

Karaciğer Hastalıklarında Koagülasyon Bozuklukları ve Tedavi

Nalan KUZU¹, İ. Halil BAHÇECİOĞLU²

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹ ve Gastroenteroloji Bilim Dalı², Elazığ

GİRİŞ

Karaciğer koagülasyon sürecinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Akut ve kronik karaciğer hastalıkları değişmez bir şekilde çok çeşitli nedenlerle koagülasyon bozukluklarıyla birlikte (1,2). Akut ve kronik karaciğer yetmezliğinde, bu hastalıkların patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen koagülasyon bozukluklarının tedavisinde çok az değişiklik olmuştur. Karaciğer Von Willebrand faktör ve faktör VIIIc dışında bütün koagülasyon faktörlerinin sentez yeridir (2). Koagülasyon bozukluklarının temelinde hepatik sentez bozuklukları önemli rol oynar. Aynı zamanda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hiperfibrinoliz, disfibrinogenemi, hemoliz, trombosit sayısında azalma gibi diğer önemli hematolojik bozukluklarında ilave olması problemi daha da kompleks bir hale getirebilir (1-3). Karaciğer hastalıklarında görülen koagülasyon bozuklukları Tablo 1'de gösterilmiştir (2). Birlikte portal hipertansiyon, renal yetmezlik, endotelial disfonksiyonun bulunması, volem ekspansiyonunun riskli olması bu hastalarda koagülasyon bozukluklarının giderilmesini daha da güçleştirmektedir (4). Kronik karaciğer hastalıklarında kanamaya eğilim, diagnostik ve terapötik invaziv prosedürlerde artmış mortalite ve morbitide nedenidir (1). Karaciğer hastalığında koagülasyon problemlerini düzeltmek güçtür. Hastaların çoğu-

nun genel durumu kötü ve nutrisyonel bozuklukları vardır (5). Patolojik koagülasyon durumu olmasına rağmen karaciğer biyopsisi ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) gibi kanama riski taşıyan prosedürlerin uygulama zorunluluğu vardır (6). Koagülasyon anormallikleri çoğunlukla işlemleri riskli hale getirmektedir. Riski belirlemek için protrombin zamanı ve trombosit sayısı iyi bir göstergedir (7,8).

Tablo 1. Karaciğer hastalığında koagülasyon bozuklukları

Koagülasyon faktörlerinde azalma
<i>Karaciğer hücre disfonksiyonu</i>
<i>Vitamin K eksikliği ve malabsorbsiyon</i>
Koagülasyon inhibitörlerinin sentezinde azalma
<i>Anormal/afonksiyone proteinlerin üretimi</i>
Fibrinolitik aktivitede bozulma
<i>Fibrinolizis aktivatörlerinin klerensinde azalma</i>
<i>Fibrinolizis inhibitörlerinin üretiminde azalma</i>
Aktive koagülasyon faktörlerinin hepatik klerensinde azalma
Dissemine intravasküler koagülasyon
<i>Multifaktöryel</i>
Trombosit anormallikleri

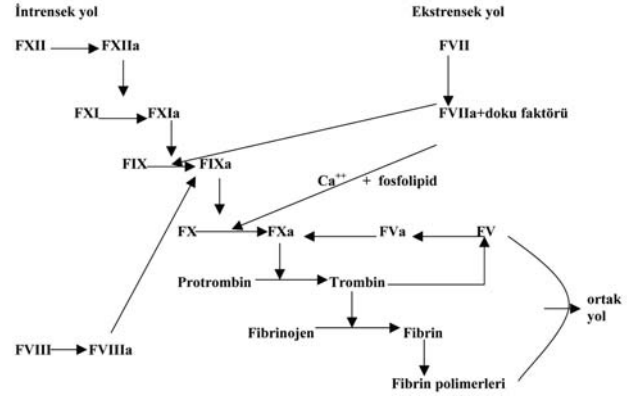
NORMAL HEMOSTATİK SİSTEM

Bu sistem trombositler, üzerinde doku faktörü ekspres eden monositler, doku faktörü için zengin bir kaynak olan değişik proteoglikanların bulunduğu damar duvan subendotelyumu, plazma ve koagülasyon faktörleri, apoenzimler, aktive koagülasyon faktörlerinin plazma inhibitörleri, fibrinolitik faktör ve inhibitörleri, iyonize kalsiyum, trombositler ve damar duvanında ekspres olan fosfolipidler, prostaglandinler, çeşitli sitokinleri içerir (9).

