

Kronik Karaciğer Hastalığı ve Trombositopeni

Biol ÖZER, Gürden GÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Sirotik hastalarda trombosit sayı ve fonksiyonlarında anormallikler görülmektedir. Sirotik hastaların yaklaşık %40'ında kanama zamanı 10 dakikanın üzerinde ve %15-70'inde trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır (1, 2). Child-Pugh skoru arttıkça trombositopeni şiddeti artmakta, trombosit sayısı nadiren $50.000/\text{mm}^3$ altına inmektedir (2). Trombosit fonksiyonlarından özellikle platelet agregasyonu Child C hastalarda bozulmaktadır. Bunun nedeni olarak da platelet adenozin trifosfat ve 5-hidroksitriptamin düzeyinin azalması gösterilmektedir (3). Ayrıca sirotik hastalarda trombosit ömrü de azalmaktadır (kontrollerde 9.3 gün iken, sirotiklerde 6.5 gün bulunmuştur) (4). Sirotik hastalarda trombosit seviyesi prognostik bir marker olarak da kullanılmaktadır (5); fakat trombositopeni, majör bir cerrahi müdahale yapılmadıkça özofajial varis kanaması veya diğer nedenlerle olan kanama riskinde bir artışa neden olmamaktadır (6, 7). Dolaşımdaki trombosit sayılarının düşmesinin nedenlerinin birincisi portal hipertansiyona sekonder splenomegali, ikincisi immünolojik olarak trombositlerin yıkılması, üçüncüsü hepatik trombopoetin yapımının azalmasıdır (Tablo 1) (8). Bunun

yanı sıra hepatitis C virus (HCV) gibi viral ajanların myelosüpressif aktiviteleri (9) ve aşırı alkol alımının toksik etkileri ve de kronik hepatitteki interferon tedavisi de trombositopeniye katkıda bulunabilir (10).

PORTAL HİPERTANSİYON VE SPLENOMEGALİ

Uzun yıllar önce portal hipertansiyonun (HT) splenomegaliye neden olduğu ve splenomegalinin de plateletlerin dalakta göllenmesi ve harabiyeti yoluyla trombositopeni yaptığı öne sürülmüştür (11). Bu teori sirotik hastalarda yapılan insan çalışmalarını yanı sıra deneysel çalışmalarla da desteklenmiştir (12). Normalde dolaşımdaki trombositlerin %30'u dalakta göllenmektedir. İleri derecede splenomegalisi olanlarda bu oran, total trombosit sayısı ve trombosit yan ömrü göreceli olarak normal olmasına rağmen %90'lara kadar yükselmektedir (11). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda dalak volümü ile trombosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca propranololun da portal hemodinamik değişiklikler üzerinden trombosit sayısını arttırdığının gösterilmesi trombositopenide portal HT'nun rolünü gösteren indirek bir bulgudur (14).

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE İMMUN TROMBOSİTOPENİ

Platelet associated IgG (PAIgG) kronik karaciğer hastalığı olanlarda immün mekanizmalar

Tablo 1. Kronik karaciğer hastalığında trombositopeni nedenleri

1. Portal hipertansiyona sekonder splenomegali
2. İmmun trombositopeni
3. Yetersiz trombopoietin yapımı

aracılığıyla trombositopenik bir faktör olarak rol oynar. Birçok çalışmada sirotik hastalarda PAIgG varlığı ve immunglobulin seviyesinin karaciğer hastalığının şiddeti oranında arttığı gösterilmiştir (8,15-17). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda trombositopeni olmadan da etyolojiden bağımsız olarak PAIgG düzeyleri artabilir (17). Yapılan bir çalışmada hepatit C'li hastalarda platelet associated IgG'nin arttığı ve hepatit C'li hastaların %41'inde hepatit B'li hastaların da %19'unda trombositopeni saptanmıştır. Ayrıca hepatit C'li hastalarda PAIgG düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18). PAIgG'nin trombositlerin yüzeyindeki spesifik glikoprotein reseptörlere bağlanması trombositopeni gelişmesi için yeterli değildir. Aynı zamanda fonksiyone bir retiküloendotelial sisteme (RES) ihtiyaç vardır (19). Ayrıca sirotik hastalarda PAIgG seviyesi ile RES'in önemli bir parçası olan dalak boyutu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (13). Ek olarak sirotik hastalarda ve immun trombositopenik purpura (ITP)'li hastalarda PAIgG'nin trombosit ömrünü azalttığı gösterilmiştir (15,16). ITP'li hastalarda PAIgG ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon vardır (20). Ayrıca ITP'li hastalarda anti HCV sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (21). Diğer yandan karaciğer hastalığının çeşitli evrelerinde yükselen PAIgG nedeni tam anlaşılamamıştır.

