

# Karaciğer hastalıkları ve hemostaz

Uz. Dr. Mustafa YILMAZ, Prof. Dr. Tankut İLTER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir



Dr. Tankut İLTER

**K**araciğer hastalıklarında hematolojik sisteme belirgin değişiklikler gözlenir. Bu değişikliklerin en önemlisi prognoz ile de yakından ilişkili olan, hemostaz bozukluklarıdır. Von Willebrand faktör dışında tüm faktörler karaciğerde sentezlenir. Aktif faktörlerin klirensi de karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Karaciğer hastalıklarında koagulasyon faktörlerinin yetersiz sentezi, klirenslerinde azalma, ekstravasküler alana kayıp, trombositopeni ve DIC (Dissemine Intravasküler Koagülasyon) gibi nedenlerle hemostaz bozuklukları oluşmaktadır (1).

Karaciğer hastalıklarında kanama sık görülen ve korkulan bir komplikasyondur. Bu hastalarda görülen kanamalar özofagus varisleri gibi lokal vasküler lezyonlara bağlı gelişmekte birlikte bu kanamalara koagulasyon bozuklukları da katkıda bulunmaktadır. Hastalardaki koagulasyon bozukluğu epis-

taksis, petesi ve ekimoz şeklinde görülebileceği gibi karaciğer biopsisi, dış çekimi veya parenteral enjeksiyon gibi girişimler yapılana kadar da belirti vermeyebilir (2,3).

## KARACİĞERDE SENTEZLENEN KOAGULASYON FAKTÖRLERİ

Koagulasyon faktörleri ve düzenleyici proteinlerin çoğunun sentez yeri karaciğerdır. Faktör VIII dışında tüm koagulasyon faktörlerinin sentezi ve klirensi karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Bunun yanında Protein C, AT III, Heparin kofaktör II, alfa-2 makroglobulin ve C1 inhibitör gibi birçok koagulasyon inhibitörünün de primer sentez yeri karaciğerdır.

Karaciğerde sentezlenen faktörlerden Faktör II, VII, IX, X'un aktifleşebilmesi için K vitamini katalizörlüğüne gereksinimi olduğundan, bu faktörlere K vitaminine bağımlı faktörler denir. Koagulasyonda bu faktörlerin fosfolipid yüzeylere tutunabimesi için kalsiyum iyonu ile bağlanmaları gereklidir. Kalsiyum bu faktörlerin karboksигlutamatik gruplarına bağlanmaktadır. K-vitamini, faktörlerin kalsiyum iyonuna dolayısıyla da fosfolipit yüzeylere tutunabilmesi için gerekli karboksillenmeyi sağlamaktadır. Kimyasal olarak yaptığı işlev, glutamik asit gruplarına ikincil karboksil gruplarının eklendiği, karboksilasyon reaksiyonunu katalizlemektir (4,5). Bu faktörler içinde en az yarı ömrü olan, faktör 7

---

## **Karaciğer hastalıklarında koagulasyon faktörlerinin yetersiz sentezi, klirenslerinde azalma, ekstravasküler alana kayıp, trombositopeni ve DİC (Dissemine Intravasküler Koagülasyon) gibi nedenlerle hemostaz bozuklukları oluşmaktadır**

---

dir(4-6 saat). Bu sebeple K-vit eksikliğinde ilk olarak bu faktörün eksikliği ortaya çıkar. Faktör 5 ve 7 düzeyi karaciğer hastalığının prognozu ile de yakından ilişkilidir (4,6,7).

K-vitamini eksikliğinde bu faktörlerin aktivitesinin azalması yanında des-gamma-carboxyprotrombin gibi anormal proteinler de sentezlenmektedir. K vitamini eksikliği tanısında önemli olan bu anormal proteinin sentezi, siroz ve hepatomali hastalarda da gösterilmiştir. Ayrıca transplant hastalarında hepatik fonksiyon ve rejeksiyonun değerlendirilmesinde bu anormal proteinin kan düzeyinin ölçülmesi faydalı bulunmuştur (8-10 ).

### **FİRİNOJEN**

Fibrinojenin çoğu karaciğerde, çok az olarak da megakaryositlerde sentezlenmektedir.