Vasküler zedelenmede ilk yanıt vazokonstrüksiyondur. Trombositlerin zedelenmiş yüzeye adhezyonu birkaç saniyede, trombosit agregasyonu ise dakikalar içinde gerçekleşir. Bu ilk hemostatik yanıttan sonra koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu, stabil fibrin ve pıhtı formasyonu son bulur. Bu da saniye ve dakikalar içerisinde gerçekleşir. Daha sonra fibrinolitik sistem aktive olur. Oluşmuş olan pıhtı saat ve günler içerisinde eritilir.

Normal primer hemostazda trombositler vasküler endotelyumda ekspres olan Von Willebrand faktör (VWF), subendotelyal kollajene geçici olarak bağlanır. Subendotelyal reseptörlere ve ligantlara bağlanma progresyon gösterir. Trombosit adhezyonu ve plağı gelişir. Trombositlerden salgılanan tromboksan A2 ve ADP trombositlerin agregasyonunu artırır.

Sekonder hemostaz, koagülasyon faktörlerine bağlı olarak gerçekleşir. Trombinin aktivasyonu ile fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Fibrin öncelikle spontan olarak polimerize olur. Trombosit plağı ve fibrin pıhtısı stabilize olur. Doku faktörü FVIIa'yı bağlar. Faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör IXa+FVIIIa, bu 2 komponent X az kompleks olarak FXa formasyonunun oluşmasını sağlar. FXa, FVa ve FVIIa 3 komponentten oluşan kompleks oluşturur ve protrombinaz kompleks olarak rol oynar. FV'in FVa'ya, FVIII'in FVIIIa'ya ve FXI'in FXIa dönüşümü gerçekleşir. FIX'in FIXa'ya dönüşümüyle süreç devam eder. FIX'dan FIXa dönüşümü intrinsek ve ekstrinsek yol arasındaki potansiyel ortak basamaktır. Koagülasyonun ortak yolunun aktivasyonu ile trombin fibrin formasyonuna, FXII aktivasyonu ile da fibrin moleküllerinin bağlanması ve stabilizasyonu sağlanır. Şekil 1'de koagülasyonun intrinsek ve ekstrinsek yolu gösterilmiştir. Pıhtı formasyonunun progresyonu alfa-2 makroglobulin, protein C, plazminojenden plamin oluşumu ile sınırlanır (9,10).



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı

Protrombin zamanı (Prothrombin time; PT) hem ekstrinsek hem de ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir. Parsiyel tromboplastin zamanı (Partial thromboplastin time; PTT) hem intrinsek hem de ortak yolun birlikte değerlendirildiği bir tarama testidir.

TROMBOSİTOPENİ

Normal olarak trombosit havuzunun % 30'u dalakta sekestre olur. Portal hipertansiyon varlığında ise bu oran % 90'a kadar ulaşır. Bu durum trombosit sayısında anlamlı azalmaya yol açar. Trombosit sayısı nadiren 30-40000/mm³ ün altına düşer. Bu seviyede spontan kanama nadirdir. Şiddetli karaciğer parenkim hastalığında ise trombositopeni patogenezi kompleksdir. Trombosit agregasyonu trombosit membran yapısında bozukluk, trombositlere karşı spesifik immunoglobulin varlığında bozulabilir (2,5,9). Trombopoietin trombosit fonksiyonlarının regülasyonunda anahtar rol oynar. Karaciğerde sentezlenir. Sirozlu hastalarda azalmıştır. Düzeyi trombosit sayısı ile korele olarak bulunmuş ve karaciğer transplantasyonundan sonra düzeyinde yükselme saptanmıştır (11,12). Alkol alımından sonra, folik asid eksikliğinde ve viral hepatitte kemik iliğinde trombosit sayısı azalmaktadır (2).

