



Karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma-tromboz mekanizmasına neler oluyor?

What is happening to thrombosis-hemostasis in patients with liver disease

Tülin Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Karaciğer hastalığı olan çocuklar karışık ve değişken pıhtılaşma bozuklukları gösterirler. Pıhtılaşma faktörleri gibi pıhtılaşmayı engelleyen faktörler ve fibrinoliz karaciğerde yapılır. Karaciğer hastalarının %75-85'inde laboratuvar da bozukluk olsa da bu hastaların %10-15'inde klinik kanama bulgusu vardır, çünkü bu faktörler için karaciğerin geniş bir birikimi söz konusudur. Bu yazıda akut ve kronik karaciğer hastalıklarında karaciğerin hemostatik özelliklerinden bahsedilecektir. Karaciğer hastasının kanamasında genellikle eksik olan faktörün yerine konulması ve destek tedavisi önem kazanır. Son yıllarda artan sayıda yapılan karaciğer nakli ve hematolojik sonuçlarından da bahsedilecektir. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 94-101*)

Anahtar sözcükler: Karaciğer hastalıkları, kanama, tromboz, tedavi

Summary

Children with liver disease present complex and varied acquired coagulation abnormalities. Liver is the place where clotting factors are produced as well as inhibitors of coagulation and fibrinolytic system components. Although 75-85% of patients with liver disease show abnormal laboratory values, only 10-15% will have clinical bleeding symptoms, as liver has a large factor reserve capacity. This paper will review acute and chronic liver disease and the hemostatic alterations. Treatment of the coagulopathy of liver disease is usually replacement of lacking factor and supportive care. Liver transplantation, which is very common recently, and its effects on hematological balance will also be summarized. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 94-101*)

Key words: Hemorrhage, liver disease, thrombosis, treatment

Giriş

Karaciğer (KC) tüm pıhtılaşma faktörlerinin yapıldığı yerdir. Karaciğer hastalığı olan çocuklarda %75-85 oranında laboratuvar incelemelerinde bozuk sonuçlar elde edilir (1-4). Bunun yanında pıhtılaşmayı engelleyen proteinler ve fibrinolitik mekanizma öğeleri de karaciğerde yapılır. Karaciğer ayrıca dolaşımdaki aktive olan pıhtılaşma faktörlerinin tutulup ortadan kaldırıldığı yerdir. Sonuç olarak KC hastalığı olan hastaların %10-15'i klinik olarak kanama bulguları gösterir (3). Karaciğer pıhtılaşma faktörleri açısından geniş bir birikime sahiptir.

Karaciğer hastalıklarında kanama nedenleri

Kanama ve KC hastalıkları arasındaki ilişki çok eskiden

beri bilinmektedir. Çocuklarda sadece KC hastalıklarına bağlı kanama klinikte nadirdir ancak her çocuk hekimi kanama ile gelen bir hastada ayırıcı tanıda bu grup hastalığı da mutlaka düşünmelidir.

Karaciğer hastalarında kanamanın çok çeşitli nedenleri olmakla birlikte, başlıca nedeni pıhtılaşma faktör eksikliğidir (Tablo 1). Karaciğer tüm faktörlerin yapıldığı yerdir. Karaciğerde fibrinojen, protrombin, prekallikrein, (HMWK high molecular weight kininogen)-(yüksek moleküler ağırlıklı kininojen) yanında faktör V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII yapılır. Plazminojen, AT3, protein C ve S, alfa-2 antiplazmin ve alfa-1 antitripsin de karaciğerde yapılır. Ancak bunun yanında trombositlerin sayı ve nitelik bozuklukları da bu grup hastalarda saptanabilir. Diğer önemli bir neden ise hasta karaciğer dokusunun aktive faktör ve fibrinolitik faktörleri

dolaşımdan temizlemede yetersiz kalmasıdır (5-7). Ayrıca yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) varlığı ve artmış fibrinolitik kanamaya eğilim yaratır (8). Pıhtılaşma testleri karaciğer birikimini göstermede ve altta yatan karaciğer hastalığının tanı ve seyrinde bize yardımcıdır. Örneğin faktör V düzeyinin %20'nin altında bulunması karaciğer hastalığında son dönemece girildiğinin bulgusudur.

Karaciğer hastalarında özofagus varislerinin varlığı da kanama nedenleri içinde önemli bir yer tutar (9). Sinüzoidal endotel hücreleri (SEH) karaciğer içi damar direncinde önemlidir. Bu hücrelerden salınan tromboksan A2 karaciğer içi direnç artışına neden olarak portal hipertansiyon oluşturur. Bu hücrelerin hipoaktif olması ise nitrik oksit (NO) yapımını artırır splenik ve sistemik basınç değişiklikleri ve endotelde gevşemeye neden olarak "hiperdinamik doku sendromuna" yol açar. Bu sendromda varis kanaması, asit, hepatorenal sendrom ve hepatopulmoner sendrom gelişebilir (10). Portal hipertansiyona ikincil gelişen yeni damarlar kanama eğilimindedir. Gene bu tip hastalarda sık rastlanılan gastrit de kanama nedenidir.