TROMBOPOİETİN VE KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

Peptid yapıda bir hormon olan trombopoetin (TPO) trombosit üretimini stimüle eden faktör olarak 1994 yılında keşfedilmiştir. Başlıca üretim yeri karaciğer olup çok az miktarlarda böbrek ve diğer dokularda da yapılmaktadır (22). TPO üretimi fonksiyonel karaciğer hücre kitlesine bağlıdır ve trombositopeni ile karaciğer hücre fonksiyonları arasında bağlantı vardır (23). Serum TPO düzeyini belirleyen iki temel faktör vardır: Birincisi karaciğerde üretilen TPO ikincisi de trombosit ve megakaryositlerde lokalize olan TPO bağlayan reseptörlerdir (24). Dolaşımdaki TPO'nun klerensi periferik trombosit sayısına bağlıdır.

Değişik derecelerde sirozu olanlarda serum TPO düzeyini ölçen birçok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda serum TPO düzeyi kontrollerle karşılaştırıldığında değişmemiş, hafif artmış ya da azalmış olarak bulunmakla birlikte tüm çalışmalardaki TPO seviyeleri normal aralık içinde bulunmuştur (25-30). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda sağlıklı kontrollere nazaran TPO düzeyinin daha

yüksek olduğunu bildiren çalışmalarda; TPO düzeyinin trombosit sayısı ile ters korelasyon gösterdiği, sirozlularda kronik hepatitlere nazaran TPO düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum sirotiklerde trombositopeninin daha derin olması nedeniyle trombopoetin daha fazla salındığı şeklinde yorumlanmıştır (31). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda TPO'nun düştüğünü bildiren çalışmalarda fonksiyonel karaciğer kitlesi azaldıkça TPO düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (32). Hatta kronik hepatit evresindeyken fibrozis skoru ile TPO seviyesi arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir (33). Ortotopik ya da heterotopik karaciğer transplantasyonunda sonra 14 gün içinde trombositopeninin hızla düzelmektedir (34). TPO seviyesi transplantasyondan sonra hızla yükselmekte ve trombosit sayısı artmaya başlar başlamaz 6 gün civarında normal seviyesine dönmektedir (35). Bu neden sonuç ilişkisi recombinant TPO uygulamasını takiben artmış periferik trombosit sayısı arasında da gözlenmiştir (36). Serum TPO düzeyindeki artış transplant öncesi trombosit sayısına bağlı olup sadece trombositopenisi olanlarda posttransplant TPO düzeyi artarken pretransplant normal trombosit değerine sahip olanlarda bu artış gözlenmemektedir (27). Transplantasyonu takiben trombosit sayısındaki bu artış sadece portal hipertansiyonun düzeltilmesinin bir yansıması olmayıp karaciğer greft fonksiyonu ile de ilişkilidir. Bu değişiklik sadece trombositlere spesifik olup transplantasyonu takiben 14 gün içinde ne hemoglobin ne de beyaz küre sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (25). Literatürdeki bu verilere karşın trombositopenisi olan kronik karaciğerli hastalarda TPO düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmalarda vardır. Grubumuzun yaptığı çalışmada HCV'ye sekonder sirozu olanlarda trombositopeni daha sık ve derin bulundu, ancak TPO düzeyleri HBV ve HCV'li sirozlarla kontroller arasında anlamlı farklılık göstermedi (37).

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA TROMBOSİTOPENİN KLİNİK ÖNEMİ

Kronik karaciğer hastalığında trombositopeni saptanmasının üç temel klinik anlamı vardır. Birincisi fibrozis skoru ileri evre olabilir. Çünkü fibrozis skoru arttıkça trombosit sayısı düşmektedir, dolayısıyla trombositopeni fibrozisi predikte eden bir parametredir (38). İkincisi hastanın büyük özofagus varisleri olabilir. Özellikle trombosit sayısı $68.000/mm^3$ altına düştüğünde özofagusta büyük varisi saptamadaki sensitivitesi %71, spesifitesi %73'e çıkmaktadır

(39). Son olarak kötü prognozun göstergesi olabilir. Realdi ve ark yaptığı çalışmada trombosit seviyesi yaşam süresine etki eden bağımsız bir parametre olarak bulunmuştur (5).

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİ

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda trombositopeni, majör bir cerrahi müdahale yapılmadıkça özofajial varis kanaması veya diğer nedenlerle olan kanama riskinde bir artışa neden olmamaktadır (6, 7). Ancak nadiren de olsa trombosit seviyesi 20.000/mm³'ün altına inmektedir. Bu durumlarda trombositopeni tedavisi gündeme gelmektedir.

Hipersplenizme sekonder trombositopeni tedavisinde total ya da parsiyel splenektomi, parsiyel splenik embolizasyon ve transjuguler intrahepatik portosistemik shunt (TIPS) gibi yöntemler kullanılmaktadır (40, 41). Splenektominin intraoperatif ve post operatif dönemdeki komplikasyonları fazla

olduğu için parsiyel splenik embolizasyon daha çok tercih edilmektedir. Parsiyel splenik embolizasyon sayesinde hem trombosit havuzu küçülmekte hem de kalan dalak dokusu immunolojik fonksiyonlarına devam ettiği için infeksiyon riski artmamaktadır. Portal HT'ya sekonder hipersplenizmde uygulanan bir diğer tedavi yöntemi TIPS' tir. Ancak bir çalışma dışında (42), TIPS'in trombosit sayısı üzerine anlamlı bir katkısının olduğu gösterilememiştir (34). Ayrıca propranololun da portal hemodinamik değişiklikler üzerinden trombosit sayısını arttırdığı gösterilmiştir (14).