KARACİĞER ve KOAGÜLASYON

Koagülasyon faktörlerinde hem kalitatif hem de kantitatif bozukluklar görülür. Protrombin ve faktör VII, IX, X, protein C ve protein S karaciğerde vitamin K'ya bağımlı olarak sentezlenen faktörlerdir. Vitamin K glutamik asid rezidülerini karboksilyerek γ -karboksiglutamik asid oluşturur. Böylece kalsiyum bağlanması ile molekül şekil değiştirir. Hidrofobik bölgeler açığa çıkar. Lipide bağlanma hızlanır. Protein-protein tanınmasında sağlanır. Ko-

agülasyon faktör düzeyleri karaciğer hastalıklarında üniform değildir. Karaciğer hastalığında protrombin, FVII, ve FX düzeyleri sıklıkla ciddi şekilde düşer. İnflamasyondan ve DİK varlığından etkilenmezler. Genel olarak karaciğer hastalığında hepatosellüler yetmezliğin şiddetiyle korele olarak plazma düzeyleri azalır. FVII düzeyi yan ömrü kısa olduğundan ilk azalan koagülasyon faktörüdür. FV düzeyi akut ve kronik karaciğer hastalığında azalır. FVIII düzeyi ileri karaciğer hastalığına rağmen normal olabilir. FVIII düzeyi azaldığında DİK düşülmelidir. Karaciğer hastalığına bağlı koagülopati ile DİK ayırımında yardımcıdır (10, 13). Protrombin zamanı (PT) sıklıkla parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) nından daha uzundur. Çünkü vitamin K' ya bağlı koagülasyon faktörleri hepatosellüler yetmezlik için daha duyarlıdır (5).

DİK ve FİBRİNOLİZİS

DİK koagülasyon sisteminin kontrolsüz aktivasyonu sonucu, küçük damarlarda mikrotrombüs oluşumu, trombositlerin, protrombin, fibrinojen ve FV, FVIII ve XIII' nun aşın tüketimi ile karakterizedir. Bu faktörlerin tüketimi sonucu fibrinolitik sistemin aktivasyonu, fibrin parçalanma ürünlerinde artış olur. Karaciğer hastalığında DİK gelişimi şiddetli trombositopeni nedenidir. Ölümle sonuçlanan kanamaya neden olur. Karaciğer hastalığında DİK birkaç faktöre bağlı olarak gelişebilir. Karaciğer nekrozu tromboplastik faktörlerin dolaşıma salgılanmasına yol açabilir. Karaciğerde aktive koagülasyon faktörlerinin klerensinin bozulması, barsaktan endotoksinlerin absorpsiyonunun artması da karaciğer hastalıklarında DİK gelişiminin nedenidir. Laboratuarda PT ve PTT'de uzama, FV ve FVIII düzeylerinde azalma, fibrinojen düzeyinde azalma ve fibrin parçalanma ürünlerinde artış vardır (10).

Fibrinojen karaciğer hastalıklarında ve hepatoma da genellikle düzeyi yüksektir. Düşük düzeyleri DİK ve hiperfibrinoliziste olur. Fibrinojenin yapısal bozukluklarında fibrin polimerizasyonu, pıhtı formasyonu bozulur.

Karaciğer hastalıklarında doku plazminojen aktivatör inhibitörü (doku PA), doku PA ve alfa-2 antiplazmin klerensinde bozulma sonucu fibrinolitik sistemin primer aktivasyonu olur. Altta yatan çoğu zaman açık değildir. Portokaval şant prosedürlerine bağlı olabilir. Altta yatan neden bulunamazsa ve tedavi edilemezse hiperfibrinolizli hastalar kanama ile kaybedilir. Fibrinojen, plazminojen ve alfa-2 antiplazmin düzeylerinde azalma, koagülasyon faktörlerinin normal olması tanı koydurur (5, 10).

TEDAVİ

İnvaziv girişim öncesi trombosit sayısı, PT ve PTT ölçülmelidir. Cut off değerleri merkezlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Genel kural olarak 50.000/mm³den daha yüksek olmalı, PT ve PTT ise normalin üst sınırının 1.1 ve 1.5 katından daha yüksek olmamalıdır (7, 8). Kronik karaciğer hastalığında koagülasyon bozukluklarının giderilmesi için bazı tedavi yaklaşımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Karaciğer hastalıklarında koagülasyon bozukluklarında tedavi yaklaşımları.