Karaciğer hastalığına eşlik eden kolestaz varlığı K vitamininin bağırsaktan yetersiz emilimine neden olarak K vitamini eksikliğine bağlı kanama kliniğine sebep olur. Bu durumda hem PT hem de aPTT uzar. Ayırıcı tanı için karaciğer hastalığından ayırt etmek amacı ile ya K vitaminine klinik yanıtı bakılır, ya da laboratuvar olarak FV düzeyinin normal olması aranabilir (11).

Klinik olarak birden fazla faktör eksikliğinde; çocukluk çağında sık geçirilen enfeksiyonlar sonrasında gelişen inhibitör varlığı ilk olarak düşünülmelidir. İnhibitör varlığı araştırmak için 1/1 normal plazma ile karışım testi uygulanır. Bozuk test ilave edilen normal plazma ile düzelmeyorsa hasta plazmasında var olan faktörlere karşı gelişmiş inhibitör varlığı saptanmış olur. Eğer karışım testi eklenen plazma ile düzelse faktör eksikliği düşünülmelidir.

Çoklu faktör eksikliklerinde karaciğer hastalıkları mutlaka dışlanmalıdır.

Laboratuvar

Karaciğer hastalıklarına bağlı kanamalarda çeşitli laboratuvar testlerinden yararlanılabilir ve sonuçları çok değişken olabilir (Tablo 2).

Hafif karaciğer hastalıklarında laboratuvar bulgularında büyük bir sorun gözlenmez, bu duruma en iyi örnek viral ve toksik hepatittir.

Karaciğer hastalarında kanama zamanı %40 hastada bozuk olarak bulunur (12-14). Kanama zamanı bu olgularda DDAVP (dezmpresin) ile düzelir (15). Ancak kanamalı KC hastasında veya nakil olan olguda DDAVP kullanımı ile kanamada azalma rastgele seçilmiş çalışmalarda gösterilememiştir (14). Bu nedenle kanama zamanını düzeltmenin bu hastalarda yararı yoktur. Son yıllarda PFA-100 kullanılarak yapılan çalışmalarda hemotokritin (hct) 25-30'un üzerinde olması ile kanama kontrolünün daha kolay sağlandığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda yeterli dolaşım sağlanarak tromboz olasılığı dışlandıktan sonra hct'nin 25-30 civarında tutulması ile kanama riski azaltılabilir.

Karaciğer hastalığı olan çocuklarda en sık saptanan bozukluk uzamış PT'dir (12-14). Protrombin zamanı, KC işlevlerini göstermede (ilk bozulan faktör VII, yarılanma süresi altı saat olduğu için) ALT ve AST'den bile daha duyarlı bir testtir. Ancak bu testin uzun bulunması ile kanama riski arasında bir bağlantı genellikle bulunmaz. Karaciğer hastalarının kanayıp kanamayacağı genellikle tetikleyici bir etmen varlığında ortaya çıkar ki bu çoğunlukla travma, cerrahi girişim ya da enfeksiyondur. Bir erişkin çalışmasında KC hastalığı olan ve PT'si 15 sn'nin üzerinde olan hastalarda parasentez, torasentez, bel suyu alınması ve cerrahi girişimlerde kanama riski %4 olarak bulunmuştur (16).

Tablo 1. Karaciğer hastalıklarında kanamaya neden olan durumlar ve bunun vücutta dengelenmesi (3)

Kanamaya eğilim	Kanamayı frenleyen mekanizma
Trombositopeni	Artmış vWF
Trombosit işlev bozukluğu	Azalmış ADAMTS-13
Artmış NO ve prostasiklin yapımı	Artmış kan faktör VIII düzeyi
Azalmış faktör II, V, VII, IX, X ve XI	Azalmış Pr C, Pr S, AT, alfa-2 makroglobulin ve heparin kofaktör II
Vitamin K eksikliği	
Disfibrinojemi	
Artmış fibrinolitik ve t-PA	Düşük kan plazminojen düzeyi
Azalmış alfa-2 antiplazmin, faktör XIII ve TAFI	Artmış PAI-1

TAFI: trombin activated fibrinolysis inhibitor, NO: nitrit oksit, ADAMTS-13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1, von Willebrand factor-cleaving protease, t-PA: doku plazminojen aktivator, PAI-1: plazminojen aktivator inhibitör-1