Megakaryositlerde sentezlenen fibrinojenin rolü bilinmiyor. Diğer koagülasyon faktörlerinden farklı olarak, plazmada ölçülebilecek düzeyde bulunur(150-300mg/dl). Fibrinojen bir akut faz proteini de olduğundan, ağır hepatik yetmezliğin olmadığı karaciğer hastalıklarında plazma düzeyi artar. Hafif ve orta sirozda normal veya yükselmişken son dönemde sirozda azalmıştır. Bu hastalardaki hipofibrinojemiye, hepatosellüler yetmezlige bağlı sentez azalması yanında, ekstravasküler kayıp ve DİC gibi artmış katabolizma da neden olmaktadır (8,11 ).

Karaciğer hastalıklarında özellikle sirozda, defektif fibrinojen sentezi de görülmektedir. Bu durum kazanılmış disfibrinojemi olarak tanımlanır ve fibrinojenin alfa- beta zincirlerindeki sialik asit miktarının artmasıyla ka-

rakterizedir. Disfibrinojemide anormal fibrin polimerizasyonu oluşmakla birlikte, karaciğer hastalıklarındaki hemostaz bozukluğuna bağlı kanamalarda rolü olup olmadığı bilinmemektedir. Disfibrinojemide kan fibrinojen düzeyi ve fibrinojen yıkım ürünleri normal, trombin zamanı uzamıştır (12-14).

### **FAKTÖR VIII**

Ağır karaciğer yetmezliğinde tüm faktörler azalırken, faktör VIII ve Von Willebrand faktörün plazma düzeylerinin artışı, ekstrahepatik sentezlendiklerini düşündürmektedir. Faktör VIII bir akut faz reaktanıdır, inflamasyonda plazma düzeyi yükselir.

Alkolik karaciğer hastalığı ve kolestazda da faktör VIII düzeyi yükselir. Plazma faktör VI-II düzeyi DİC ile fulminan hepatitis ayırcı tanısında yararlı olabilir, çünkü DİC te tüm faktörler gibi faktör VIII de azalırken, ekstrahepatik sentezinden dolayı fulminan hepatitis plazma düzeyi normal yada artmış olacaktır (15).

### **PROTEİN C**

Vitamin-K ya bağımlı sentezlenen koagülasyon inhibitörüdür. Aktifleşmesi için protein S kofaktörlüğüne ihtiyacı vardır. Trombin ve trombomodülin, protein C nin uyarılmasını sağlar. Faktör Va ve VIIIa nin inhibisyonu, plazminojen aktivatör inhibitör tip I' i inaktiv ederek fibrinolizi artırır. Protein C karaciğer sirozunda, akut hepatitis ve metastazda azalır. Hepatosellüler yetersizlikte K- vitamini bağımlı faktörlerden daha erken dönem-

**Faktör VIII dışında tüm koagülasyon faktörlerinin sentezi ve klirensi karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Bunun yanında Protein C, AT III, Heparin kofaktör II, alfa-2 makroglobulin ve C1 inhibitör gibi birçok koagülasyon inhibitörünün de primer sentez yeri karaciğerdir.**

de azalır, iyileşme döneminde de daha erken düzelir. Karaciğer fonksiyonunun sensitif bir göstergesidir. Heparin kofaktör II de bir koagülasyon inhibitörü olup, karaciğer hastalıklarında azalmaktadır (16-18).

### ANTİ TROMBİN III

Karaciğerde, daha az olarak da megakaryosit ve endotelde sentezlenen bir koagülasyon inhibitöridür. Akut hepatitte normal, siroz ve fulminan hepatitte azalmıştır. Sirozlu hastalarda antitrombin III eksikliği, sentez azalması ve transkapiller kayba bağlanmaktadır. Tikanma sarılığı, primer bilier siroz ve hepatomada kan düzeyi yükselmektedir. Antitrombin III düzeyi ile hepatosellüler yetmezlik korele değildir, fakat sarılıklı hastada paranoid hasarının göstergesi olarak kullanılabilir. Antitrombin III eksikliği tromboza eğilimi artırmaktadır (17).

### FİRİNOLİZİS

Dekompanze karaciğer hastalarının çoğunda, özellikle sirozda fibrinolitik aktivite artmıştır. Plazminin prekürsör formu olan plazminojen karaciğerde, doku plazminojen aktivatörü(t-PA) endotelde sentezlenmektedir. Doku plazminojen aktivatör inhibitörü (t PAI) endotelde sentezlenmeye birlikte, az miktarda karaciğerde de sentezlenmektedir. Bunların klirensi de karaciğerden olmaktadır.

Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak alfa 2 antiplazmin sentezinin azalması, fibrinolitik enzimlerin klirensinde azalma, tPA de artma ve t PAI de azalma bu hastalardaki primer

**Tablo 1.** Karaciğer hastalıklarında hemostaz değişiklikleri ve patogenezi.

Defekt	Patogenez
Koagülasyon bozukluğu	faktör sentezinde azalma K-vitamin eksikliği
Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu	Hipersplenizm Trombosit inhibitör klirensinde azalma Trombosit antikorları
DIC	Kc den prokoagülanların salınması Aktif faktör klirensinde azalma İnhibitörler (protC, ATIII) de azalma Sitokinlerde artma
Fibrinolizis	Alfa-2 antiplazmin sentezinde azalma Fibrinolitik enzimlerin klirensinde azalma Cerrahi ve travmaya bağlı plazminojen aktivatörlerinin salınması Plazminojen aktivatör-1 de azalma

fibrinoliziden sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan en önemli etkenin plazminojen aktivatör inhibitör 1 yetersizliği olduğu kabul edilmektedir(19-21).

Hafif ve orta dereceli sirozda Euglobulin Lizis zamanı kısalmış olmasına rağmen kanama görülmemektedir, fakat bu hastalarda trav-

---

**Karaciğer hastalıkları seyrinde gelişen DİC patogenezi karmaşıktır.**  
**Nekroze karaciğer hücrelerinden doku tromboplastini salınması, aktif koagulasyon faktörlerinin klirensinde azalma, protein C ve antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörlerinin sentezinde azalma, portal dolaşımında sürekli endotoksinemi varlığı ve sitokin düzeylerinde artış gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir**

---

ma, ortopedik cerrahi yada portosistemik şant gibi dokulardan fazla miktarda plazminojen aktivatörleri salınmasına sebeb olan durumlarda kanama görülmektedir (22,23). Fibrinolizis DİC de de görülür. DİC de fibrinolizisten farklı olarak, fibrinojen yıkımı ve trombin oluşumu da vardır.

Bu hastalarda kanama varsa alfa 2 antiplazmin, traneksamik asit veya E- aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir. Fakat fibrinolizis genellikle DİC in bir komponenti olarak görüldüğünden bu ilaçlar tehlikeli trombozlara yol açabilir. Bu sebeple fibrinolizise bağlı kanama düşünülen durumlarda tedaviye başlamadan önce DİC mutlaka ekarte edilmelidir (24).

#### **DİC (YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA)**

DİC; Uygunuz trombin oluşumu ile karakterize, hemostatik dengesizlik olarak tanımlanır. Karaciğer hastalıkları seyrinde gelişen DİC patogenezi karmaşıktır. Nekroze karaciğer hücrelerinden doku tromboplastini salınması, aktif koagulasyon faktörlerinin klirensinde azalma, protein C ve antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörlerinin sentezinde azalma, portal dolaşımında sürekli endotoksinemi varlığı ve sitokin düzeylerinde artış gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir(15,25,26). Hemorajik komplikasyonlar görülmemesine rağmen DİC de primer patoloji trombus oluşumudur(20). Bu hastalarda yukarıda belirtilen hemostaz defektlerine sirozlu hastalarda saptanan düşük dereceli endotokseminin eklenmesi DİC için tetikleyici olmaktadır. Endotoksin makrofaj ve endotel hücrelerinden doku faktörlerinin salınımına

sebeb olur. Makrofaj uyarımı ile tümör nekroz faktör salgılanarak extrensek koagulasyon yolu aktive olurken, endotel hasarı ile de intrensek yolu aktive ederek trombin oluşumuna yol açar. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür. Trombin ve fibrin oluşumu fibrinolitik sistemin aktive olmasına yol açar ve trombus eritmeye çalışılır. Bu olaylar mikrovasküler alanda olmaktadır. Pihtının ortadan kaldırılmasına yönelik normal hemostatik mekanizma olan fibrinolizis, karaciğer hastalarında daha önce belirtilen bozukluklardan ötürü bu safhada tutulamaz. Fibrinojen ve diğer koagulasyon faktörleri kontrolsüz yıkılmaya başlar, sonuçta trombus ile başlayan patolojik süreç tüketim koagülopatisine bağlı olarak, kanamalarla devam eder (26,27).