Vitamin K: Subkutan 10 mg/gün dozunda, maksimal etki 24 saatte
Taze donmuş plazma: 10-15 ml/kg, 12 saatte bir, PT en fazla 3 sn uzun
Trombosit transfüzyonu: Her bir ünite en fazla 10.000/mm ³ yükseltebilir. Profilaksiste yapılacak işlemin hemen öncesinde verilmelidir.
Kriyopresipitat: Vücut ağırlığının her 10 kg için 1-4 ünite verilmelidir.
Plazmaferezis: Tek seansta 30-50 ml/kg plazma değişimi sağlanabilir.
Rekombinant aktive FVII: Ortalama 40 µg/kg dozunda durdurulmayan kanamada

DİYET ve YAŞAM TARZI

Nütrisyonel bozukluklar koagülopatiyi daha da kötüleştirir. Özellikle vitamin K'ya bağlı koagülasyon faktörlerinde eksiklik ve folat yetersizliğine bağlı trombositopeni biliyer sitem hastalıklarında (obstürüktif sarılık, biliyer siroz), uzun süreli açlıkta siktir. Bu eksiklikler vitamin K'nın 10 mg subkutan verilmesiyle ve folik asidin 1 mg oral ve intravenöz verilmesiyle kolayca düzeltilir (13). Alkol direk olarak trombositler ve kemik iliği üzerine toksiktir Bu etki sirozlu hastalarda hipersplenizm ve folat eksikliğinde daha fazladır (14). Alkolün kesilmesi hemostazda, trombosit fonksiyonlarında kalitatif ve kantitatif iyileşme sağlayabilir (13).

VİTAMİN K SUPLEMANTASYONU

Bir çok koagülasyon faktörün metabolizmasında K vitamini önemli rol oynamaktadır. K vitaminine bağlı faktörlerin üretiminde yetersizlik hepatosit kaybı ile ilişkilidir. Süplemantasyon tedavisi koagülasyon faktör düzeylerinin düzeltilmesinde kısmen başanlı olur (2). Predominan olarak hepato-

sellüler yetmezliği olan hastalarda safra tuzlarının sekretuar bozuklukları da bulunabilir. Çoğunlukla protrombin zamanı birkaç saniye kadar düzelebilir (13). Biliyer siroz gibi biliyer sistem hastalıklarında safra tuzlarının yetersizliği nedeniyle vitamin K eksikliği görülür ve ekzojen vitamin K verilmesiyle tam düzelme sağlanır. Geniş spektrumlu antibiyotikle barsakların sterilizasyonu şiddetli vitamin K yetersizliğine yol açar. Karaciğer hastalığı olan hastalar bir çok nedenle antibiyotik kullanmaktadır. Antibiyotik tedavisi ve nutrisyonel bozukluklar altta yatan hastalık şiddetli olmadığı halde koagülopatiye yol açar. Bu durumda ekzojen Vitamin K verilmesiyle tam düzelme sağlanır (5).

Kanayan bir hastada koagülopatiyi tedavi etmek için mümkünse öncelikle Vitamin K subkutan olarak verilmelidir. Hematom riskinden dolayı intramusküler yol kullanılmamalıdır. Mümkünse intravenöz yolda kullanılmamalıdır. Eğer gerekli ise uygun form kullanılmalıdır. Çünkü intravenöz Vitamin K verilmesi anaflaksi, yüzde döküntü, terleme, göğüs ağrısı, hipotansiyon, serebral tromboz ve hatta ölüm olabilir. Bazal PT saptandıktan sonra 10 mg vitamin K yavaş bir şekilde verilmelidir (5). Etkisi 6-12 saatte ortaya çıkar. Tam etki 24 saat sonradır. Yirmi dört saat sonra PT tekrar ölçülmelidir. Genel olarak PT'nde maksimum düzelme 3-5 güne kadar devam eder (13). Vitamin K verilmesinden sonra protrombin zamanı 3 saniyeden (INR: 1.2) daha uzunsa, karaciğer biyopsisi, splenik venografi, perkütan transhepatik kolanjiografi, laparotomi gibi invaziv girişimler yapılmamalıdır. Vitamin K' dan ayrı olarak aktif kanama olmadıkça kan koagülasyon testlerini normale getirmeğe gerek yoktur (2).