Kronik KC hastalığı varlığında çoğu çalışmada pıhtılaşma testleri ve kolesterol, albümin, transaminaz düzeyleri ve klinik arasında bir ilişki gösterilememiştir. En sık bozuk saptanan test PT olmasına rağmen, faktör düzeylerinden faktör V düzeyi seyri en iyi gösteren faktör olarak kullanılabilir. Ancak bu da altta yatan birincil hastalığın ayırıcı tanısında özgül değildir. Karaciğer hastalıklarında belirtildiği gibi tüm faktörler azalmış olarak bulunurken faktör VIII düzeyi normal hatta yüksek bulunabilir. Bunun nedeni faktör VIII'in KC haricinde endotelde de sentezlenebilmesidir. Sirozlu hastalarda FVIII/ vWF oranının arttığı bilinmektedir (17,18). Özellikle vWF düzeyinin 10 kat arttığı bilinmektedir. Gene yapılan çalışmalarda faktör XIII düzeyi normal sınırlarda bulunmasına rağmen aktivasyonunda problem olduğundan göreceli olarak eksik olarak değerlendirilmektedir (17). Hepatoselüler hastalıklarda FXIII düzeyi düşerken tıkaçıcı sarılıklarda normal bulunmaktadır. Fibrinoliz bozulduğunda ve YDP geliştiğinde ise tüm faktörler gibi FXIII de azalır. Faktörlerin normalde plazmada bulunma oranı %50-150 dir. Oysa çoğu faktör için kan düzeyinin %20-50 arasında olması yeterli hemostaz sağlayabilir. Bu da faktörlerin ne oranda birikiminin olduğunun kanıtıdır.

Antitrombin-3 pıhtılaşmanın en önemli fizyolojik inhibitörüdür, trombin yanında diğer serin proteazları da (faktör VII, IX, X, XI ve XII) inhibe eder. Karaciğerde sentezlenir ve 48-58 saat yarılanma süresi vardır. Heparin, AT3'ün trombine bağlanma hızını ve miktarını artırır. Fülminan KC yetersizliği ve kronik karaciğer hastalıklarında AT3 düzeyi azalır, bu azalmış yapım yanında, artmış yıkım ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Biliyer tıkanıklıklar, kronik kolestatlı hepatitler ve K vitamini eksikliğinde AT3 yüksek bulunabilir.

Anti plazmin plazminojeni inaktive eder. Ağır KC hastalıklarında düzeyi azalır, ayrıca kanda lenfositlerden salgılandığı düşünülmektedir.

Protein C, faktör V ve VIII'in inhibitörüdür. Protein S, protein C'nin kofaktörüdür. Her iki protein yanında trombomodülin ve t-PA da KC hastalıklarında azalır. Protein

C'yi aktifleştiren pıhtılaşmada rol alan trombindir. Böylece pıhtılaşma başlarken aynı zamanda kendisini frenleyecek sistemi de harekete geçirerek gereğinden fazla pıhtı oluşumunu engellemiş olur. Protein C ve S'nin azalması PT veya aPTT'ye yansımaz. Bu nedenle genellikle testlerle aslında kanama riski incelenirken hemostazın diğer kanadı olan tromboz değerlendirilememektedir. Genel olarak KC hastalarında portal ven trombozu (PVT) %2-54, derin ven trombozu ise %1,2 oranında görülebilir. Sirozlu hastalarda ise %3-13,8 oranında PVT görülebilir. Bu oran hepatoselüler karsinom veya cerrahi portosistemik şant yapılan olgularda %35'lere çıkmaktadır (19,20). Sirozlu hastalarda asit gelişmesi veya kanamalar PVT'yi düşündürmelidir. Her zaman tanı koymak çok kolay olmamaktadır, bu nedenle klinik olarak düşünmek tanı için çok önemlidir. Portal ven trombozu:

Yavaşlamış akım: a. Portal ven tıkanıklığı
b. Malin hücre yayılımı
c. Sistemik aşırı pıhtılaşma (en sık olarak protrombin 20120 mutasyonu) sonucu gelişir.

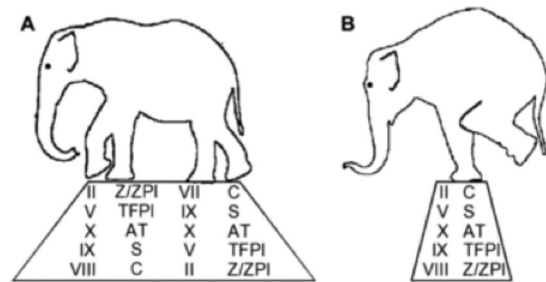
Çoğu zaman makrotrombüsten çok mikrotrombüsler oluşur ve organ yetersizliği olmadan klinik bulgu vermeyebilir. Ancak otopsielerde mikrotrombüs varlığı çok saptanır. Olguların %3-8'inde portal ven basıncı 35 mmHg'den büyük olur. Çoğu karaciğer hastasına tromboz riski olsa dahi antikoagülan ve antiagregan başlanmasından çekinilir. Çünkü bu tip ilaç kullanımı zaten var olan kanama riskini artırabilir.

Fibrinolitik sistemde görevli olan plazminojen zimojen şeklinde dokuda bulunur ve yine dokuda bulunan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile etkileşmesi sonucunda aktifleşir. Karaciğer t-PA'nın temizlenmesinde de görev alır. Plazminojen fibrinojene lizin ya da arginin bölgelerinden yapışarak onu parçalar. Karaciğer hastalıklarında düzeyi azalır.

Karaciğer hastalarında genellikle koagülan ve antikoagülan mekanizmada azalma birlikte olduğundan klinik çoğunlukla sessiz kalır. Bu şekil 1'de karikatürleştirilmiştir. Bu ince dengenin tetikleyici bir faktörle bozulması ise klinikte karşımıza kanama veya tromboz şeklinde çıkabilir (Şekil 2).

