

# Karaciğer Hastaları ve Hematolojik Bozukluklar

Şirin AYTAÇ, Cansel TÜRKAY

Fatih Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**K**ronik karaciğer hastalarında hepatosellüler yetmezlik, portal hipertansiyon, sarılık ve eşlik eden hipersplenizm, kan tablosunu etkileyebilmektedir. Diyetle eksiklikler, alkolizm, kanamalar ve protein sentezinin azalması kan yapısının veya koagülasyonun bozulmasında ilave problemlerdir.

## KAN VOLÜMÜ

Kronik karaciğer hastalarında; özellikle asitin eşlik ettiği sirozda, uzun süreli obstrüktif sarılıkta ve hepatitte total kan volümünde %10-20'lik artış saptanır (1). Bu artış, kronik karaciğer hastalarındaki total plazma volümündeki artışa sekonder olarak gerçekleşir. Klinikte dolaşımdaki eritrosit kütlesi normal olmasına rağmen, hematokrit değeri düşük bulunur. Bir çalışmada kronik karaciğer hastalarının %70'inde hemogloblin veya hematokrit değerleri düşük bulunurken, yalnızca %40'ında gerçek anlamda eritrosit kütlesi azalmış bulunmuştur (2). Bu hastalarda hematokrit değeri çok nadir olarak %35'in altındadır.

## KARACİĞER VE ENTEROHEPATİK SIKLUSUN HEMATOPOEZİS İÇİN GEREKLİ VİTAMİN VE ELEMENTLERİN SAĞLANMASINDAKİ ROLÜ

Karaciğer, hemotopoetik sistem için gerekli olan vitamin ve elementlerin hem metabolizmasında hem de depolanmasında önemli rol oynar. Bu ba-

kımdan bunların eksikliğine bağlı olarak çeşitli anemi tipleri ile karşılaşmaktadır.

**α. Folik asit metabolizması:** Özellikle alkolik karaciğer hastalarında folik asit eksikliği insidansının yüksekliği yıllardır bilinmektedir. Normal olarak diyetle günlük folat miktan 50-100 µgr'dır. Karaciğerde 5-10 mg folat depolanıp yaklaşık üç aylık ihtiyacı karşılamaktadır. Özellikle düşük ekonomik gelirli alkoliklerde yetersiz beslenme sonucu depo folat miktan azdır. Ayrıca yetersiz diyetle beslenen alkolik kişilerde, folat absorpsiyonunda kısmi bozukluk saptanmıştır (3). Alkolik hastalarda folik asit eksikliğine neden olan mekanizmalardan biri de alkolün direkt antagonist etkisindedir. Sullivan ve Herbert, folik asit eksikliği olanlarda oral veya parenteral verilen pteroilglutamik asidin alkol tarafından bloke edildiğini göstermişlerdir (4). Daha sonraki çalışmalarda da alkolün toksik etki ile folatın karaciğere alınmasında, karaciğerde folat poliglutonat sentezinde, folatın enterohepatik siklusunda ve kemik iliğinin artmış hücre yıkımına cevabında, çeşitli bozukluklara sebep olduğu gösterilmiştir. Kronik alkol alım öyküsü ve sirozu olan hastalarda folatın hepatik alım ve depolanması basitçe hepatosit kitlesindeki kayıba bağlanabilir. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda kişinin beslenme durumuna, alkol kullanım süresine ve kronik karaciğer hastalığı olup olmamasına bağlı olarak değişik sonuçlar bulunmuştur.

Folat eksikliği düşünülen hastalarda makrositik anemi ve megaloblastik eritropoez ilk dikkat çe-

ken bulgularıdır. Bunun yanında trombosit ve granülositler de folat eksikliğinden etkilenmektedir. Miyeloid seride hiperlobülasyon, makrositoz ve lökopeni görülebilir (5). Özellikle alkolik karaciğer hastalarında trombositopeni daha sık görülür. Bu hastaların kemik iliğinde artmış sayıda makrositik polipoid megakaryositler vardır, tedavi verilmesi ile platelet sayısında hızla bir artış görülür. Bu hızlı artış, kemik iliği yetmezliği ve hipersplenizmi olan hastalarda görülmez.

Folat eksikliği hipersplenizm veya hücre yapımının arttığı durumlarda da görülür. Folat düşüklüğünün diğer bir nedeni de, serumda folat bağlayan maddelere bağlı olarak doku folat alımının azalması olabilir. Hepatositlerdeki hücre içi folat bağlayan proteinlerin karaciğer harabiyetine bağlı olarak serumda kanışması doku alımının azalmasında rol oynayabilir (5).

İlerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan hastalardaki hafif makrositoz genellikle folat eksikliğine ve enterohepatik folat siklusundaki bozukluğa bağlı değildir. Bu durumda diğer nitrusyonel eksiklikler araştırılmalıdır (6).

**b. Vitamin B12 metabolizması:** Vücuttaki total vitamin B12 miktarı 4-11 mg olup, bunun yansı karaciğerde depolanmaktadır. Günlük vitamin kaybı %0.1 veya daha az olduğu için, bir kaç yıl yetecek kadar depo B12 vitamini vardır. Folik asitin tersine, vitamin B12'nin karaciğerden salınması ve kemik iliğine transferi enterohepatik sıklusa bağlı değildir. Vitamin B12-intrensek faktör kompleksinin absorpsiyonu safra asitleri ile artar (7).

Kronik karaciğer hastalarında karaciğer kitlesinin azalması, kronik malnütrisyon, gastritis veya alkolle bağlı mukozal hücre transportunda bozulma olması, depo vitamin B12 düzeyinin normalden daha düşük olmasına neden olur. Buna karşın akut hepatosellüler zedelenmeleri serum vitamin B12 düzeyinde ani yükselmelere sebep olur (7).