TAZE DONMUŞ PLAZMA İNFÜZYONU

Vitamin K tedavisine cevap genellikle tam olmaz. Koagülasyon faktörlerinin taze donmuş plazma olarak direk verilmesi gerekli olabilir. Bu yaklaşım sadece vitamin K' ya bağlı faktörlerin değil, bütün koagülasyon faktörlerinin verilmesini sağlar. Taze donmuş plazma pıhtılaşma faktörleri için iyi bir kaynaktır. Koagülasyon defektlerini düzeltmek için taze donmuş plazma infüzyonu 12 saatte bir 10-15 ml/kg olacak şekilde verilmelidir (5). 24 saatlik bir periyotta 30 ml/kg'ın üzerindeki miktarda volüm yüklenmesine neden olur. Protrombin zamanı taze donmuş plazma infüzyonundan birkaç saat sonra ölçülmelidir. Koagülopatiyi düzeltmesi geçicidir. Genellikle etkisi 24-36 saat sonra sona erer. Transfüzyon reaksiyonları % 1-6 oranında görülür

(13).

PLAZMA DEĞİŞİMİ (PLAZMAFEREZİS)

Volüm yüklenmesine neden olmaksızın taze donmuş plazma infüzyonunda olduğu gibi aynı sonuçları almak mümkündür (5). Hastanın plazması ile izovolümetrik taze donmuş plazmanın değişimi işlemidir. Tek bir seansta 30-50 ml/kg plazma değişimi sağlanır (13). Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda, bilinen immunoglobulin A eksikliği bulunanlarda kontrendikedir. Plazma transfüzyonlarına benzer yan etkilerin yanında hipokalsemi gelişebilir. Parenteral kalsiyum verilmesi gerekli olabilir. Protrombin kompleks konsantrasiyonu aktive koagülasyon faktörleri içerdiğinden tromboz riski vardır (5). Plazma değişimi şiddetli koagülasyon bozukluğu olan karaciğer hastalığında taze donmuş plazma infüzyonlarına dirençli koagülopatiyi düzeltmekte kullanılır. Modern plazma değişim makineleriyle prosedür genellikle 1-2 saatte tamamlanır. Bu yöntem koagülopatiyi standart taze donmuş plazma infüzyonlarından daha hızlı düzeltir. İçerdiği sitrattan dolayı, fazla sitrat metabolize olana kadar işlem den hemen sonra PT ölçülürse çok az değişim veya hiç değişim görülmez (13).

KRİYOPRESİPİTAT İNFÜZYONU

Fibrinojen düzeyi 75 mg/dl'den daha az ise kriyopresipitat infüzyonu kullanılır. Özellikle volüm yüklenme riski olan konjenital ve kazanılmış hipofibrinojenemide yararlıdır. Kriyopresipitat 150 mg fibrinojen içerir ve plazma fibrinojen düzeyini 5 mg/dl yükseltir. Vücut ağırlığının her 10 kg'ı için 1-4 torba kriyopresipitat her 12 saatte bir verilmelidir (5,13).

REKOMBİNANT AKTİVE FAKTÖR VII İNFÜZYONU

Son yıllarda ciddi kanama problemi olan karaciğer sirozlu hastalarda koagülopatiyi kontrol etmek için rekombinant aktive FVII (rFVIIa) baştan ile kullanılmıştır (15). Fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda serebral ödemi saptamak için intrakraniyal basınç monitarize edilir. İşlem öncesi koagülopatinin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda taze donmuş plazma infüzyonu serebral ödemi arttırabilir. Bu hastalarda koagülopatiyi düzeltmek için işlem öncesi 40 µg/kg dozunda rFVIIa kullanımı PT zamanını normalleştirilmiş ve ödeme neden olmamıştır (16). Farmakolojik, endoskopik tedavilere cevapsız ösefagus varis kanaması olan 8 has-