Tablo 2. Karaciğer hastalığı olan olgularda pıhtılaşma değerlendirmesinde kullanılacak testler

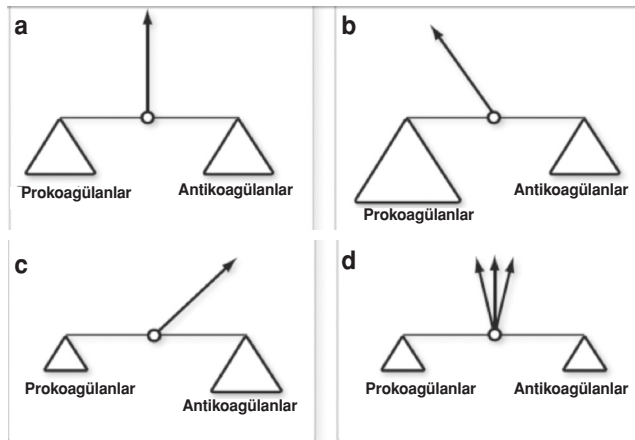
• PT ve aPTT
• Fibrinojen düzeyi
• Trombin-trombomodülin
• Fibrinoliz
• Pıhtı erime zamanı
• Alfa-2 plazmin inhibitörü
• Trombosit sayı ve işlev testleri
• PFA (Platelet Function Analyzer)
• Kanama zamanı



Şekil 1. Normal birey (A) ve karaciğer hastalıklarında (B) kan bileşenlerindeki değişim sonucunda da dengelerin durumu (2)

Trombositler ve karaciğer hastalıkları

Trombositler KC hastalıklarında azalır, ağır KC hastalıklarında bu oran %65'in üzerindedir (17). Portal hipertansiyon ve buna bağlı dalak büyüklüğü ve dalakta trombositlerin tutulu kalması trombositopeninin en önemli nedenidir (21). Ama bunun yanında YDK ve azalmış yapım da trombosit düşüklüğünde etkili etmenlerdir. Kemik iliğinde megakaryositler normal hatta yüksek bulunur (22,23). Ancak alkolizm, folik asit eksikliği ve viral hepatitlerde yapım da azalır. Trombositopeni KC hastalarında çok sık



Şekil 2. Değişik hastalıklarda koagülan ve antikoagülanların kan düzeyleri a: normal birey, b: tromboz, c: hemofili, d: karaciğer hastalıkları (3)

saptanmasına rağmen çok nadir olarak klinik kanama nedenidir. Karaciğer hastalarında kanama kliniğine neden olacak trombosit alt sınır değerinin kaç olması konusu kesin bilinmemektedir. Klinik olarak gelişen trombositopeni ve lökopeni hayatı tehdit edici sonuçlar doğurmadığı sürece splenektomi önerilmez. Trombositlerin sayılarının azalmasının yanında işlevleri de bozulur (Tablo 2) (24). Özellikle agregasyon bozukluğu ve kanama zamanında uzama sık saptanır. Trombosit işlev bozuklukları genellikle KC hastalığının ağırlığı ile ilişkilidir. Bu grup hastaların trombositten fakir plazmaları normal trombositlerle enkübe edildiğinde, normal trombosit işlevleri izlenemez ve bunun nedeni KC hastalarının plazmasında bulunan fibrin yıkım ürünlerinin varlığı olduğu düşünülmektedir (21).

Bunun yanında aktif ve hemostazda daha etkili olduğu bilinen büyük trombositler KC hastalarında sayıca azdır (21). Karaciğer hastalarında değişmiş kolesterol/ fosfolipit oranı da arasıdonik asit (AA) yolağında yeterli "prostaglandin" oluşumunu engelleyerek trombosit işlevlerini bozar (25,26). Bu trombosit zarındaki yetersiz AA oluşumu sonucunda trombosit ikincil aktivasyonu yetersiz oluşur. Trombositlerde yetersiz etkileşim yetersiz trombomodülin oluşumuna neden olabilir, bu da koagülan ve antikoagülan sistemde aktivasyon bozukluğu demektir.

Karaciğer hastalarındaki trombosit sayısı ve işlev bozuklukları (Tablo 3) FVIIIa/ vWF oranının artışı ile dengelenir, böylece hasta trombositlerinde adezyon ve bölgesel kontrol iyi sağlanmaya çalışılır. Kan vWF düzey artış nedenleri ise: endotel aktivasyonu, azalmış KC'den temizlenme ve enfeksiyondur.