**c. Diğer vitaminlerin metabolizması:** Kronik alkol alımı olan kronik karaciğer hastalarında kemik iliğinde reversibl ring sideroblastik anemi tespit edilmiştir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte alkolün mitokondri üzerindeki doğrudan toksik etkisi ile vitamin B6 ve folik asit eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür (8). Özellikle alkolün vitamin B6 üzerindeki etkileri araştırılmış ve çeşitli bozukluklar rapor edilmiştir. Piridoksinin, piridoksal 5-fosfata dönüşümünde kusur bulunmuştur. Bunun muhtemelen pridoksin kinaz enzimidaki defekte bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca hemato-

poezis için önemli olan vit C, E ve diğer vitaminlerde de eksiklik olduğu bildirilmiştir. Bunların hematopoezis üzerine etkisi tam bilinmemekle birlikte, vitamin C eksikliği megaloblastik değişikliğe sebep olabilmektedir (9).

## HEPATOSİT FONKSİYONLARININ ERİTROSİT ÜRETİMİ VE YAŞAM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

**a. Karaciğerin hematopoezis üzerine olan etkisi:** Kronik hepatosellüler hasar genellikle eritrosit üretimi olumsuz yönde etkilemektedir. Major inflamasyon, kronik karaciğer hastalığının bir bileşeni olduğu zaman hastalarda hafif orta derecede anemi görülebilir. Bu durum kısmi olarak eritrosit yaşam süresinin ksalmasına bağlı olsa da, asıl olarak artan eritrosit yıkımını kemik iliğinin kompanse edememesinden kaynaklanmaktadır. Anemiye eritropoetik cevabın bozulması ve demirin retiküloendotelial sistemden kemik iliğine dönüşümündeki blokaj buna neden olmaktadır (10).

Ciddi irreversibl kemik iliği bozukluğu akut ve kronik hepatitte görülebilir. Çoğu vakada ciddi kemik iliği yetmezliği akut viral hepatiti takiben görülür, fakat bazı kronik aktif hepatitlerde de kemik iliği yetmezliği olmaktadır (11, 12). Kemik iliği yetmezliği hastalığın akut fazında oluşabileceği gibi, hepatit tablosunun gerilemesinden 2 yıl sonrasına kadar da görülebilir. Tüm dünyada 200'den fazla vaka rapor edilmiş olup, bunun %80'inden fazlasını non A non B hepatiti oluşturmaktadır (13-15).

Hepatik inflamasyonlarda kemik iliği supresyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Miyelotoksik maddelerin eliminasyonunun azalmasının buna sebep olabileceği düşünülmüş ise de kanıtlanamamıştır. Kemik iliği ve karaciğer aynı antijenik özelliklere sahip olduğu için kemik iliği yetmezliği supressör veya sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olabilir. Kronik aktif hepatitlerde görülen renal tübüler asidozda, karaciğer ve böbrek tübüler hücre membranlarına karşı sensitize olmuş lenfositler saptanmıştır. Benzer mekanizmayla kemik iliği yetmezliği açıklanabilir. İn vitro kemik iliği kültürü ile yapılan çalışmalarda supressör T hücrelerinin kemik iliği stem hücrelerini inhibe ettiği aplastik anemili bazı hastalarda saptanmıştır. Bunların bir kısmının immüno-supressif tedaviden yarar gördüğü rapor edilmiştir (15).

Orta dereceli bir anemiyle birlikte viral hepatit geçiren hastalarda geçici granülositopeni ve trombositopeni de görülür. Tüm serilerdeki hafif-orta dere-

celi depresyonun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Virüsün kemik iliğini doğrudan hafif süprese etmesi veya hücrelerin aktif olarak retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından tutulması buna sebep olabilir (14).

Hepatosellüler kanserde eritrositoz görülebilir. Eritropoetin benzeri maddeler buna sebep olabileceği gibi karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak androjenik hormonlar ve renal eritropoetin birikimi de eritrositozu açıklayabilir (16).

**b. Lipid metabolizmasındaki değişikliğin eritrosit yaşam süresi üzerindeki etkisi:** Kronik hepatosellüler yetmezliği olan hastalarda lipid metabolizmasındaki değişikliklere sekonder olarak eritrositlerde karakteristik morfolojik değişiklikler oluşur. Lecitin-cholesterolacyltransferaz (LACT) aktivitesindeki azalma sonucu plazmadaki kolesterol: fosfolipid oranı artar. Bu da eritrositlerin hücre membranında kolesterol ve lesitin artışına sebep olur, fakat bu değişiklik klinikte nadiren hemolitik anemiye sebep olur. Akut obstrüktif sarılıkta hemolitik anemiyle karşılaştığımızda hemolitik anemi yapabilecek diğer nedenlerin araştırılması gerekir. Alkolik hastalarda "Zieve sendromu" (sarılık, karaciğer yağlanması, hipertrigliseridemi ve hemolitik anemi) olarak tanımladığımız durumda çok nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (17).

Akantozis veya spur hücreli anemi, ciddi hepatosellüler yetmezliği olan alkoliklerde nadiren hemolitik anemiye sebep olur. Akantositler, fosfolipid üzerinde büyük miktarlarda anesterifiye kolesterol birikimiyle, hedef hücrelerden ayrılır. Bu anormalliklerin patofizyolojisi tam olarak açık değildir. Hücre duvarındaki kolesterol artışı hücre ömrünün kısalmasına ve hücre yüzeyinde başlangıçta reversibl dikensi çıkıntılar oluşmasına sebep olur. Bu hücreler dalaktan geçerken RES tarafında kolesterolden zengin kısımlar hücre yüzeyinden uzaklaştırılarak akantosit şeklini alır. Akantosit oluşuktan sonra normal, bikonkav şekline dönemezler. Gerçekte aneminin şiddetini splenomegali ve hipersplenizmin olup olmaması belirler (18).

## KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA ANEMİ

### Kanamaya ve demir eksikliğine bağlı anemiler:

Kronik karaciğer hastalarının büyük bir çoğunluğunda deri, mukoza ve gastrointestinal kaynaklı kanamalar görülebilir. Portal hipertansiyonu olan hastalarda kanama gastrointestinal sistemden,

trombositopeni veya bozulmuş koagülasyon sonucu ortaya çıkar. Kolestazda veya alkolik sirozda kanama genellikle ülser veya gastrite bağlıdır. Masif kanamalarda özofagus varis kanamaları düşünülmelidir. Genel kronik kan kaybı olan hastalarda demir eksikliğine sık rastlanılır. Bu hastalarda kanama insidansı yüksek olduğu için anemisi olan her hastada gaitada gizli kan tayini yapılmalı, sonuca göre endoskopik ve girişimsel işlemler yapılmalıdır.

### Makrositer anemi:

Makrositik anemi genellikle kronik karaciğer hastalığı uzun süredir olan hastalarda görülür. Etiyolojik olarak ve makrositik tipine göre 3 gruba ayrılabilir.

**Kalın makrositik tipe:** Hücre volümündeki artış sadece yançapa bağlı olmayıp, aynı zamanda hücre kalınlığındaki artışa bağlıdır. Genellikle, bu gruptaki hastaların kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler görülmez. Nadiren bu grupta vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı gerçek megaloblastik anemiler görülebilir (1).

**İnce makrositik tipe:** Eritrositler ince olup yançapları artmıştır. Eritrositteki bu değişiklikler hepatosellüler zedelenmenin eritropoez üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler izlenir. Karaciğer fonksiyonlarının toparlanması ile değişiklikler düzelir (1).

**Target makrositoz:** Uzun süreli biliyer obstrüksiyonda oluşup, ince makrositozun bir formu olarak ortaya çıkar.

### Hemolitik anemiler:

Bazı kronik karaciğer hastalarında çeşitli derecelerde hemolitik anemi görülebilir. Dalak, karaciğer hastalarında eritrositlerin önemli yıkım yeridir. Kronik karaciğer hastalığında oluşan değişiklikler sonucu fleksibilitesi bozulan eritrositler küçük kılcal damarlardan geçerken, özellikle dalakta yıkıma uğrarlar. Bu hastalarda portal hipertansiyon, dalakta konjesyon ve hiperplazi, hipersplenizm tablosunun ortaya çıkışını kolaylaştırır. Aneminin yanında trombositopeni ve lökopeni de ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda retikülosit sayısının artması, indirekt hiperbilirubinemi, serum hemopoetin ve methemoglobin düzeyleri ile idrarda hemoglobüri ve hemosiderinürinin gösterilmesi, karaciğer hastalıkları ile hemolitik aneminin ayırt edilmesinde veya karaciğer hastalığı ile birlikte var olan hemolitik aneminin saptanmasında önemli laboratuvar tetkikleridir.

Hemolitik anemi, Wilson hastalığı ve alkolik hepatitlerde (Zieve sendromu) görülebilir. Ayrıca çok nadiren kronik aktif hepatitte (lupoid hepatit), primer bilier siroz ve primer sklerozan kollanjitte Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi görülebilir.

Hemolitik anemi, ortak organdaki "gezgin lenfositlere" bağlı olarak karaciğer transplantasyonunu veya gecikmiş transfüzyon reaksiyonu ile ortaya çıkabilir (1). Hemoliz aynı zamanda spesifik IgG'lerin eritrosit membranına bağlanması ile birlikte giden ve ortaya çıkan oksidatif hasarın sonucunda ribavirin tedavisinin komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir (19).

## KARACİĞER HASTALARINDA LÖKOSİT VE TROMBOSİT DEĞİŞİKLİKLERİ

### a. Lökositler:

Hipersplenizmi olan kronik karaciğer hastalarında ve akut hepatitlerde lökopeni görülebilir. Sayı  $1.5-3.0 \times 10^9$  /lt arasında, nadiren ciddi olabilir.

Lökositöz kolanjit, fulminan hepatit, alkolik hepatit, karaciğer abse ve malign hastalıklarda görülebilir.

Atipik lenfosit enfeksiyöz mononükleozis gibi viral enfeksiyonlarda ve viral hepatitte görülebilir.

### b. Trombositler:

Karaciğer hastalarının tüm formlarında trombosit sayısı ve fonksiyonundaki anormallikler siktir.

**Trombosit sayısı:** Kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu olan hastalardaki düşük platelet sayısı, kısmen artmış splenik sekestrasyona, kısmen de azalmış trombopoetin düzeylerine bağlıdır. Bu nedenle, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) uygulanmasından sonra, trombosit sayısı artış gösterse de, normale dönmektedir (20). Başlıca karaciğer tarafından üretilmekte olan ve plateletlerin anahtar rolündeki regülatörü olan trombopoetin plazma konsantrasyonları sirozlu hastalarda düşer, karaciğer transplantasyonundan sonra artar ve platelet sayısı ile koreledir. Kronik karaciğer hastalıklarında, plateletlerin yıkımındaki artış minimal olup, yaşam ömürleri normaldir; bundan dolayı, kronik hepatit olgularında saptanan IgG ve IgM antikorlarının her hangi bir biyolojik etkisinin olup-olmadığı sorusu gündeme gelmektedir (21). Aşırı alkol tüketimi, folik asit eksikliği viral hepatite bağlı olarak, kemik iliğindeki trombosit üretimi azalır.