İmmun trombositopenisi olan hastalara kortikosteroid yada siklofosamid gibi immunsupresif ajanlar verilebilir (43). Cevap alınamayan vakalarda parsiyel splenik embolizasyon ya da splenektomi uygulanmaktadır (44).

Eğer trombositopeninin nedeni TPO eksikliği ise o zaman en iyi tedavi alternatifi ortotopik karaciğer transplantasyonudur (34).

KAYNAKLAR

1. Violi F, Leo R, Vezza E, et al. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. *CALC Group. J Hepatol* 1994; 20: 531.
2. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1989; 210: 180-83.
3. Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992; 103: 641.
4. Martin T, Somberg K, Cohan R, et al. Thrombopoietin may play major role in the thrombocytopenia of cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: A1259.
5. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994; 21: 656-66.
6. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-1212.
7. Basili S, Ferro D, Leo R, et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 574-580.
8. Kajiwara E, Akagi K, Azuma K, et al. Evidence for an immunological basis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Am. J Gastroenterol* 1995; 90: 962.
9. Young NS. Flaviviruses and bone marrow failure. *JAMA* 1990; 263: 3065-3068.
10. Hoofnagle JH. Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. *JAMA* 1991; 266: 849.
11. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of 'hypersplenic' thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645-57.
12. De Gabriele G, Penington DG. Regulation of platelet production: 'hypersplenism' in experimental animal. *Br J Haematol* 1967; 13: 384-393.
13. Sanjo A, Sato J, Ohnishi A, et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Gastroenterol-Hepatol* 2003; 18: 638-644.
14. Sakai K, Iwao T, Oho K, et al. Propranolol ameliorates thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 112-118.
15. Aoki Y, Hirai K, Tanikawa K. Mechanism of thrombocytopenia in liver cirrhosis. Kinetics of indium-111 tropolone labelled platelets. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 123.
16. Barrison IG, Knight ID, Viola L, et al. Platelet associated immunoglobulins in chronic liver disease. *Br J Haematol* 1981; 48: 347-50.
17. Graber D, Giuliani D, Leevy CM et al. Platelet associated IgG in hepatitis and cirrhosis. *J Clin Immunol* 1984; 4: 108-11.
18. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: 135.

19. Pereira J, Accatino L, Alfaro J, et al. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Hematol* 1995; 50: 173-8.
20. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981; 304: 1135-47.
21. Pawlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, et al. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 1995; 23: 635-9.
22. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 1994; 369: 533-8.
23. Lok S, Kaushansky K, Holly RD, et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 1994; 369: 565-8.
24. Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, et al. Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 1996; 87: 2154-61.
25. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Meng YG, et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol* 1997; 27: 127-131.
26. Goulis J, Chau TN, Jordan S, et al. Thrombopoietin in cirrhosis and after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1998; 28(suppl 1): 64.
27. Shimodaira S, Ishida F, Ichikawa N, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 545-548.
28. Harada K, Shiota G, Okubo M, et al. Expression of thrombopoietin in chronic liver diseases. *Hepatology* 1997; 26: 520A.
29. Kato N, Shiratori Y, Ono-Nita SK, et al. Comparison of serum thrombopoietin levels between patients with cirrhosis and idiopathic portal hypertension. *Hepatology* 1997; 26: 538A.
30. Sezai S, Kamisaka K, Ikegami F, et al. Regulation of hepatic thrombopoietin production by portal hemodynamics in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 80-82.
31. Freni MA, Spadaro A, Ajello A, et al. Serum thrombopoietin in chronic liver disease: relation to severity of the disease and spleen size. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(47): 1382-5.
32. Gianini E, Botta F, Borro P, et al. Relation between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11): 2516-2520.
33. Gianini E, Borro P, Botta F, et al. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 572-7.
34. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 317-323.
35. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000; 95: 795-801.
36. Vadhan Raj S, Murray LJ, Patel S, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patient with cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126: 673-81.
37. Özer B, Serin E, Sezgin N, et al. Thrombopoietin or IL-6 has no effect on thrombocytopenia of cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2005; (in press).
38. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis play a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113: 290-95.
39. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 81-85.
40. Sangro B, Bilbao I, Herrero I, et al. Partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 309.
41. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, Campbell WE, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1989; 210: 180-183.
42. Gschwantler M, Vavrik J, Gebauer A, et al. Course of platelet counts in cirrhotic patients after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt- a prospective, controlled study. *J Hepatol* 1999; 30: 254-259.
43. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 2040-44.
44. B. Özer , L. Oğuzkurt, A. Coşar, et al. Sirotik hastada medikal tedaviye dirençli trombositopenide splenik arter embolizasyonu. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (Suppl 1): 213.