Tablo 3. Trombosit sayı ve nitelik bozukluk nedenleri

Kemik iliği yapım yetersizliği	<ul style="list-style-type: none">• Hepatit C• Folik asit eksikliği• Etanol toksisitesi
Yıkım artışı	<ul style="list-style-type: none">• Otoantikör varlığı• YDP
İşlev bozukluğu	<ul style="list-style-type: none">• Adezyon bozukluğu• Agregasyon bozukluğu• Kazanılmış depo havuz hastalığı• Tromboksan A2 sentez azalması• Transmembran ileti bozukluğu• Sayıca azalmış GP1b, GP2b3a eksikliği (aktif fibrinolyze bağlı)• Artmış HDL• Azalmış hct• Artmış endotel kaynaklı NO ve prostasiklin (en güçlü trombosit inhibitörleri)

Sirozlu hastalarda genellikle KC biyopsi, dış çekimi gibi girişimlerden önce trombosit transfüzyonu yapılmaktadır (21). Ancak hacim yükü, enfeksiyon ve transfüzyon komplikasyonları sık saptanabilir. Gene nakil sonrası trombosit süspansiyon gereksinimi ve sayısının nakil sonrası bir yıllık sağ kalımda bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir (27). Son yıllarda nakil öncesinde trombosit süspansiyon transfüzyonu ve trombositleri normal düzeyine getirme yaklaşımları sorgulanmaktadır. Bu olgularda aktif enfeksiyon varlığı, birlikte böbrek yetersizliğinin bulunması veya değişmiş lipit profili varlığı trombosit sayısından daha önemli bulunmuştur (1-4,12-14).

Hiperfibrinoliz ve karaciğer hastalığı

Karaciğer hastalarında hiperfibrinoliz %30-46 olguda saptanır (28,29). Ancak fibrinolizin tanısı, laboratuvar olarak göstermedeki güçlüklerden dolayı zordur. Pıhtılaşma faktörleri gibi fibrinolitik proteinler de KC'de sentezlenir. Plazminojen, alfa-2 antiplazmin, histidinden zengin glikoprotein ve FXIII yapımı KC hastalıklarında azalır. Karaciğer hastalarında karaciğerde temizlenmesi azaldığı için kan t-PA düzeyi artar. Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) düzeyi ise altta yatan hastalık nedenine bağlı artmış, azalmış veya normal bulunabilir (örneğin; kronik KC hastalığında PAI-1 artmış, ağır KC yetersizliğinde ise azalmıştır). Akut KC hastalıklarında PAI-1'in akut faz yanıtı olarak düzeyi artar ve hipofibrinolize neden olur. Trombine bağlı aktive olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI) sirozlu hastalarda azalır ancak bu hastalarda hiperfibrinoliz klinikte gözlenmez çünkü profibrinolitik faktörler de birlikte azalmış olarak bulunur (30). Yani bu hastalar çok ince bir denge içindedirler (Şekil 1). Bu nedenle bu hastalarda klinik olmadığı takdirde koruma amaçlı yaklaşım dengeli bozacağı için kesinlikle önerilmez.

Asitli karaciğer hastalarında hiperfibrinoliz olur (31,32). Asit emilmesi sırasında sistemik fibrinoliz gözlenebilir. Hiperfibrinoliz pıhtı erimesine neden olduğu gibi trombosit agregasyon ve hemostatik plak oluşumunu da engeller.

Karaciğer hastalarının %30'unda saptanır. Akut veya kronik KC hastalarında veya portosistemik şant etkileşimi ile sistemik dolaşıma geçen endotoksinler monosit ekspresyonunu artırır. Monosit artışı dokudan doku faktör salınımına neden olur, doku faktörü dolaşımında FVII ile etkileşerek pıhtılaşmayı aktifleştirir ve protein faktör 1+2, d-dimer artar bunlar da tekrar endoteli etkileyerek pıhtılaşmanın daha da artmasına neden olur.

Kronik sirozlu hastalarda varislerden kanama yılda %5-15 oranında saptanır. Özellikle özofagus varislerinden birinci kanamadan sonra ilk altı haftada kanama ile ölüm oranı %20'dir (33). Bu hastalarda ilk 1-2 yılda kanama tekrarlama olasılığı ise %60'dır.

Karaciğer hastalarında kanama başlangıç nedeni genellikle pıhtılaşma bozukluğu değildir ancak kanama

şiddeti ve devamlılığı buna bağlıdır. Özellikle varis kanamalarını kontrol altına almak bazen çok zor olabilir. Tabloya eklenen fibrinoliz, beraberinde doku ve kanda artmış fibrin yıkım ürün varlığı ile sonuçlanarak kanama kontrolünü daha da zorlaştırır (31-33). Portal hipertansiyon varlığı da kanama kontrolünü zorlaştırıcı etkenlerdendir.

Akut karaciğer yetersizliğinde olan hastalarda %50-70 hastada kendiliğinden kanama gelişir, bu olguların %30'u ağırdır ve bunların da %27'si kanamadan kaybedilir (34). Akut karaciğer yetersizliğinde düşük FVIII seviyesi YDP olduğunu gösterir. Akut karaciğer yetersizliğinde üç gün üst üste 10 mg/gün K vitamini yapılması önerilir, çünkü tabloya K vitamini eksikliği eklenirse kanama kontrolü daha da zorlaşacaktır.

