

Karaciğer sirozunda hemostatik bozukluklar

Hemostatic abnormalities in liver cirrhosis

Kendal YALÇIN¹,
Orhan AYYILDIZ²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
¹Gastroenteroloji ve
²Hematoloji Bilim Dalı,
DİYARBAKIR

E-posta: kendaly@dicle.edu.tr

ÖZET

Hemostatik bozukluklar, karaciğer hastalıklarında sık görülebilmekte ve bazen ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Bu çalışmada protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, faktör 7, 8 ve 9, transferin, haptoglobulin, protein C, protein S, antitrombin III ve diğer bazı hematolojik parametrelerin karaciğer hastalığının düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu sonuçlara bağlı olarak karaciğer sirozlu hastalarda hematolojik bozuklukların ve hemostatik mekanizmalardaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya karaciğer sirozu tanısı konan 44 hasta alındı. Hastaların 36'sı erkek, 8'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43.2 yıl (31-76) idi. Spontan bakteriyel peritonit, hepatoselüler karsinoma, hepatorenal sendrom ve kolestatik karaciğer hastalığı olan vakalar çalışmaya alınmadı. Hastalar 4'ü Child A, 20'si Child B, ve 20'si Child C olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş ortalaması A grubunda 39, B'de 54, C'de ise 45 yıl idi ($p>0.05$). Hastaların 40'ında (%90) HBV, 2'sinde HBV+HDV (%5), 2'sinde ise (%5) alkole bağlı karaciğer sirozu mevcuttu.

Gruplar arasında AST, ferritin, haptoglobulin, cinsiyet ve asit varlığı bakımından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). aPTZ, serum demiri ve transferin B ve C gruplarında benzerken, bu gruplar ile A grubu arasında anlamlı olmayan fark vardı ($p>0.05$). Gruplar arasında protrombin zamanı, faktör 7, 8 ve 9, protein C ve S, antitrombin III, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, serum demir bağlama kapasitesi, hemoglobin, platelet, lökosit ve ortalama korpüsküler volüm bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, karaciğer sirozu olan hastalarda hemostatik bozukluklar ile hastalığın aktivitesi ve klinik seyir arasında ilişki olduğu ve bu durumun hastalığın takip ve tedavisinde önemli olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, hemostatik bozukluklar, prognoz

ABSTRACT

In this study, 44 patients with liver cirrhosis were investigated for hemostatic parameters. Patients with spontaneous bacterial peritonitis, hepatocellular carcinoma, hepatorenal syndrome and cholestatic liver diseases were excluded. Patients were classified by Child-Pugh criterion and according to this 4 patients were in Class A, 20 in Class B and 20 in C. Regarding to these results, it was aimed to investigate the haematological disturbances in liver cirrhotic patients.

In the result there was a correlation between activated partial thromboplastin time, serum iron, ferritin, transferrin, haptoglobin and Child-Pugh classification. Besides there was no correlation between prothrombin time, factor 8 and 9, protein C and S, anti-thrombin 3, fibrinogen, fibrin degradation products, serum iron binding capacity, hemoglobin, leukocyte, mean corpuscular volume and Child-Pugh classification.

There were significant difference, in terms of AST, ferritin, haptoglobulin, sex and presence of ascites between groups ($p<0.05$). In all groups there were abnormalities and dysfunctions in prothrombin time, fibrinogen, factor 8 and 9, serum iron, ferritin, transferrin, haptoglobin, protein C and S, anti-thrombin 3, hemoglobin and platelets, where there was no in activated partial thromboplastin time, fibrin degradation products, serum iron binding capacity, leucocytes and mean corpuscular volume ($p>0.05$).

In the summary, we have found correlation between hemostatic abnormalities and disease activity and clinical prognosis in patients with liver cirrhosis which is important in the management of these patients. This is also important for identification of liver transplant candidates earlier.