Kompanse siroz hastalarının çoğunda ancak labaratuvar bulguları ile saptanabilen düşük dereceli DİC olduğu ileri sürülmektedir. Bu hastalarda sepsis yada malignite gelişiminin DİCii aşikar hale getirdiği kabul edilmektedir (27). Son evre sirozda herhangi bir enfeksiyon veya hipotansiyon atağı kolayca DİC gelişimine neden olabilmektedir. Bu hastalarda DİC den çalışmada da zorluklar olduğu ileri sürülmektedir.

DİC de protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzamış, Fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer artmış, fibrinojen yarı ömrü azalmış olup, trombosit sayısı 100.000 in altındadır. Sirozlu hastada gelişen DİC tedavisinde Heparin tavsiye edilmez (Antitrombin III azalmıştır). Bu hastalarda sepsis, hipotansiyon ve DİC gelişimini kolaylaştıran diğer sebeblere yönelik tedavi gereklidir, taze kan verilebilir. Gebeliğin akut

---

**Trombositlerin dalakta göllenme mekanizması bilinmemektedir. Sirozlu hastalarda trombosit lere karşı IgG tabiatında antikorların geliştiği, bu antikorların dalakta göllenmede rolü olduğu bildirilmektedir (31). Parsiyel splenik embolizasyon sonrası trombosit sayısının artışına paralel olarak trombosit antikorlarının(PA-IgG) azalması, trombositopenide dalakta göllenme yanında immünolojik mekanizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir**

---

yağlı karaciğerindeki gibi, akut karaciğer yetmezliğinde gelişen DİC de antitrombin III konsantreleri yararlı olabilir (24,28).

#### **TROMBOSİTOPENİ VE TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU**

Kronik karaciğer hastalıklarında, hafif ve orta dereceli trombositopeni sıklıkla gözlenir. Bu hastalardaki trombositopeninin ana sebebi, portal hipertansiyona bağlı büyümüş dalakta göllenmedir. Bu hastalarda trombosit yarı ömrünün kısaldığı saptanmıştır. Normalde dolaşımındaki trombositlerin 1/3 kadarı dalakta göllenmiş durumdadır. Portal hipertansiyonda dalak büyülüğu ile orantılı olarak göllenme artmaktadır (29,30).

Trombositlerin dalakta göllenme mekanizması bilinmemektedir. Sirozlu hastalarda trombosit lere karşı IgG tabiatında antikorların geliştiği, bu antikorların dalakta göllenmede rolü olduğu bildirilmektedir (31). Parsiyel splenik embolizasyon sonrası trombosit sayısının artışına paralel olarak trombosit antikorlarının(PA-IgG) azalması, trombositopenide dalakta göllenme yanında immünolojik mekanizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir (32).

Alkolik karaciğer hastalığında alkolün direkt olarak megakaryositten trombosit oluşumu inhibisyonu yanında, folat eksikliğine bağlı ineffektif trombopoezde de rolü olduğu görülmektedir (15). Akut viral hepatit A ve B de virusların direkt etkisi ile trombositopeni gelişirken, C hepatitinde daha çok immünolojik kökenli trombositopeni gelişmektedir (33).

Karaciğer hastalıklarında Trombositopeni dışında trombosit adezyon ve agregasyonunda da defektler gelişmektedir. Bu kalitatif bozukluklar dolaşımındaki fibrin yıkım ürünleri gibi trombosit inhibitörlerinin varlığına ve Glikoprotein 1b reseptörlerine karşı oluşmuş antikorlara bağlanmaktadır (34).

#### **HEMOSTAZIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Karaciğer hastalıklarında hemostatik değerlendirmede ilk planda PZ, aPTZ, trombosit sayısı ve kanama zamanının bakılması gereklidir.

PZ ve aPTZ, faktör düzeyleri %25-30 un altına düşmedikçe bozulmaz. Bu sebeple K-vitamin eksikliğinin erken evresinde normal bulunabilirler. PZ uzamış iken aPTZ nin normal olması, faktör VII eksikliğini gösterir ve sıklıkla da K-vitamini eksikliğine bağlıdır. Buna karşın PZ normal aPTZ uzun ise bu durum K vitamini eksikliği, karaciğer yetmezliği ve DİC ten ziyade dolaşımındaki inhibitörlerin varlığına, heparin tedavisi veya konjenital faktör eksikliğine bağlanmalıdır (24).