Sirozlu hastalarda, özellikle de, Child C evresindekilerde, trombosit fonksiyonu (öncelikli olarak agregasyonu), intrinsek bir kusura ve dolaşımdaki bazı faktörlere bağlı olarak bozulmaktadır. Prostoglandin (PG) yapması için gerekli olan araziidonic asit temininde zorluk ve trombositlerdeki ATP ve 5-hidroksitriptaminde azalma söz konusudur. Ciddi karaciğer yetmezliğinde ortaya çıkan dissemine intravasküler koagülopati (DİK), trombositlerin agregasyonunun diğer bir nedeni olabilir.

Kronik karaciğer hastalıklarındaki trombositopeni (genellikle  $60-90 \times 10^9$ /L) son derece yaygın olup, sıklıkla hipersplenizme bağlıdır. Klinik açıdan nadiren önem taşır. Dolaşımdaki platelet ve lökositler, kısa süreli de olsa, lösemideki durumdan farklı olarak, iyi düzeyde fonksiyon göstermektedir. Splenektomi kontrendikedir. Karaciğer hastalıklarındaki mortalite yüksektir ve operasyonun sonrasındaki portal ve splenik ven trombozu eğilimi yüksek olup, daha ileride yapılacak portal vene yönelik girişimleri engellemekte ve karaciğer transplantasyonunu zorlaştırmaktadır.

## KARACİĞER VE KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Birçok karaciğer hastalığında fark edilebilen hemostatik defektler ve trombohemorajik eğilim karaciğer hasarının komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu değişiklikler spesifik karaciğer hastalığının gidişini etkileyebileceğinden ve doğru tanımlandıkları takdirde çoğunluğu düzeltilebilir olduğundan, tanınması önemlidir.

Faktör 8 ve vWF dışında koagülasyon sisteminin hemen hemen tüm regülatör ve pıhtılaşma proteinleri sadece karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Karaciğerin sentetik fonksiyonlarındaki defektler önemli hemostatik bozukluklara neden olmaktadır.

### a. K vitaminine bağlı sentez edilen pıhtılaşma faktörleri:

Faktör 2, 7, 9 ve 10 prekürsörleri, protein C ve S karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Translasyon sonrası değişiklikler biyolojik olarak aktif formları ortaya çıkarmaktadır: spesifik glutamik asitlerin  $\gamma$  karboksi glutamik asite dönüşmesi ve vitamin K'nin kofaktör olarak süreçte rol oynaması bu duruma örnektir (22).

Karboksilglutamik asit rezidüleri (Gla rezidüleri) koagülasyon proteinlerinin üzerinde pıhtının teşekkül ettiği fosfolipid matrikse eklenmelerinde çok önemlidir.

**Tablo 1.** Karaciğer hastalıklarında koagülasyon ve hemostaz bozuklukları

<b>Yetersiz Biyosentez</b>
Fibrinojen, protrombin, koagülasyon faktörleri 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, Antiplazminler, antitrombin III, protein S ve C
<b>Farklı Biyosentez</b>
Anormal fibrinojen, faktör 5, 8, protrombin ve faktör 7, 9, 10'un anormal analogları
<b>Yetersiz Klerens</b>
Hemostatik ürünler (fibrin monomerleri, trombosit faktör III)
Aktive koagülasyon faktörleri (9a, 10a, 11a)
Plazminojen aktivatörleri
<b>Koagülasyon Faktörlerinin Artmış Yıkım</b>
<b>Dik</b>
Lokalize damar içi koagülasyon (karaciğer hücre nekrozu)
Anormal fibrinoliz
<b>Trombositopeni</b>
<b>Trombosit Disfonksiyonu</b>
<b>Dimer</b>
Fibrinojen yıkım ürünlerinin koagülasyonu inhibe etmesi
Koagülasyon faktörlerinin asit sıvısına kayışı

### **b. K vitaminine bağlı olmayan pıhtılaşma faktörlerinin sentezi:**

Karaciğer faktör 8 ve vWF dışında, tüm vit K'a bağımlı olmayan pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde kritik yere sahiptir (Fibrinojen, F5, 8, 11, 12, 13).

### **c. Koagülasyon proteinlerinin bozulmuş hepatik sentezi**

**Disfibrinojenemi:** Fibrinojen birçok farklı fonksiyonel etkileşimlere sahip büyük bir moleküldür. Karaciğer hastalıklarında fibrinojenin yapısında ve fonksiyonunda bozukluklar gelişebilmektedir. Trombin-fibrinojen reaksiyonunda üç noktada multipl defektler gelişebilmektedir:

**a.** Fibrinopeptid salınımlarında değişiklikler,

**b.** Defektif fibrin polimerizasyonu,

**c.** Anormal fibrin çaprazlaşması.

Kalıtımsal formlarda olduğu gibi, sonradan kazanılmış disfibrinojenemili hastaların çoğu asemptomatiktir. Disfibrinojenemi; kronik aktif hepatit, siroz ve hepatosellüler kanserde (HCC) yaygındır (23). Sirozda hastaların %80'inde fibrinojenin yapısal bozukluklarına ve artmış katabolizmasına bağlı ola-

rak disfibrinojenemi gelişebilir. Sirozda ve HCC'de fibrinojenin sialik asid içeriği artmaktadır, bu da fibrin monomerlerinin polimerizasyonunun gecikmesine ve trombin zamanının uzamasına neden olmaktadır (24).