Key words: Liver cirrhosis, hemostatic abnormalities, prognosis

Geliş Tarihi / Received: 05.02.2009,
Kabul Tarihi / Accepted: 26.04.2009,
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2009

GİRİŞ

Tüm karaciğer hastalıklarında çeşitli düzeylerde hemostatik bozukluklar ve bunların sonucunda tromboz, peteşi, ekimoz, epistaksis, karaciğer biyopsi sonrası-varis kanamaları ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülebilmektedir. Genel olarak karaciğer hastalıklarının yaklaşık % 75'inde hemostatik problemlere rastlanmaktadır. Bu durum genellikle pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına, disfibrinojenemiye, trombositopeni, trombosi-topatiye ve DİK'na bağlıdır¹⁻⁶.

Sirotik hastalarda kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesi için klinik ve laboratuvar testlerini içeren pek çok skorlama metodları incelenmiştir. Karaciğer yetmezliğinin, karaciğer hasarını çok hassas olarak gösteren laboratuvar parametrelere dayalı olarak skorlanması, hastalığın seyir, takip ve tedavisinde önemli gözükmektedir. Bu laboratuvar parametreleri içinde hematolojik testler oldukça önemli bir yere ve değere sahiptir. Karaciğer hastalıklarında karaciğer hücre fonksiyon yetmezliği sonucu birçok laboratuvar bozukluğun geliştiği ve özellikle hemostatik anormalitelerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Genel olarak karaciğer hastalığının derecesi arttıkça laboratuvar ve hemostatik anormaliteler de ağırlaşmaktadır⁷⁻¹¹.

Bu çalışmada sık kullanılan testlerin yanısıra faktör 8 ve 9, transferin, haptoglobulin, protein C, protein S ve antitrombin III gibi daha nadir görülen parametrelerin karaciğer hastalığı ile ilgi derecesi ve değişimi araştırılmıştır. Bu sonuçlara bağlı olarak karaciğer sirozlu hastalarda hematolojik bozuklukların ve hemostatik mekanizmalardaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2006-2007 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yatarak tetkik ve tedavi gören toplam 44 karaciğer sirozlu hasta alındı. Hastaların 36'sı erkek, 8'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43.2 (31-76) idi. Çalışmaya alınan karaciğer sirozlu hastaların, prospektif olarak olası hemostatik anormallikler yönünden incelenmesi amaçlandı.

Hastalar klinik (ensefalopati ve asit) ve laboratuvar indekslerini (serum albumin, bilirubin ve protrombin aktivitesi) içeren Child-Pugh kriterlerine göre A, B ve C grupları olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların tanısı hastanede yatarken klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak konuldu. Tüm hastalarda diagnostik parasentez, karaciğer fonksiyon testleri, alfa fetoprotein (AFP), tam kan, hepatik ultrasonografi ile tomografi ve üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemeleri yapıldı. Hastaların aldığı tedavi değişmekle beraber genel olarak spironolakton, furosemid, albumin ve laktulozdan oluşmaktaydı.

Hepatoselüler karsinoma (HSK), spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatorenal sendrom (HRS) ve kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Alkolik hastalarda alt değer en az 5 yıl boyunca 40 gr/gün alkol alımı olarak kabul edildi.

Çalışma için toplanan tüm kanlar, hastaya kan veya plazma replasmanı ve parenteral K-vitamini yapılmadan önce veya yapılmışsa en az 7 gün sonra alındı. Tüm hastaların kanları sabah saat 7-8 arasında 12 saat açlıktan sonra alındı. Hastaların anamnezinde koagülasyon ve fibrinolitik sistemi etkileyecek herhangi bir ilaç alımı yoktu. Pıhtılaşma sisteminde kullanılan kanlar sodyum sitratlı olarak alındı. Değerlendirmeler serumlar bekletilmeden yapıldı.

Tüm hastalarda bilirubin, serum albumin, globulin, ALT, AST, protrombin aktivitesi, aPTZ, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, faktör 7, faktör 8, faktör 9, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferin, haptoglobulin, protein C, protein S, antitrombin III, hemoglobin, lökosit, trombosit, ortalama korpüsküler volüm tetkikleri yapıldı. Ayrıca karaciğer sirozunun etyolojik tayinine yönelik olarak hepatit B (HBV), C (HCV) ve D (HDV) virusuna ait serolojik göstergeler çalışıldı.