Karaciğer hastalığı olan çocuklarda böbrek sorunları da siktir. Bu olgularda üremi varlığında trombosit işlevleri özellikle de trombosit adezyon işlevi bozulur (24). Kanama riski artar. Üremik hastalarda trombosit zarında ADP-serotonin ve AA oluşumu da daha azdır, dolayısı ile trombosit endotel etkileşimi bozulmuştur. Üremide artan NO endotelde hasar ve trombosit adezyon ve agregasyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca üremik hastalarda genellikle kemik iliği yetersiz yapımı, kayıpların fazla olması ile tabloya anemi de eklenmiştir. Bu hastalarda hct 25-30'un altında olduğunda kanama riski de katlanarak artar. Hemotokrit azaldığında kanın akışkanlığı artar, türbülans akım olur, bozuk endotele sayısı azalmış ve düzgün çalışan trombositlerin yapışması daha zorlaşır ve kanamanın durma olasılığı azalır. Bu nedenle hem karaciğer hem de böbrek yetersizliği olan ve kanama riski yüksek hastalarda hct yüksek tutulmaya çalışılmalıdır. Böbrek hastalığı eklenmiş karaciğer hastalarında trombosit süspansiyonu yerine EPO (eritropoetin), DDAVP, östrojen denenebilir.

Karaciğer hastalarında kanamanın tedavisi

Bu grup hastalarda kanama tedavisine karar verme ve başarı elde edebilme hekimi zorlayabilir. Çoğu hastada kanama nedeni genellikle yapım yetersizliği olduğundan tedavide taze donmuş plazma (TDP) kullanılabilir (35). Taze donmuş plazma fibrinojen haricindeki tüm faktörler için yeterli olmaktadır. Fibrinojen gerektiğinde kriyopresipitat her torbada 200-300 mg fibrinojen içerdiğinden ve hacim yüküne neden olmadığı için daha etkilidir.

Hastada K vitamini eksikliği düşünülüyorsa K vitamini yapılması da fayda sağlayabilir. Trombosit sayı ve işlev yetersizliklerinde ise trombosit süspansiyonu kullanılmaktadır.

Daha ağır KC hastalarında destek tedaviler ile kanama ve kanama komplikasyonlarını engelleme ile hastanın seyri iyileştirilebilir. Hızlı ve yeterli yerine koyma tedavisi ile karaciğer birikiminin aktif kalacağını, böylece işlevlerindeki bozukluğun kliniğe yansımayaacağını düşünen hekimler vardır. Bu grup hastalarda diğer kesinlik kazanmamış bir

konu ise heparin kullanımınıdır. Heparin kullanımı ile YDP'nin kontrol altında tutulabileceğini belirten makaleler olmakla birlikte, heparin dozu, süresi ve yararı/zararı konusunda kanıta dayalı çalışmalar yoktur. Kanama kontrolü için AT3, DDAVP kullanılabilir. Özellikle DDAVP kullanımı ile birlikte sirozlu hastalarda FV,VIII, XIII düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (1-4,14).

Hastada hiperfibrinolitik varsa tedavide EACA (epsilon amino kaproik asit) traneksamik asit ve aprotinin kullanılabilir (33,36). Traneksamik asit plazminojenin fibrine bağlanarak parçalanmasını inhibe eder ve 25-40 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda tromboza neden olabileceği unutulmamalıdır. Aprotinin bir serin proteaz inhibitörüdür. Plazmin ve kallikreini inhibe eder. Genellikle KC nakli yapılan hastalarda kullanılır, kan gereksinimini %30 oranında azalttığı gösterilmiştir (33). Doz 2x106 ile başlayıp 0,5x106/sa ile devam şeklinde kullanılır. İlacın kullanılması ile tromboemboli riski saptanmamışsa da geçici böbrek yetersizliğine neden olabilir.

Karaciğer hastalığı-enfeksiyon-kanama

Siroz saptanan hastalarda %47, sindirim sistemi kanaması olan KC hastalarında ise %66 oranında enfeksiyon saptanmaktadır. Kanama ile gelen KC hastalarında ilk beş günde kanama tekrarı için en önemli risk faktörünün enfeksiyon olduğu belirtilmektedir (37,38). Enfeksiyon varlığında kanamanın oluşmasında geçeri olduğu düşünülen patofizyoloji nedenleri:

- Enfeksiyon => endotoksin => portal alanda tansiyon artışı => hepatik hücrelerde endotelde kontraksiyon => kanama
- Enfeksiyon => NO salınımı => prostasiklin salınımı => trombosit agregasyon engellenmesi => kanama
- Enfeksiyon => endotelde endojen-eksojen heparinoid oluşumu => KC'de temizlenmeli => temizlenemediğinde dokuda artış => kanama
- Enfeksiyon => doku iskemisi => reperfüzyon => makrofaj aktivasyonu => heparinoid oluşumu => kanama

Karaciğer nakli

Karaciğerde geri dönüşümsüz hasar olduğunda nakil bir tedavi seçeneği olmaktadır (39-42). Nakil kararı bir konsey kararı olarak verilmelidir ve en az üç aydan fazla yaşama şansı olanlara denemelidir.