### **d. Fizyolojik regülatör ve inhibitörlerde karaciğerin rolü**

**Doku faktör yolunun inhibitörü (TFPI):** Her ne kadar TFPI sentezinin primer yeri endotelium ise de, bir çok doku, özellikle karaciğer tarafından da üretilir. Ancak, karaciğer inhibitör üretiminde önemli fizyolojik role sahip değildir, çünkü ciddi hepatosellüler hastalıklarda dahi bunların plazma düzeyi değişmemektedir. Vitamin K antagonistleri ile tedavi TFPI'nin plazma düzeylerini etkilememektedir (25).

**Antitrombin III (AT III):** AT III karaciğer tarafından sentez edilmektedir ve koagülasyon faktörlerinin sentezinde olduğu gibi, albumin ve AT III arasında korelasyon mevcuttur. Özellikle sekonder inflamatuvar olay üzerine gelişen akut karaciğer yetmezliği ve sirozlu hastalarda AT III seviyesinde dramatik düşüş gözlenmiştir. AT III ile ilgili üç klinik durum önemlidir. Bunlardan ilki konjenital AT eksikliği nispeten sık görülen otozomal dominant bir hastalık olup prevalansı 1:2000-5000 arasındadır. Edinilmiş karaciğer hastalıklarına bağlı olarak azalan hepatik sentez ile birleşince eksiklik daha belirgin hal almaktadır. İkinci olarak hemodializ ve plazmaferez gibi işlemlerin sonucunda geçici, fakat belirgin AT III eksiklikleri ortaya çıkabilir. Son olarak iv uygulanan heparin AT'ün plazma seviyelerini yaklaşık olarak %20 oranında azaltmakta ve AT III'nin hepatik uptake ve klerensini arttırmaktadır (25).

**Protein C, Protein S ve Trombomodulin:** Hem protein C, hem protein S, K vitaminine bağımlı olarak karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Trombomodulin, endotel ve trombosit membranından salgılır ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsızdır. Koagülasyon mekanizmasının aktivasyonunda kritik öneme sahip Faktör 7'nin in vivo yarılanma ömrü 4-7saattir. Dolaşımın "açık" tutulmasında kritik rolü bulunan protein C'nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 10 saattir. Her iki proteinin yapımı vitamin K'ya bağımlı olduğundan, sadece Faktör 7 düzeylerine bağlı kanama derecesinin ve sadece protein C düzeylerine bağlı tromboz riskinin belirlenmesi zordur.

**e. Fibrinolitik sistemde karaciğerin rolü:** Plazminojenin başlıca üretim yeri karaciğerdir. Bununla birlikte ilerlemiş karaciğer hastalarında dolaşımda

olan düzeyleri normaldir, çünkü hemotopoetik hücreler tarafından da üretilebilmektedir. Tersine, tPA düzeyleri karaciğer hastalıklarında anlamlı olarak etkilenmiştir, çünkü tPA karaciğer tarafından temizlenmektedir. Karaciğer serbest ve PAI-tPA kompleksini hızlıca temizlemektedir (yanlanma ömrü 4 dk). İlerlemiş karaciğer hastalıklarında, özellikle sirozda, gecikmiş klerens anlamlı derecede artmış fibrinolizise neden olabilir (28).

## HEMOSTATİK FONKSİYONLARI ÖLÇEN TESTLER

**1. Trombosit sayıları ve fonksiyonu:** Trombositopeni karaciğer hastalıklarında yaygındır, fakat nadiren kanama ile sonuçlanmaktadır. Ortalama trombosit volümü (MPV) altta yatan patofizyolojik mekanizmayı tarif etmekte yardımcı olabilmektedir. Yüksek MPV, artmış trombosit turnover (artmış trombosit yıkımını) işaret etmektedir. Düşük MPV'da azalmış trombosit üretiminin göstergesidir. Trombosit fonksiyonel defekti eşlik etmedikçe, 50.000/ml altında trombositopenide nadiren önemli kanamalar görülür. Trombosit sayısı 10.000 altına inmedikçe nadiren spontan kanama görülür (27). Trombosit fonksiyonunu ölçen testler: Ivy yöntemi ile tayin edilen kanama zamanına dayanmaktadır, fakat bu test gözlemciye bağlıdır ve güvenilir değildir. İlaveten trombosit sayısı 100.000/ml altına düştüğü zaman sonuçlar yorumlanamamaktadır. İnvaziv işlemlerin uygulandığı hastalardaki kanama riskini gerçekçi olarak ortaya koymadığından kanama zamanının değeri ciddi olarak sorgulanmıştır (28). Bundan dolayı, kanama zamanının ölçümleri klinik ile korele edilebilir. Nadir durumlarda, spesifik trombosit fonksiyonunu ölçen testler şüpheli trombosit fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde gerekebilir (trombosit agregasyonu, trombosit granüllerinin içeriğinin analizi, trombosit faktör ürünlerinin değerlendirilmesi).

**2. Koagülasyon testleri:** Koagülasyon sisteminin değerlendirilmesinde kullanılan dört temel test vardır: PT, PTT, "trombin clotting time" (TCT) ve fibrinojen düzeyi.

PT, faktör 2, 5, 7, 10 ve fibrinojen hakkında bilgi vermektedir. Genellikle test, faktör aktiviteleri normalin %25-40 altına düşene kadar normal kalmaktadır. PT özellikle faktör 7 düzeylerinin düşüşünden duyarlıdır; bir çok laboratuvarıda PT faktör VII'nin %40 altına inince uzamaktadır. PT protrombinden (Faktör 2) daha az etkilenmektedir ve faktörün %30

altına düşmedikçe test uzamamaktadır. PT fibrinojen düşüşlerinden etkilenmez, ancak fibrinojen 100 mg/dl altına indiğinde etkilenebilir. PT hepatosellüler fonksiyonu ölçmekte çok faydalı bir testtir, çünkü Faktör 7 düzeylerine sensitif olup, hepatosellüler hasarının derecesini albumin konsantrasyonundan, transaminaz düzeylerinden ve bilirübin seviyelerinden daha iyi göstermektedir.