Sonuçlar sürekli ve kategorik değerler ayrıldı ve uygun istatistiksel analizler yapıldı. Sürekli değişkenlerin ortalama±standart sapmaları belirlendi. Gruplar arasında kesikli olmayan değişkenler (parametrik) için one-way ANOVA tek yönlü varyans analizi uygulandı. 0.05'in altında bulunan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri.

	Child A (n=4)	Child B (n=20)	Child C (n=20)	Toplam (n=44)	P
Yaş, yıl (ort)	39 (35-43)	54 (36-76)	45 (35-58)	43 (31-76)	>0.05
Erkek	4	14	18	36	>0.05
Kadın	---	6	2	8	<0.05
Asit	---	20	20	40	<0.05
Özofagus varisi	4	20	20	44 (%100)	>0.05
Geçirilmiş ÖVK	4	8	12	24 (%55)	>0.05
HBV	4	18	18	40(%90)	>0.05
HBV+HDV	---	2	---	2 (%5)	>0.05
Alkol	---	-	2	2 (%5)	>0.05

BULGULAR

Hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre 3 gruba ayrıldı. Child-Pugh A grubunda toplam 4 hasta vardı, bunların tamamı erkekti ve yaş ortalamaları 39 (35-43) idi. Child-Pugh B grubunda toplam 20 hasta vardı. Bunların 14'ü erkek, 6'sı kadındı ve yaş ortalamaları 54 (36-76) idi. Child C-Pugh grubunda ise toplam 20 hasta vardı. Bunların 18'i erkek, 2'si kadındı ve yaş ortalamaları 45 (35-58) idi (Tablo 1).

Hastalarda, her 3 grupta da protrombin zamanı, fibrinojen, faktör 8 ve 9, serum demir, ferritin, transferin, haptoglobulin, protein C ve S, anti-trombin III, hemoglobin, platelet değerlerinde bozukluk/disfonksiyon mevcutken, bu gruplarda aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin yıkım ürünleri, serum demir bağlama kapasitesi, lökosit ve ortalama korpüsküler volüm değerleri normal sınırlarda bulundu.

Hastaların etyolojik incelemesinde, 40'ında (%90) hepatit B virusu, 2'sinde HBV+HDV (%5) ait serolojik markırlar pozitifliği. Hastaların 2'sinde ise (%5) alkole bağlı karaciğer sirozu mevcuttu. HBV'ye ait serolojik markırlar A grubu hastaların tamamında (%100), B grubu hastaların 18'inde (%90) ve C grubu hastaların

da 18'inde (%90) pozitifliği. B grubu hastaların 2'sinde (%10) HDV pozitifken, C grubu hastaların yine 2'sinde (%10) alkol etyolojik ajandı.

Hastaların klinik bulgular bakımından incelenmesinde ise Child-A grubundaki hastalar hariç,

hastaların tümünde asit mevcuttu ($p>0.05$). Özofagus varisleri ise 3 gruptaki hastaların tümünde mevcuttu. Hastaların 24'ünde geçirilmiş özofagus varis kanaması mevcuttu. Bu oran A grubundaki hastalarda %100 ($n=4$), B grubunda %40 ($n=8$) ve C grubunda ise %60 ($n=12$) idi.

Hastalar biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde, bilirubin düzeyleri, Child A, B ve C gruplarındaki hastalarda benzerdi ($p>0.05$). Serum albumin düzeyi, B ve C grubunda A grubuna göre daha düşüktü, B ve C arasında bir fark yoktu. Globulin düzeyleri, B ve C grubunda A'ya göre anlamlı olmayarak yüksekti. Globulin düzeyi C grubunda en yüksek değerdeydi. Karaciğer fonksiyon testleri bakımından ALT düzeyleri tüm hasta gruplarında benzerdi. AST düzeyleri bakımından ise B ve C grubunda AST düzeyleri A grubuna göre daha yüksekti. AST düzeyleri C grubundaki hastalarda B grubuna göre daha olarak yüksekti ($p<0.05$).