tada tek doz rFVIIa kullanılmış hastaların hepsinde hemostaz sağlanmış, tekrar kanama oranı ise %25 olarak saptanmıştır (17). Diş çekimi sonrası kanaması kontrol edilemeyen iki hastada kurtarıcı tedavi olarak başarılı olmuştur (18). Karaciğer sirozlu 4 hastada ise işlem öncesi koagülopatiyi düzeltmek için kullanılmıştır (19). Şiddetli kanaması olan koagülopatili karaciğer transplant alıcılarda koagülopatili rFVIIa 60-90 µg/kg dozunda 7 hastada başarıyla kullanılmıştır. Protrombin ve ortalama tromboplastin zamanında kan ürünü kullanımında anlamlı azalma sağlanmıştır. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda şiddetli kanaması olan hastalarda kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir (20). Karaciğer biyopsisi öncesi 5 µg/kg dozunda uygulanmış, 5 saat süreyle faktör düzeyinde yükselme sağlanmıştır ve transjuguler biyopsiye göre maliyeti daha düşük bulunmuştur (21). Düşük fibrinojen düzeyi (< % 100 mg) olan hastalarda rFVIIa'nin etkinliği kısıtlıdır. Düşük dozda plazma ve kriyopresipitat bu hastalarda kullanılabilir. Düşük fibrinojen düzeyi DİK ve fibrinolizisin göstergesi olabilir ve rFVIIa kullanımı mevcut durumu komplike edebilir.

Özellikle rFVIIa kullanımı diş çekimi, kateter yerleştirilmesi, karaciğer biyopsisi sonrası konvansiyel tedavilerle durdurulmayan kanamalarda, kontrol edilemeyen varisiyel kanamalarda kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir. Profilaktik kullanımı ise intrakraniyal basıncı monitörize etmek gereği olan hastalarda, torasentez, abdominal cerrahinin şiddetli koagülopati nedeniyle riskli olduğu transplantasyonda, geniş çaplı sentral kateter yerleştirmelerinde kullanılabilir. En önemli dezavantajlarından biri maliyetinin çok yüksek olmasıdır (4).

TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARI

Trombositlerin ciddi düşüklüklerinde gerekli olabilir. Aynı zamanda intrinsek trombosit fonksiyon bozukluklarının giderilmesine de yarar. Her bir ünite trombosit sayısında 10.000/mm³lük artış sağlar. Pratikte trombosit sekestrasyonundan ötürü bu tam olarak sağlanamayabilir. Profilaktik olarak verilecek trombosit transfüzyonları yapılacak işleme yakın verilmelidir. Çünkü yan ömrü kısadır ve hızlı splenik sekestrasyona uğrarlar. Karaciğer biyopsisi planlandığında trombosit sayısı 50.000/mm³ün üzerinde olmalıdır. Özellikle PT uzat-

mışsa bir vazopressin analogu olan desmopressin asetat (DDAVP)'in 0.3 mikrogram/kg dozunda kullanılması kanama zamanını kısaltır. Bu yaklaşımın etkinliği tam olarak bilinmemektedir.

ERİTROPOETİN KULLANIMI

Eritropoetin eritrosit üretimi için stimülatör olması yanında trombopoieziside stimule ettiği gösterilmiştir (22). Karaciğer sirozlu hastalarda eritropoetin 100 IE/kg dozunda 1,3 ve 5. günlerde verilmesi trombosit sayısında ve trombosit reaktivitesinde plaseboya göre anlamlı artış sağlamıştır (23).

HEPARİN TEDAVİSİ

Heparin tedavisi DİK' te kullanılır. Altta yatan süreci durdurduğu gibi kanamayı da agra ve edebilir (5).

FİBRİNOLİZ İNHİBİTÖRLERİ

Aminokaproik asid ve transanemik asid, porokaval şantta ve karaciğer hastalığı ile birlikte olan fibrinolitik süreçlerin durdurulmasında kullanılmıştır. Fibrinolizis inhibitörleri kullanılacaksa DİK ekarte edilmelidir (5).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Şiddetli koagülasyon bozuklukları, son dönem karaciğer hastalığının ve karaciğer yetmezliğinin sonucudur. Başarılı karaciğer transplantasyonu hemostatik fonksiyonları düzeltir (13). Karaciğer transplantasyonu esnasında da ciddi koagülasyon bozuklukları ortaya çıkabilir (10). Karaciğer transplantasyonunda altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak anhepatik fazda hiperfibrinolizis gelişebilir. Operatif kan kaybı önemlidir. 20 ünite eritrosit süspansiyonu, 25 ünite trombosit süspansiyonu ihtiyacı olabilir. Cerrahi deneyim ve başarı önemlidir. Cerrahi sırasında koagülasyon ve fibrinolizis aktive olur. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu anhepatik fazda, postreperfüzyon evresinde olur. Doku plazminojen aktivatörlerinin plazma konsantrasyonu artar. Fibrin yıkım ürünleri yüksek konsantrasyondadır (2). Aprotinin/düşük moleküler ağırlıklı serin proteaz inhibitörüdür. Potent antifibrinolitik aktivitesi vardır. Karaciğer transplantasyonunda kan transfüzyonu ihtiyacını % 50-60 oranında azaltır (24).