Karaciğer hastalığına bağlı koagulasyon bozukluğunda ilk olarak K vitamini eksikliği akla gelmelidir. Erken evrede sadece PZ uzaması saptanırken ileri evrede aPTZ uzaması da görülür. Bu hastalara 5-10mg/gün K vitamini verilmesi gereklidir, maximum etki 24-48 saatte görülür. 3 gün K vitamini tedavisi ne rağmen, PZ de değişiklik yoksa K vitamini eksikliği tanısından uzaklaşılır. Hafif koagulasyon bozukluğunda (PZ hafif uzamış, aPTZ ve fibrinojen normal) faktör replasmanı gereksizdir. PZ ve aPTZ uzun, fibrinojeni

normal olan, biopsi yada cerrahi girişim planlanan hastalara taze donmuş plazma (TDP) veya protrombin kompleks konsantreleri verilebilir. TDP'nin etki süresi birkaç saat ile sınırlı olduğundan, işleminden hemen önce verilmesi gereklidir. Karaciğer hastalarında en sık karşılaşılan problem, koagulasyon bozukluğu olan hastaya biopsi yapılmasıdır. Karaciğer biopsisi yapılabilmesi için PZ 3sn, aPTZ 9sn den daha fazla uzamamış olmalı ve trombosit sayısı  $60.000/\text{mm}^3$  üzerinde olmalıdır. Biopsi planlanan trombositopenili hastalara işlem öncesi proflaktik olarak trombosit süspansiyonu kullanılabilir. Bir ünite trombosit, trombosit sayısını  $12.000/\text{mm}^3$  artırır (24,35).

Özofagus varisleri veya gastrik erozyon gibi lezyonlardan kanayan hastalara banka kanı verilmesi koagulasyon bozukluğunugrave edebilir. Bu hastalara verilen depo kanın %10 kadarı taze kan verilmesi gereklidir. Trombosit sayısı  $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olup, kanayan hastalara trombosit süspansiyonu uygulanabilir.

#### KAYNAKLAR

- Stein SF, Harker LA. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen and plazminogen in patient with cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1982; 99:217-230.
- Kelly DA, Tuddenham EGD. Haemostatic problems in liver disease. *Gut*. 1986; 27:339-349.
- Frank WG, Kluft C, Knot AR, Demaat NPM, Wilson P. A Shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101: 1382-1390.
- Yoshikawa Y, Sakata Y, Toda G, Oka H. The acquired vitamin K-dependent gamma-carboxylation deficiency in hepatocellular carcinoma involves not only protrombin, but also protein C. *Hepatology* 1988; 8:524-530.
- Williams WS, Beutler H, Ershev AJ, Lictman MA. Hematology. 4nd,ed. McGraw-hill comp New York. 1993; 1510-1513.
- Infante-Rivard C, Esnalo S, Villeneuve JP. Clinical Statistical validity of conventional prognostic factors in predicting shortterm survival among cirrhosis. *Hepatology* 1987;7:660-666.
- Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhosis patients. *Hepatology* 1995; 22:96-100.
- Friedman PA. Vitamin K-dependent proteins. *New Eng J Med* 1984;310:1458-60.
- Nakao A, Iwaki Y, Virji MA, Kita Y, Demetris AJ, Iwatsuki S, Stardz TE. Normotest and abnormal protrombin in liver transplantation. *Liver* 1995;15(5):260-264.
- Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M et al. Acquired vitamin K dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Eng J Med* 1981;305:242-248.
- de-Maat MP, Knot EA, van Buure HR, Swart GR. Measuring plasma fibrinogen levels in patient with liver cirrhosis. *Thromb Res* 1995;78:353-62.
- Weisberg LJ, Shiu DT, Conkling PR, and Shuman MA. Identification of normal human peripheral blood monocytes and liver as sites of synthesis of coagulation faktor XII alfa chain. *Blood* 1987; 70:579-582.
- Francis J, Armstrong DJ. Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol* 1982;35: 667-672.
- Green G, Poller L, Thompson JM et al. Association of abnormal fibrin polymerization with severe liver disease. *Gut* 1977; 18:909-912.
- Carr JM. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10:103-110.
- Fair DS, Marlar RA. Biosynthesis and secretion of factor VII, protein C, proein S and the protein C inhibitor from a human hepatoma cell line. *Blood* 1986; 67:64-70.
- Rodzynski JJ, Urbain D, Leautaud P et al. Antitrombin III, Plasminogen and alfa-2 antiplazmin in joundice. Clinical usefulness and prognostic significance. *Gut* 1984; 25:1050-56.
- Walker FJ. Protein C deficiency in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20:106-112.
- Hoylaerts M, Rijken DJ, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. *J Biol Chem* 1982; 257: 2912.
- Violli F, Ferro D, Basili S et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15:672-676.
- Violli F, Ferro S, Basili S et al. Hyperfibrinolysis resulting from