Tüm hasta gruplarında orta düzeyde protrombin aktivitesinde azalma mevcuttu, C grubundaki hastalarda ise A ve B grubundaki hastalara göre hafif bir uzama mevcuttu. aPTZ değerleri tüm hastalarda normal bulundu. Tüm hastalarda fibrinojen düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. Fibrinojen, B grubunda A ve C grubuna göre hafif olarak daha düşüktü. Fibrin yıkım ürünleri her 3 grupta da normal değerlerdeydi.

Koagülasyon ve antikoagulan faktörlerin değerlendirilmesinde, protein C, protein S ve anti-trombin III düzeyleri tüm hastalarda düşük olarak bu-

lundu ve her 3 grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Faktör 8 ve faktör 9 tüm gruplarda yüzde aktivite olarak düşük bulundu. Faktör 8, B ve C grubunda benzerdi, A grubundaki hastalarda ise B ve C'ye göre daha düşüktü. Faktör 9 ise A ve B grubunda benzerdi bunun yanında B ve C grubu hastalarda A'ya göre daha düşüktü.

Serum demir düzeyi A grubundaki hastalarda normal bulundu. B ve C grubundaki hastalarda A grubundakilere göre anlamlı olamayan bir yükseklik mevcuttu ($p>0.05$). Serum demir bağlama kapasitesi her 3 grupta da normal sınırlardaydı. Serum ferritin düzeyi A ve B grubundaki hastalarda normal sınırlardaydı. C grubundaki hastalarda ise yükselmiş olarak bulundu ve yine bu değer A ve B grubundaki hastalara göre anlamlı

Tablo 2. Child A, B ve C grubu sirotik hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Parametreler	Child A (n=4)	Child B (n=20)	Child C (n=20)	Ortalama
Bilirubin(mg/dl)	0.85	1.4	2.0	1.6
Albumin (g/dl)	3.0	2.2	1.98	2.2
Globulin (g/dl)	2.4	3.2	4.2	3.6
ALT	40	41	54	45.3
AST*	35	57	92	70.6
Protrombin aktivitesi (%)	55.4	50.0	42.2	44.5
aPTZ (san)	25.5	33.8	33.4	33.0
Fibrinojen (mg/dl)	144.9	126	141	134
Fibrin yıkım ürünleri	218.2	201.2	204.5	206.7
Faktör 8 (%)	42.4	77.2	80.2	76.2
Faktör 9 (%)	52.1	64.7	84.3	72.7
Serum Fe	113	248	207	210
SDBK	214	452	375	384
Ferritin*	65.2	164	285	202
Transferin	228	140	131	137
Transferin sat (%)	53	55	56	55
Haptoglobulin*	93.7	22.4	31.7	32.2
Protein C	47	41	36	39
Protein S	50	43	39	42
AT 3	15.7	14.5	12.9	13.8
Hemoglobin	7.1	9.1	9.7	9.4
Lökosit	9460	5432	6814	6746
Platelet	82300	82770	92940	87570

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olanlar

olarak daha yüksekti ($p>0.05$). Haptoglobulin düzeyleri A grubunda normal olarak bulundu. B ve C grubunda ise düşük olarak bulundu ve ayrıca bu değerler A grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Transferin saturasyonu ise tüm gruplarda benzer olarak yüksek bulundu.

Tüm hastalarda hemoglobin düzeyi ve platelet sayısı, benzer olarak anlamlı biçimde düşük bulundu. Lökosit sayısı ve ortalama korpüsküler volüm tüm gruplarda normal sınırlarda bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hemostatik bozukluklar, karaciğer hastalıklarında sık görülebilmekte ve kimi durumlarda ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Hemostatik bozukluklar ile karaciğer hastalığının tipi ve ağırlık derecesi arasındaki ilişki her zaman ilgi çekici ve araştırma konusu olmuştur. Bazı hemostatik bozuklukların karaciğer hastalığının ağırlık derecesi ve prognozu ile ilişkisi klinik olarak oldukça önemlidir. Çalışmamızda hemostatik bozuklukların tayininde sıkça kullanılan parametrelerin yanında bazı özel testlerde yapıldı ve sonuçlar tartışıldı.

