) ve thioguanid (13) gibi ilaçlar suçlanmıştır. Bazı

olgularda kronik pika alınımının rol oynadığı bildirilmiştir (9). Bizim vakalar değişik coğrafi bölgelerden gelen, anemnezlerinde herhangi bir toksik madde meruziyeti ve ilaç alınımı hikayesi olmayan vakalardı. Vakalarımızdan birinde (2. vaka) çocukluğunda pika alınımı hikayesi vardı. Olguların % 40'ında otoantikör varlığı, % 30 olguda da başka bir otoimmün hastalıkla beraber görülebildiği bildirilmiştir (2, 15). Olgularımızın birinde granüler tarzda anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği (1/5; % 20) saptandı. Aynı olgumuzda IgG ve IgM düzeyinde normalin 1.5 katına varan artış saptandı. Hiçbir olguda başka bir oto immün hastalık saptanmadı.

İPH'da en sık anemi, dalak büyümesi ve üst gastrointestinal sistem kanamasına bağlı semptomlar görülür (2, 3, 9). Genellikle karaciğer yetmezliğinin periferik bulguları görülmez (2, 6). Vakaların çoğunda hipersplenizme bağlı pansitopeni bulguları vardır. Karaciğer fonksiyon testleri çoğu vakada normal veya minimal anormallikler gösterir (3, 17, 18). Olguların % 81'inde uzamış protrombin zamanı değerleri bildirilmiştir (9). Literatürle uyumlu olarak vakalarımızdan ikisinde üst gastrointestinal sistem kanaması; ikisinde dalak büyüklüğüne bağlı sol üst kadran ağrısı, anemiye bağlı yorgunluk ve halsizlik şikayetleri; bir vakada da anemi ve trombositopeniye bağlı semptomlar vardı. Tüm vakalarımızda portal hipertansiyona bağlı özofagus varisleri ve splenomegali vardı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde vakaların tümünde anemi, iki vakamızda da pansitopeni mevcuttu. Hiçbir olguda karaciğer enzimleri, bilirubin, total protein, albumin ve protrombin zamanı düzeylerinde patoloji saptanmadı.

İPH tanısı görüntüleme yöntemleri ve hemodinamik çalışmalarla karaciğer damarsal yapısına ait patolojik değişikliklerin araştırılması; karaciğer biyopsisi ile histopatolojik yapı ortaya konularak; portal hipertansiyona sebep olabilecek diğer patolojiler ekarte dildikten sonra konulmalıdır. Özellikle portal ven trombozunun olmaması tanı için kriter olarak alınmayabilir. Küçük damar lezyonları baskındır. Bazen tromboze portal ven rekanalize olur ve açık olarak görülürken küçük portal venler kapalı görülür. Post mortem yapılan enjeksiyon çalışmalarıyla İPH'luların çoğunda intrahepatik portal venlerde trombus gösterilmiştir (1-3). İPH vakalarında karaciğerin temel anatomik

Tablo 3. Hastaların ultrasonografi bulguları

NO	KC boyutu ve ekosu	PV çapı (mm)	HV'ler	SV çapı (mm)	Dalak
1	Normal boyutta, ekosu hetrojen	18	Açık	12	Büyük
2	Normalden küçük, ekosu granüler yapıda	13	Açık	14	Büyük
3	Normal boyutta, ekosu heterojen	17	Açık	13	Büyük
4	Normal boyutta, ekosu hafif artmış	15	Açık	13	Büyük
5	Normalden biraz küçük, ekosu kaba, düzensiz yapıda.	9	Açık	17	Büyük

KC: Karaciğer,
PV: Portal ven,
HV: Hepatik ven,
SV: Splenik ven.

yapısı korunmuştur. Karaciğerdeki patolojik değişiklikler uniform dağılım göstermediğinden tanıda iğne biyopsisi yeterli olmayabilir (2, 3). Sirozla ayırıcı tanının yapılamadığı olgularda laparoskopik inceleme ve wedge biyopsi alınması gerekir. Laparoskopik olarak sirozlu olgularda karaciğer yüzeyi diffüz olarak nodüler görünümde iken; İPH'da karaciğer yüzeyinde dalgalı düzensizlikler, konkaviteler ve kapsülde fibrotik kalınlaşma görülebilir (2, 3, 16). Vakalarımızın hiçbirinde karaciğer parankim hastalığı ve buna sekonder portal hipertansiyon yapabilecek viral etioloji, metabolik bozukluk, otoimmün karaciğer hastalığı saptanmadı. Yaptığımız renkli doppler ultrasonografik incelemede hiçbir olguda hepatik ven ve vena cava inferiorda patoloji saptanmadığı halde; portal ven incelemesinde ise olgularımızın birinde portal vende trombus ve kavernoöz transformasyon, bir vakada da splenik vende lümeni % 60-80 tıkanan trombus saptandı.

Ultrasonografik olarak üç hastada karaciğer normal boyutlarda; iki hastada ise karaciğer normalden biraz küçük ancak sirotik görünümde değildi. Tüm hastalarda parankim ekusunda hafif değişiklikler vardı. Karaciğer iğne biyopsisinde tüm vakalarımızda karaciğerin temel anatomik çatisının korunmuşu; sirozu veya kronik aktif hepatiti destekler patolojik değişikliklerin olmadığı saptandı. Vakaların üçünde (1., 2., 4. vaka) santral ven ve sinuzoidlerde genişleme saptanması; bir vakamızda da (3. vaka) fokal sinuzoidal ve peri sinuzoidal kollagen artışıyla karakterli non sirotik karaciğer dokusu bulgularının saptanması histopatolojik olarak İPH'nu kuvvetle telkin etmekteydi. 5. vakamızda da histopatolojik olarak nonspesifik bulgular mevcuttu. Vakalarımızın tümünde belirgin portal hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlar olduğu halde, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması; karaciğer hastalığı yapabilecek etiolo-

Tablo 4. Hastalarımızın iğne biyopsisi histopatolojik bulguları.