PT – INR (International Normalized Ratio) karaciğer hastalıklarında geçerli değildir. Çünkü farklı tromboplastinler farklı INR sonuçlarına neden olabilmektedir. Bu şaşırtıcı değildir, çünkü karaciğer hastaları koagülasyon sisteminde oral antikoagulan alan hastalara nazaran bir çok kompleks değişikliklere sahiptirler (29).

PTT faktör 2, 5, 8, 9, 10, 11, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojeni seviyelerini ölçmektedir. PT'e benzer olarak fibrinojen eksikliğinden etkilenmemektedir. Uzamış PT, normal PTT faktör 7 eksikliğini göstermektedir, çünkü sadece bu faktör ortak pıhtılaşma yolunda yer almaktadır. Koagülasyon sisteminde bozuklukları taramada nihai olarak TCT ve fibrinojen ölçümü ile sağlanmaktadır. TCT anormal kantitatif fibrinojen normal ise disfibrinojenemi düşünülür, ayrıca TCT artması heparin kullanımında da uzamaktadır.

**3. Aktive fibrinolizisin değerlendirilmesi:** Fibrinolitik sistemin değerlendirilmesi tarama testleri yetersiz olduğunda zordur. Tam kanda oluşan pıhtının lizisi ve euglobulin lizis zamanı kullanılmış ise de, bu testler non spesifik ve duyarsız olup, karaciğer hastalıklarında anormal sonuç vermektedir.

Plazminojen ve  $\alpha 2$  antiplazmin ölçümü mümkündür (30). Fibrinolizis ve fibrinojenolizis sırasıyla fibrin yıkım ürünleri ve fibrinojen yıkım ürünlerinin ölçümü ile değerlendirilmektedir.

D dimer ölçümü değerlendirmede tercih edilir, çünkü fibrinojen ile çapraz reaksiyon vermeyecektir ve sadece polimerize fibrin kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış D dimer seviyeleri hem trombin hem de plazmin aktivasyonunun iyi bir göstergesidir.

Bu testlerde genellikle ölçülen değer ekstremsel yolla oluşan plazminojen aktivatör aktivasyonudur. İntrensek plazminojen aktivasyon yolunu kapsamadığı için, bu testlerle global fibrinolitik aktivite tam olarak değerlendirilemez. Yeni geliştirilen bir metotla global fibrinolitik kapasite (GFC) daha iyi değerlendirilebilmektedir (31, 32).

**4. Hiper koagülasyon durumlarının değerlendirilmesi:** Birçok koagülasyon proteini normal fizyolojik kan akımında önemlidir ve onların spesifik defektleri tromboza eğilim yaratmaktadır. Karaciğer hastalıklarında protein C, S, ATIII eksikliği ve faktör V Leiden mutasyonu portal ven trombozunun en önemli nedenleridir.

## DİK VE KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI

DİK'in laboratuvar ve klinik bulguları ilerlemiş veya fulminant karaciğer hastalıklarındaki ile benzerdir. O yüzden bu hastalarda DİK varlığını tanımlamak sıklıkla zordur. Faktör 8 dışında DİK'teki hemostatik değişiklikler ilerlemiş karaciğer hastalıklarının taklit eder. Faktör 8 düzeyi DİK'ten farklı olarak karaciğer hastalıklarında genellikle azalmamaktadır. DİK'un patofizyolojik temeli doku veya endotelial hasarı sonucu trombin oluşumuna dayanmaktadır. Doğal fizyolojik inhibitörlerinin eksikliğinde trombinin üretimi ve etkisi karşılanamamaktadır.

Plazmin aktivasyonu DİK'da kritik öneme sahiptir. Plazminin aşırı aktivasyonu veya plazminin kandaki serbest dolaşması halinde faktör 5, 8, 13 ve fibrinogenin yıkımı daha da artmakta ve fibrinin polimerizasyonunu inhibe eden fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) miktardan çoğalmakta ve kanama artmaktadır (33). DİK gebeliğe bağlı akut yağlı karaciğerde veya dekompanse sirozda (özellikle peritoneovenöz şant uygulananlarda) sık rastlanan klinik sorundur (34).

### DİK'un temelinde dört mekanizma bulunmaktadır:

1. Nekrotik karaciğer hücrelerinden ve şant uygulanmış olgularda serbestçe dolaşan hücre artıklarından salınan doku faktörü
2. Koagülasyon faktörlerinin azalmış sentezi
3. Hemostazın aktive proteinlerinin azalmış klerensi
4. Azalmış sentez ve transkapiller kayıp nedeni ile koagülasyon inhibitörlerinin azalması (özellikle AT III, protein C, S) (33).

Söz konusu değişikliklerin bir çoğu karaciğer hastalığında zaten ortaya çıktığında, özellikle de ilerlemiş siroz olgularındaki düşük dereceli kronik DİK'un saptanması zordur. İlerleyen karaciğer bozukluğunun beklenen hemostatik değişikliklerine eklenmiş olan DİK'un en iyi göstergesi fibrinopeptid A, Trombin-AT kompleksi, PT fragmanı 1 ve 2, FYÜ artışıdır. Bütün bunlar trombin aktivasyonu iç-

retleridir (35). Bu durum ekstrahepatik kaynaklı faktör 8'in azalması ile birliktelik göstermektedir.