Protrombin zamanı karaciğer yetmezliğinin şiddetini gösteren değerli ve evrensel bir indikatördür¹². PZ genellikle saniye veya oran olarak belirtilmektedir. Ancak karaciğer hastalığı olan hastalarda en iyi göstergenin protrombin aktivitesi olduğu gösterilmiştir¹³⁻¹⁴. Çalışmamızda bizde protrombin aktivitesini esas aldık. Tüm hastalarımızda protrombin aktivitesi belirgin olarak düşük bulundu.

Koagülasyon faktörleri özellikle plazma fibrinojen düzeyi karaciğer fonksiyonlarını yansıtmaktadır. Fakat plazma fibrinojen düzeyindeki belirgin azalma ancak son dönem karaciğer yetmezliğinde olmaktadır. Bu yüzden sirozun erken dönemlerinde sınırlı bir prediktif değere sahiptir¹⁵. Plazma albumin konsantrasyonu ise Child skorunun önemli bir kriteridir ve karaciğer sirozu olan hastaları takibinde bilinen önemli bir parametredir^{16,17}. Bu yüzden sirozlu hastalarda albumin sentezi ile fibrinojen sentezi karşılaştırıldığında albumin sentezinin Child skoru ile anlamlı bir korelasyon gösterirken fibrinojen sentezinde ise korelasyon bulunmamıştır¹⁸. Çalışma gruplarındaki hastalarımızda bu bulgulara paralel sonuçlar elde ettik.

Fibrinojen fonksiyon bozuklukları siroz, kronik aktif karaciğer hastalığı ve hepatik yetmezliği olan hastalarda % 80-90 oranında görülmektedir bunun yanında fibrinojen konsantrasyonları düşük, normal ve yüksek olabilirken fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) sıklıkla artmıştır¹⁹⁻²³. Bu durumda sıkça bilinen karaciğer hastalığına bağlı intravasküler koagülasyon durumuna neden olmaktadır²⁴. Çalışmamızdaki tüm hastalarda fibrinojen düzeyi düşük olarak bulunurken fibrin yıkım ürünleri normal sınırlarda bulundu. Ayrıca

hastalarımızda disemine intravasküler koagülasyona ait bulgularda yoktu. Fibrin oluşumu ile erimesi arasındaki oran karaciğer hastalıklarında hemorajik eğilimin önemli bir parametresi olduğu ve varis kanamasının hemostaz veya fibrinolizdeki bozulmaya bağlı olmadığı görülmüştür²⁵. Ancak fibrin yıkım ürünlerinin değerlendirildiği tekniklerde önemli gözükmemektedir. Örneğin FYÜ'lerinin spesifik fibrinojen veya fibrin derive yıkım ürünlerinin antifibrinojen antikoru immunoblotting yöntemiyle kronik karaciğer hastalarının büyük bir kısmında dolaşımında fibrinojen veya fibrin yıkım ürünlerinin olmadığı gösterilmiştir²⁶.

Ancak bunun yanında bilinen bu hemostatik defektler olmaksızın da şiddetli kanamalar olabilmektedir^{27,28}. Aynı zamanda karaciğer hastalarında Faktör 8 ve Antitrombin III (AT 3) konsantrasyonları da azalmaktadır. Hastalarımızda faktör 8 ve 9 düzeylerinde düşüklük saptandı²⁹.

Karaciğer hastalığı olan hastalarda özellikle sirozlu hastalarda AT 3, protein C ve S düzeyleri azalmaktadır. Ancak karaciğer hastalıklarında prokoagulan üretiminde azaldığından sirotik hastalarda trombozdan ziyade kanama olmaktadır. Hastalarımızın tümünde bu parametrelere ait değerler düşük bulundu.

Demir karaciğerde pek çok değişik yolla hasar yapar. Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) ve aynı zamanda bazen genetik hemokromatoz dışında kimi sirozlarda da yükselir. Bu durumlar daha çok alkol ve hepatitis C'yi içermektedir. Kronik viral hepatit C ve B hastalarının yaklaşık yarısında bozulmuş saturasyon ve/veya serum ferritini mevcuttur³⁰. Ferritin major bir selüler demir depo proteindir. Serum konsantrasyonu vücut demir depolarıyla orantılıdır. Komplike olmayan aşırı demir birikiminde değerli bir testtir. Şiddetli hepatoseliüler nekrozda karaciğer hücrelerinden salınan serum ferritin düzeyi yükselir³¹. Transferrin, büyük ölçüde karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Demirin retikulosit ve hepatositlere girişi hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerine bağlıdır. Hastalarımızda serum demir ve ferritin düzeyleri yüksekken, serum demir bağlama kapasitesi, transferin ve haptoglobulin düzeyleri normal bulundu.