NO	Histopatoloji
1.	Portal alanda genişleme, hepatositlerde kronik kolestaza ait değişiklikler, yer yer safra pigment birikimi, santral venlerde genişleme,
2.	Santral ven ve sinuzoitlerde hafifçe genişleme, kupffer hücre proliferasyonu, parankim hücrelerinde granüler ve vakuoler dejenerasyon,
3.	Fokal sinuzoidal ve perisinuzoidal kollagen artışıyla karakterli nonsirotik karaciğer dokusu bulguları,
4.	Yer yer sinuzoitlerde genişleme, bazı alanlarda perisinuzoidal kollagen artışı ve kupffer hücre proliferasyonu,
5.	Karaciğer parankim hücrelerinde hafif regressif değişiklikler ve bazı portal alanlarda bağ dokusu artışı, yer yer minimal yuvarlak hücre infiltrasyonu, iki alanda fokal nekroz saptandı.

jinin bulunmaması; renkli doppler ultrasonografik incelemede hepatik ven ve vena cava inferiorunda patoloji saptanmaması; ultrasonografik olarak karaciğerde sirozu düşündürecek atrofi, nodülerite, kenar açısı küntleşmesi olmaması; histopatolojik bulguların İPH tanısını kuvvetle telkin etmesi nedeniyle hastalarımızda laparaskopi, wedge biyopsi ve hemodinamik inceleme yapılmadı.

Sonuç olarak İPH etiyojisi bilinmeyen, yurdu-

muzda sporadik vakalar şeklinde görülen, klinik olarak kendini daha çok portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlarla gösteren bir hastalıktır. Portal hipertansiyon yapabilen primer sebepler ekarte edildikten sonra İPH tanısı konulmalıdır. Karaciğer fonksiyonları iyi korunduğundan portal hipertansiyona bağlı gelişen üst gastrointestinal sistem kanamaları ve hipersplenizm komplikasyonlarının iyi kontrol altına alındığı olgularda oldukça benign seyir gösterir.

KAYNAKLAR

1. Okuda K., Ovata M. Epidemiology of Idiopathic portal hypertension. Japan Medical Research Foundation Publication 1982; 21: 3-10.
2. Bioulac-Sage P, Le Bail B, Bernard P H, Balabaud C. Hepatoportal Sclerosis. Seminar in liver disease 1995; 15 (4): 329-39.
3. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H, Baldus W P. Idiopathic Portal Hypertension: a histopatological study of 26 Japanese cases. Histopatology 1993; 22: 227-34.
4. Ohnishi K, Chin N, Tanaka H, Iida S, Sato S, et al. Differences in Portal Hemodynamics in cirrhosis and Idiopathic Portal Hypertension. The American Journal of Gastroenterology 1989; 84 (4): 409-12.
5. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Sacerdoti D, Bianco S, et al. Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: Comparison with cirrhotic patients. Journal of Hepatology 1992; 15: 299-303.
6. Okuda K, Kono K, Ohnishi K, et al. Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. Gastroenterology 1984; 86: 600-10.
7. Mikkelsev WP, Edmondson HA, Peter RL, et al. Extra and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis) Ann Surg 1965; 162: 602-20.
8. Boyer JL, Hales MR, Klatskin. Idiopathic portal hypertension due to occlusion of intrahepatic portal veins by organised thrombi. Medicine (Baltimore) 1974; 53: 87-91.
9. Vakili C, Muhammed J F, Edvard Bynum T. 'Endemic' Idiopathic Portal Hypertension: Report on 32 Patients with Noncirrhotic Portal Fibrosis. World J Surgery 1992; 16: 118-25.
10. Kokno K, Ohnishi K, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed non pathogenic Escheriehia coli in rabbits. Gastroenterology 1988; 94: 787-96.
11. Michielsen P P, Pelckmans P A, Van Maercke Y M, Ramael MR, Van Marck E A et al. Hepatoportal Sclerosis Demonstrated by Abdominal Ultrasonography. J Clin Ultrasound 1991; 19: 513-5.
12. Arai K, Matsui O, Kadoya M, Yoshicava J, Gabata T et al. MR laming in Idiopathic portal Hypertension. Journal of Computer Assisted Tomography 1991; 15 (3): 405-8.
13. Shepherd P C, Fooks J, Gray R, Allan N C. Thioguanin used in maintenance therapy of chronic myeloid leukaemia causes non-cirrhotic portal hypertension. British Journal of Haematology 1991; 79 (2): 185-92.
14. Ichimura S, Sasaki R, et al. The Prognosis of Idiopathic Portal Hypertension in Japan. Internal Medicine 1993; 32 (6): 441-4.
15. Nakanuma Y, Nonomura A, Hayashi M, Doishita K, Takayanagi N, et al. Pathology of Liver in 'Idiopathic Portal Hypertension' Associated With Autoimmune Disease. Acta Pathologica Japonica 1989; 39 (9): 586-92.
16. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H, Baldus W P. Idiopathic Portal Hypertension. Hepatology June 1993; 1157-62.
17. Öktem A, Tözün N, Özdil S, Yeğinsu A, Uras A, et al. Tıp Fak Mecm 1984; 47: 473-9.
18. Maksoud J G, Paulo S, Sergio Mies B, Paulo S, Costa Gayotto B L C, et al. Hepatoportal Sclerosis in Chşldhood. The Am. J. Of Surgery April 1986; 151: 484-48.