KAYNAKLAR

1. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis.* 2002; 22: 83-96.
2. Sherlock S, Dooley J. Diseases of liver and biliary system. 11th edition, Blackwell Publishing, London, 2002: 47-64.
3. Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrumpf E. Time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost.* 1999; 81: 378-81.
4. Caldwell SH, Chang C, Macik BG. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: a break from convention in need of controlled trials. *Hepatology.* 2004; 39: 592-8.
5. Sallah S, Bobzien W. Bleeding problems in patients with liver disease. Ways to manage the many hepatic effects on coagulation. *Postgrad Med.* 1999; 106: 187-90, 193-5.
6. Jabbour N, Zajko AB, Orons PD, Irish W, Bartoli F, Marsh WJ, Dodd GD 3rd, Aldreghitti L, Colangelo J, Rakela J, Fung JJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with end-stage liver disease: results in 85 patients. *Liver Transpl Surg.* 1996; 2: 139-47.
7. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94: 747-53.
8. Sue M, Caldwell SH, Dickson RC, Macalindong C, Rourke RM, Charles C, Doobay R, Cambridge SL, Barritt AS, McCallum RW. Variation between centers in technique and guidelines for liver biopsy. *Liver.* 1996 Aug; 16 (4): 267-70.
9. Van Thiel DH, George M, Mindikoglu AL, Baluch MH, Dhillon S. Coagulation and fibrinolysis in individuals with advanced liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2004; 15: 67-72.
10. Hambleton J, Leung LL, Levi M. Coagulation: Consultative hemostasis. *Hematology* 2002; 335-52.
11. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, Burroughs AK. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut.* 1999; 44: 754-8.
12. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Wichlas M, Sims P, Meng YG, Panzer S, Lipinski E, Steininger R, Muhlbacher F, Pidlich J, Gangl A. Thrombopoietic cytokines and reversal of thrombocytopenia after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 151-6.
13. Kaul V V, Munoz S J. Coagulopathy of Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000; 3: 433-438.
14. Cowan DH. Effect of alcoholism on hemostasis. *Semin hematol.* 1980; 17: 137-47.
15. Bernstein D. Effectiveness of the recombinant factor VIIa in patients with the coagulopathy of advanced child's B and C cirrhosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26 (4): 437-8.
16. 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: 138-43.
17. Romero-Castro R, Jimenez-Saenz M, Pellicer-Bautista F, Gomez-Parra M, Arguelles Arias F, Guerrero-Aznar MD, Sendon-Perez A, Herrerias-Gutierrez JM. Recombinant-activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from esophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 78-84.
18. Berthier AM, Guillygomarc'h A, Messner M, Pommereuil M, Bader G, De Mello G. Use of recombinant factor VIIa to treat persistent bleeding following dental extractions in two cirrhotic patients. *Vox Sang.* 2002; 82: 119-21.
19. Mindikoglu AL, Anantharaju A, George M, Shah NN, Villanueva J, van Thiel DH. Acute intracranial hemorrhage in a cirrhotic controlled with recombinant factor VIIa. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 1130-5.
20. Gala B, Quintela J, Aguirrezabalaga J, Fernandez C, Fraquela J, Suarez F, Gomez M. Benefits of recombinant activated factor VII in complicated liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3919-21.
21. Carvalho A, Leitao J, Louro E, Maia R, Geraldos C, Ventura C, Silvestre M, Porto A. Small dose of recombinant factor VIIa (rFVIIa) to perform percutaneous liver biopsies in cirrhotic patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 May; 94 (5): 280-5.
22. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, Kabrna E, Geissler K, Jilma B. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood.* 2000; 95: 2983-9.
23. Homoncik M, Jilma-Stohlawetz P, Schmid M, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. Erythropoietin increases platelet reactivity and platelet counts in patients with alcoholic liver cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 15; 20: 437-43.
24. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2001; 29: 90-4.