## KARACİĞER HASTALIKLARINDA KLİNİK SENDROMLAR VE HEMOSTAZ DEĞİŞİKLİKLERİ

**1. Akut hepatit:** Hem akut viral hem de toksik hepatitte, karaciğer yetmezliği ve fulminan hepatit ortaya çıkmadıkça, kanamaya rastlanmaz (36). Laboratuvarında değişiklikler arasında, asemptomatik trombositopeni hafif ve orta hepatitte %15, karaciğer yetmezliğinde %50 oranında ortaya çıkar. Trombositopeninin mekanizmaları:

- a. Azalmış trombosit üretimi,
- b. Splenomegalide trombositlerin değişmiş dağılımı,
- c. İmmün kompleksle artmış yıkımı.

Fulminan hepatite bağlı gelişen DİK trombositlerin tüketimi ile sonuçlanabilir. İlave olarak nadiren kronik hepatit sonucu gelişen kemik iliği aplazisinde sıklıkla ciddi trombositopeni görülebilir (37).

Koagülasyon anormalleri olarak, özellikle de yanlanma ömrü en kısa olan faktör 7' düzeyinin azalması ile PT'de uzama daha sık görülmektedir. Pıhtılaşma faktörlerinin azalması, etkilenmiş hepatositlerin sentez fonksiyonunda azalma ile karaciğer hastalığının derecesine yakın paralellik göstermektedir. Faktör 8 ve fibrinogen akut faz reaktanlarıdır, hastalık karaciğer yetmezliğine ilerlemedikçe, akut hepatitte düzeylerinin azalmaz. DİK, daha ciddi ve fulminan hepatitteki düşük fibrinogen düzeylerinden sorumlu olabilir.

**2. Kronik hepatit:** Kronik hepatitlerde hepatosit hasarı akut hepatite nazaran çok daha az olduğundan, koagülasyon faktörlerinin sentezi ve klerensi daha az ölçüde etkilenmiştir, önemli kanamalar nadirdir. Bununla birlikte, PT uzaması siroz gelişme eğilimi ile koreledir (38). PT uzaması (koagülasyon faktörlerinin düzeyinin normalin %50'sinin altına inmesi) mortaliteyi kronik hepatitte ve onun geç komplikasyonlarında ikiye katlamaktadır (39).

**3. Siroz:** Sirozda etyolojiden bağımsız olarak, primer ve sekonder hemostaz problemleri, DİK ve hiperfibrinolizis siktir. Primer hemostatik problemler hipersplenizme bağlı trombositopeniyi kapsamaktadır. Koagülasyon anormalleri canlılığı devam eden karaciğer hücre sayısına bağlıdır. Hafif sirozda sentezin defektif oluşu koagülasyon faktörlerinin normalin %25-40 düzeyine inmesini gerektiren PT ve PTT'de uzamaya yol açacak düzeyde olma-

yabilir. Dekompanse sirozda koagülasyon defektleri daha ciddidir. PT uzaması ve hipofibrinojemi (fibrinojen düzeyinin 100 mg/dl altında olması) karaciğer yetmezliğini predikte eden ciddi prognostik bulgulardır. DİK dekompanse sirozlu hastalarda klinik olarak belirgin olabilir ve bu da kanama riskini daha da artırabilir.

#### 4. Primer bilier siroz ve diğer kolestaz nedenleri:

Yağda çözünen vitamin K'nın absorpsiyonu bilier sekresyona bağlıdır. Vitamin K karaciğerde depolanmakta olup safra akımı kesilmiş olsa bile miktarı bir kaç hafta yetebilecek düzeydedir. Bilier obstrüksiyonda vitamin K absorpsiyonu bozulmakta ve bu da vitamin K'ya bağlı koagülasyon faktörlerinin sentezini azalmaktadır. Bunun sonucunda faktör 7'nin yarılanma ömrü çok kısa olduğundan PT uzamaktadır (40). Primer bilier siroz hastalarında parenteral vitamin K uygulaması rutin olsa da süreç ilerledikçe hepatosit kaybı devam etmekte ve zamanla K vitamininden bağımsız koagülasyon faktörlerinin sentezi azalmaktadır.

**5. HCC ve metastatik tümörler:** HCC genellikle sirozun temelinde geliştiği için, HCC'ye bağlı gelişmiş koagülasyon anomalilerini daha önceden var olan defektlerden ayırmak zordur. Her ne kadar HCC'li hastalarda des  $\gamma$  karboksile edilmiş vitamin K bağımlı faktörler üreten anormal  $\gamma$  karboksilasyon mevcut ise de bunlar hemostatik sorun yaratmamakta ve daha ziyade tümör marker olarak önem taşımaktadır (41). Ayrıca disfibrinojemi de görülmektedir. Her iki durumda sıklıkla kanama ile karakterize değildir.

Çok sayıda hematolojik malignite ve solid tümörler karaciğerde infiltrasyon ve metastaza yol açmaktadır. Hepatositler tümöral hücreler ile değiştirilmedikçe, bazen eş zamanlı intrahepatik bilier obstrüksiyonla birlikte miks tip koagülopati gelişebilmektedir. Her ne kadar DİK gastrointestinal sistem kökenli müsin salgılayan metastatik adenokarsinom sonucunda görülmüş ise de sentez defektleri en yaygın olanlardır (42).