Genellikle hastanın karaciğerinin çıkarılması ile yeni karaciğerin takılması arasındaki sürede PT ve aPTT uzar, trombositler azalır ve tekrar engraftmanda perfüzyon başlayınca testlerdeki bozukluk da devam eder. Tromboelastografide de bozukluk saptanır ayrıca fibrinolitik aktivite ve heparin etkisi de kliniğe yansır. Çocuklarda tüm bu etkiler erişkine kıyasla çok daha azdır. Nakilden sonra pıhtılaşma proteinleri hızlıca sentezlenir (41). En önemli komplikasyon operasyon sonrası veya sonrasında yoğun kanama, enfeksiyon, rejeksiyon ve uzun süreli kullanılan

immünoşüpresiflerin yan etkileridir. Erken ameliyat sonrası dönemde operasyon bölgesinde kanama riski yüksektir ve grafitin bozulmasına neden olur. Ancak nakil yapılan olgularda ölüm nedeni en sık travma ve kafa içi kanama olarak bildirilmektedir. Gene ameliyat sonrası erken dönemde hepatik veya portal ven tromboz riski yüksektir. Hasta genç veya çocuksa tromboz riski daha yüksek olarak bildirilmektedir. Hepatik arter trombozunda ölüm oranı %40'a çıkar. Bu konuda heparinin etkisi ise tartışmalıdır.

Nakil sırasında kanama miktarını ön görebilmek için pıhtılaşma testleri incelenmiştir. Hastaların %50'sinde toplam kan hacminin iki katı kadar yoğunlukta kanama olmasına rağmen bu bulguyu kanama testlerine bakarak önceden kestirmenin olamayacağı belirtilmektedir (3). Nakil öncesinde kan transfüzyonu pek önerilmemektedir. Nakilin damarlarda dolgunluğa neden olarak kanama riskini arttırdığı bildirilmektedir. Yine koruma amaçlı rFVIIa-PCC (prothrombin-complex concentrate) verilmesi de önerilmez (45). Ancak kanama durdurulamadığında, fibrinolitik ve asit varlığında kullanılması önerilmektedir (46-50). Portal hipertansiyon, hipersplenizm ile ilişkili trombositopeniler genellikle birinci yılda yavaş yavaş düzelir.

Biz Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde kanamalı gelen hastalarda, tanı amacı ile hemogram, periferik kan yayması, kanama zamanı, PT ve aPTT yanında ALT ve AST değerleri mutlaka istemekteyiz. Çoklu faktör eksikliğinde altta yatan karaciğer hastalıkları açısından daha dikkatli olmalıyız. Karaciğer hastalarımızda genellikle kanama olmadan koruma uygulamamaktayız. Küçük cerrahi işlemler ve karaciğer biyopsi öncesinde trombosit değerlerinin >50 000/mm³, fibrinojen >100 mg/dL ve INR<1,2 olmasına dikkat etmekteyiz. Ancak bu klinik durumun sağlanamadığı, öyküde kanaması olan, tanı veya tedavi amaçlı girişim yapılması gereken hastalarda TDP, PCC, aPCC veya rFakVIIa kullandığımız hastalar olmaktadır. Trombositopenisi (<20 000/mm³) olan ve daha önce kanayan olgularda biyopsi öncesinde nadiren trombosit süspansiyonu vererek girişim yaptığımız olgular oldu. Anti fibrinolitik olarak özellikle ucuz ve etkili olan traneksamik asit kısa süreli sızıntı tarzındaki kanamaları durdurmada çok etkili olmaktadır, ancak traneksamik asitin bir yan etkisinin de KC toksisitesi olduğu unutulmamalı ve uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. Şimdiye kadar sadece kanama nedeni ile kaybettiğimiz KC hastamız olmadı. Bu grup olgularda kanamadan daha fazla tromboz tedavide sorun yaratmaktadır. Tromboz saptadığımız ve etioloji açısından trombofilik eğilimi olan olgularda heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), K vitamini antagonisti ve gerektiğinde t-PA kullandığımız olgular oldu. Klinik deneyimimiz trombozun erken döneminde özellikle t-PA'nın yararlı olduğu ve eğer yanıt alınacaksa ilk iki doza yanıt alındığıdır. Tedavide en sık LMWH tercih etmekteyiz. Hem kesildiğinde hemostaz 12 saat içinde döndüğü, hem de izleminde çok sık tetkik gerekmemesi tercih nedenimiz

olmaktadır. Warfarin monitorizasyonu bu olgularda bir çok ilaç beraberinde kullandıkları nedeni ile daha da zor olmaktadır ve yarılanma süresi beş gün olduğu için ilaç kullanımını kesilse bile etkisi uzun sürmektedir.