yonu verilebilir. Sirozlu hastalarda verilen trombosit dalakta göllendiğinden periferik trombosit sayısı belirgin olarak artmamakla beraber, vakaların arasında kanama durmaktadır. Kanama zamanı uzun hastalarda Desmopressin infüzyonu, olguların %60 kadarında kanama zamanını kısaltmakla birlikte, bu etkisi geçicidir (2,36). Hipersplenizme bağlı trombositopeni tedavisinde, parsiyel splenik embolizasyon da uygulanabilir. Bu işlemle kanda trombosit sayısı artmakta ve trombosit antikorları azalmaktadır (32).

Sonuç olarak; Karaciğer hastalıklarında hepatosellüler yetmezliğin derecesi ile yakından ilişkili olarak hemostatik bozukluklar gelişmektedir. Bu bozukluklar hafif trombositopeni veya PZ uzamasından, DIC ve kanamalara kadar uzanan geniş bir spektrumu içermektedir. Bu hastalarda hem прогноз tayini, hem de takibi açısından, belirli aralıklarla hemostatik parametrelerin bakılması uygun olacaktır.

- clotting activation in patient with different degrees of cirrhosis. Hepatology 1993; 17:78-83.
- 22.Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. Hepatology 1986; 6:79-86.
- 23.Walter HD, Arkin CF, Jenkins RL and Stump DC. Fibrinolysis during liver transplantation in humans: Role of tissue-type plasminogen activator. Blood 1988; 71: 1090-1095.
- 24.Schiff L, Schiff ER. Disease of the liver ,Seventh edition, J.B. Lippon cott Company, Philadelphia 1993; 1061-1071.
- 25.Kruskal JB, Robson SC, Franks JJ, Kirsch RE. Elevated fibrin related and fibrinogen related antigens in patients with liver disease. Hepatology 1992; 16:920-923.
- 26.Parama JA, Sangro B, Prosper F, et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor and interleukin-6 contribute to the hemostatic abnormalities in advanced liver disease Haemostasis 1995; 25:305-311.
- 28.Violi F, Ferro D, Basili S, Saliola M, et al. Gastroenterology 1995;109:531-539.
- 29.Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG . Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depletion in acute fatty liver .Am J Obstet-Gynecol 1996 ;174:211-6
- 30.Toghill PJ and Green S. Platelet dynamics in chronic liver disease using the indium oxine label. Gut 1983;24: 49-52.
- 31.Bassendine MF, Collins JD, Stephenson J, Saunders P and James OFW. Platelet associated immunoglobulins in primary biliary cirrhosis: a cause of thrombocytopenia? Gut 1985; 26:1074-1079.
- 32.Kajiwara E, Akagi K, Onoyama K, Fujishima M. Evidence for an immunological pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 1995; 90:962-6.
- 33.Noguchi H, Hiral K, Aoki Y, Sakata K and Tanikawa K. Changes in platelet kinetics after a partial splenic arterial embolization in cirrhotic patients with hypersplenism. Hepatology 1995; 22: 1682-1688.
- 34.Nagamine T, Ohtuka T, Takehara T et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. J of Hepatology 1996; 24:135-140.
- 35.Beer JH, Clerici N, Baillod P, von-Felten A, Buchi L. Quantitative and qualitative analysis of platelet GPIb and von Willebrand factor in liver cirrhosis. Trobm-Haemost 1995;73:601-609.
- 36.Sherlock S. Disease of the liver and biliary system,ninth edition,Blacwel scientific publications.Oxford. 1993 S; 44-48.
- 37.Mannucci PM, Viçente V, Cattaneo M, et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. Blood 1986; 67:1148-1153.

"Hiçbir şeye ihtiyacımız yok, yalnız bir şeye ihtiyacımız var. Çalışkan olmak.

Atatürk 1923