## KAYNAKLAR

1. Sherlock S & Dooley Y. The haematology of liver disease. In: Diseases of the liver and Biliary system 2002 11<sup>th</sup> ed; p: 47-53.
2. Sheeky YW, Berman A. The anemia of cirrhosis. Y Lab Clin Med 1960; 56: 72.
3. Halsted CH, Robles EA, Mezey E. Decreased jejunal uptake of labeled folic acid in alcoholic patients: roles of alcohol and nutrition NEJM 1971; 285: 701.
4. Sullivan LW, Herbert YV. Suppression of hematopoiesis by ethanol. Y Clin Invest 1964; 43: 2048.
5. G Richard Lee, M.D. et all. Blood Coagulation. Wintrobe 15 Clinical Hematology 9<sup>th</sup> edition London 1993; 90: 962.
6. Wu A, Chanarn I, Cevy AY. Makrocy tools of chronic alcoholism. Lancet 1974; 7: 829.
7. Oostergaard Kristensen HP. The blood vitamin B12 level in liver disease: its significance for prognosis and differential diagnosis. Acta Med Scand 1959; 163: 515.
8. Solomon LR, Hillman RS. Vitamin B6 metabolism in anemic and alcoholic man. Br J Haematol 1979; 41: 343.
9. Hines JD. Hematologic abnormalities involving vitamin B6 and folate metabolism in alcoholic subjects. Ann NY Acad Sci 1975; 252: 316.
10. Douglas SW, Adamson YW. The anemia chronic disease: studies of marrow regulation and iron metabolism. Blood 1975; 45: 55.
11. Hagler I, Pastore RA, Bergin J. Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review. Medicine 1975; 54: 139.
12. Yurgensen JC, Abraham YP. Erythroid aplasia after halothane hepatitis. Dig Dis 1970; 15: 577.
13. Ajlouni K, Doebelin TD. The syndrome of hepatitis and aplastic anemia. Br J Hematol 1974; 27: 345.
14. Banister P, Mileszewski K; Bernard D, Losowsky MS: Fatal morrow aplasia associated with a high titer of hepatitis B antigen. Acta Med Scand 1984; 215: 89-92.
15. Brown KE, Tisdale Y, Barrett AY et al. Hepatitis associated aplastic anemia. NEJM 1997; 336: 1059.
16. Davidson CS. Hepatocellular carcinoma and erythrocytosis. Semin Hematol 1975; 13: 115.
17. Zieve L. Hemolytic anemia in liver disease. Medicine 1966; 45: 497.
18. Cooper RA. Anemia with spur cells: a red cell defect acquire in serum and modify is in circulation. J Clin Invest 1969; 48: 1820.
19. De Fancheschi L, Fattovich G, Turrini F et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. Hepatology 2000; 31: 997.



- 
20. Gschwantler M, Vovrik Y, Gebaver 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.
  21. Kosugi S, Imai Y, Kurata Y. et al. Platelet-associated IgM elevated in patients with chronic hepatitis C contains no antiplatelet autoantibodies. *Liver* 1997; 17: 230.
  22. Furie B, Furie B. Molecular basis of vitamin K dependent gamma carboxylation. *Blood* 1990; 75: 1753-62.
  23. Francis Y, Armstrong D. Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol* 1982; 35: 667-72.
  24. Martinez J, Keane P, Gilman P, Palasrak Y. The abnormal carbohydrate composition of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *Ann NY Acad Sci* 1983; 408: 388-96.
  25. Hathaway W. Clinical aspects of antitrombin III deficiency. *Semin Hematol* 1991; 28: 19-23.
  26. Huber K, Kischheimer Y, Koninger C, Binder B. Hepatic synthesis and clearance of components of the fibrinolytic system in healthy volunteers in patients with different states of liver cirrhosis. *Thromb Res* 1991; 62: 491-500.
  27. Rutherford C, Frenkel E. Thrombocytopenia: issue in diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 1994; 78: 555-75.
  28. Lind S. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77: 2547-52.
  29. Kovacs M, Wong A, Mac Kinnon K, et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994; 71: 727-30.
  30. Baver KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insight gained from studies using marker of hemostatic system activation. *Blood* 1987; 70: 343-50.
  31. Uchiyama S, Yamanaki M, Hara Y, Iwata M. Alteration of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Sevin Turomb Hemost* 1997; 23: 535-41.
  32. Amira Y, Malmejac A, Gin H, Pannell R, Vissac AM, Seigneur M et al. Evaluation of the fibrinolytic potential on plasma: Physiological and pathological variations, and associations with cardiovascular disease risk factors. *Fibrin Proteol* 1999; 13: 1-10.
  33. Morder V, Feinstein D, Francis C, Colman R. Consumptive thrombohemorrhagic disorders. In: Colman R, Hirsh J, Morder U, Salzman E, eds. *Haemostasis & Thrombosis: Basic Obstet Gynecol* 1996; 174: 211-16.
  34. Bakker C, Knot E, Stibbe Y, Wilson Y. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 15: 330-35.
  35. Asakura H, Shiratori Y, Yokaji H, et al. Changes in plasma levels of prothrombin fragment F1+2 in cases of disseminated intravascular coagulation. *Acta Haematol* 1993; 89: 22-5.
  36. Gallus A, Loras C, Hirsh Y. Coagulation studies in patients with acute infections hepatitis. *Br J Haematol* 1972; 22: 761-71.
  37. Brown K, Tisdale Y, Barrett A, Donbar C, Young N. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Eng J Med* 1997; 336: 1059-64.
  38. Coccheri S, Gasbarrini G. The relevance of blood clotting test in chronic aggressive hepatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1973; 19: 97-101.
  39. Tygstrup N. The prognostic value of laboratory tests in liver disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1973; 19: 47-50.
  40. Frick P, Riedler G, Brogli H. Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J Appl Physiol* 1967; 23: 387-9.
  41. Weitz Y, Liebman H. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. *Hepatology* 1993; 18: 990-7.
  42. Memmen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 545-54.