Sonuç olarak KC hastalarını klinik belirgin bulguları yoksa hematolojik açıdan yakın takip etmek, ince dengelerini bozmamak adına ilaç ve kan ürün kullanılmasından kaçınmanın en iyi yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Joist JH, George JN. Hemostatic abnormalities in liver and renal disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AE, George JN, (eds). Hemostasis and thrombosis. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 955-73.
- Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. Clin Liver Dis 2009; 13(1): 1-9.
- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. J Hepatol 2010 ; 53(2): 362-71.
- Gugig R, Rosenthal P. Current options for treatment of end-stage liver disease in children. Curr Pediatr Rev 2005; 1: 261-4.
- Leebeek FW, Kluff C, Knot EA, de Maat MP, Wilson JH. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. Gastroenterology 1991; 101: 1382-90.
- Ferro D, Quintarelli C, Saliola M, et al. Prevalence of hyperfibrinolysis in patients with liver cirrhosis. Fibrinolysis 1993; 7(1): 59-62.
- Francis RB Jr, Feinstein DI. Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver disease. Haemostasis 1984; 14(6): 460-5.
- Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? Am J Gastroenterol 1999; 94(10): 2977-82.
- Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. Gastroenterology 2004; 126(4): 1175-89.
- Smalberg JH, Leebeek FW. Superimposed coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous heparinoids, renal failure, and endothelial dysfunction. Clin Liver Dis 2009; 13(1): 33-42.
- Lisman T, Porte RJ, Leebeek FW, Caldwell SH. Methodological issues with coagulation testing in patients with liver disease. 2006; 4(9): 2061-2.
- Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. J Thromb Haemost 2006; 4(4): 721-3.
- Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. J Thromb Haemost 2006; 4(4): 717-20.
- Lisman T, Caldwell SH, Porte RJ, Leebeek FW. Consequences of abnormal hemostasis tests for clinical practice. J Thromb Haemost 2006 ; 4(9): 2062-3.
- Cattaneo M, Tenconi PM, Alberca I, Garcia VV, Mannucci PM. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the prolonged bleeding time in patients with liver cirrhosis. Thromb Haemost 1990; 64(3) : 358-60.
- Friedman EW, Sussman II. Safety of invasive procedures in patients with the coagulopathy of liver disease. Clin Lab Haematol 1989; 11(3): 199-204.
- Bell BA. Bleeding associated with hepatocellular disease. Int J Ped Hem/Onc 1994; 1: 53-61.
- Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. Hepatology 1996; 23(6): 1377-83.
- Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. Hepatology 1992; 16(5): 1195-8.
- Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. Clin Liver Dis 2009; 13(1): 109-16.
- Hugenholtz GG, Porte RJ, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. Clin Liver Dis 2009; 13(1): 11-20.
- Koruk M, Onuk MD, Akçay F, Savas MC. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. Hepatogastroenterology 2002; 49(48): 1645-8.
- Freni MA, Spadaro A, Ajello A, et al. Serum thrombopoietin in chronic liver disease: relation to severity of the disease and spleen size. 2002; 49(47): 1382-5.
- Escolar G, Cases A, Viñas M, et al. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. Haematologica 1999; 84(7): 614-9.
- Shattil SJ, Anaya-Galindo R, Bennett J, Colman RW, Cooper RA. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. J Clin Invest 1975; 55(3): 636-43.
- Watanabe M, Shiraiishi K, Itakura M, Matsuzaki S. Relationship between platelet membrane lipid compositions and platelet aggregability in alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22(Suppl 3): 97-102.
- de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. Anesth Analg 2008; 106(1): 32-44.
- Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. Hepatology 1986; 6(1): 79-86.
- Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1992; 15(4): 672-6.
- Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. Gastroenterology 2001; 121(1): 131-9.
- Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. Am J Gastroenterol 2000; 95(11): 3218-24.
- Piscaglia F, Donati G, Giannini R, Bolondi L. Liver cirrhosis, ascites, and hyperfibrinolysis. Am J Gastroenterol 2001; 96(11): 3222.
- Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. Clin Liver Dis 2009; 13(1): 21-31.
- Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. Clin Liver Dis 2009; 13(1): 95-107.
- Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddo T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. Am J Gastroenterol 2003; 98(6): 1391-4.
- Porte RJ. Antifibrinolytics in liver transplantation: they are effective, but what about the risk-benefit ratio? Liver Transpl 2004; 10(2): 285-8.
- Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. J Hepatol 2002; 37(4): 463-70.

38. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999; 29(4): 1085-90.
39. SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation* 2001; 72(3): 463-76.
40. Najimi M, Sokal E. Update on liver cell transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(4): 311-9.
41. Hendrickson RJ, Karrer FM, Wachs ME, Slater K, Bak TE, Kam I. Pediatric liver transplantation. *Cur Opin Pediatr* 2004; 16(3): 309-13.
42. Abramson O, Rosenthal P. Current status of pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2000; 4(3): 533-52.
43. Pugh RN. Pugh's grading in the classification of liver decompensation. *Gut* 1992; 33(11): 1583.
44. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 1167-74.
45. Argo CK, Balogun RA. Blood products, volume control, and renal support in the coagulopathy of liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13(1): 73-85.
46. Porte RJ, Caldwell SH. The role of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(8): 872-4.
47. Lisman T, Leebeek FW, Meijer K, Van Der Meer J, Nieuwenhuis HK, De Groot PG. Recombinant factor VIIa improves clot formation but not fibrolytic potential in patients with cirrhosis and during liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35(3): 616-21.
48. Jeffers L, Chalasani N, Balart L, Pyrsopoulos N, Erhardtson E. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002; 123(1): 118-26.
49. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003; 9(2): 138-43.
50. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127(4): 1123-30.