Eritrositler genellikle normositiktir. Bu durum kronik kan kaybıyla oluşan mikrositoz ile karaciğer hastalıklarına özgü makrositozun bileşiminden oluşur. Karaciğer hastalıklarında lökopeni sıklıkla, çoğunlukla polimorflar deprese olmuştur ve nadiren çok şiddetli olabilir. Karaciğer hastalıklarının bütün formlarında plateletlerin sayı, yapı ve fonksiyonlarında bozukluklar mevcuttur. Trombositopeni genellikle 60000 ile 90000 arasındadır, oldukça sık görülür ve büyük ölçüde hipersplenizme bağlıdır³². Hastalarımızda literatürdeki aksine lökopeni görülmezken, trombositopeni ve anemi mutad olarak saptandı.

Ayrıca karaciğer hastalıklarında trombin-antitrombin III kompleksi, plazmin-alfa-2 antiplazmin kompleksi, doku-tipi plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörleri de hemostaz ve fibrinolizisten önemli oranda sorumlu tutulmaktadır³³⁻³⁶.

Sonuç olarak bu çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda önemli derecede ve sıklıkta hematolojik bozukluklara ve hemostatik mekanizmalardaki değişikliklere rastlanmıştır. Buna bağlı olarak karaciğer sirozu olan hastalarda hemostatik bozukluklar ile hastalığın aktivitesi ve klinik seyir arasında ilişki olduğu ve bu durumun hastalığın takip ve tedavisinde önemli olduğu söylenebilir. Hemostatik fonksiyonların belirlenmesi ve takip edilmesi, aynı zamanda karaciğer transplantasyonuna aday hastaların daha erken belirlenmesine de yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Poller L. Coagulation abnormalities in liver disease. In: Poller L, ed. Recent advances in blood coagulation . Edinburg Churchill Livingstone 1977; 267-292 .
- 2- Flute PT. Clotting abnormalities in liver disease. In: Popper H, Schaffner F, ed. Vol VI. Progress in liver disease. New York: Grune and Stratton, Inc., 1979; 301-12.
- 3- Progress report. Haemostatic problems in liver disease. Gut 1986;27: 339-49.
- 4- Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C, et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. Hepatology 1995; 22:96-100.
- 5- İç Hastalıkları Ders Kitabı II, Hepatoloji, Cerahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1996: 6.
- 6- Şentürk H. Karaciğer hastalıkları: Problemlere yönelik bir yaklaşım. İstanbul Beta Basın Yayın Dağıtım AŞ, 1994.
- 7- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1983; 37: 468-75.
- 8- Bircher J. Assessment of prognosis in advanced liver disease: to score or to measure, that is the question. Hepatology 1986; 6: 1036-37.
- 9- Vierling JM. Epidemiology and clinical courses of liver disease: identification of candidates for liver transplantation. Hepatology 1984; 4: 84 S-94S.
- 10- İç Hastalıkları Ders Kitabı II, Hepatoloji, İstanbul 1996: 8-17.
- 11- Piqueras B, Banares R, Rincon D, et al. Predictive factors of the mortality of digestive hemorrhage caused by esophageal varices in elderly patients Gastroenterol Hepatol 2011;24: 51-55.
- 12- Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. Lancet 1995; 345:163-69.
- 13- Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? Hepatology 1996; 24: 1392-94.

- 14- Mindrum G, Glueck HI. Plasma protrombin in liver disease: its clinical and prognostic significance. *Ann Intern Med* 1959; 50: 1370-83.
- 15- Manzano ML, Arocena C, Tomas JF, Hedner U, Quiroga JA, Carreno V. Measurement of the procoagulant activity of factor VII in patients with liver cirrhosis and normal prothrombin activity: evaluation of the bleeding risk. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;1:95-9.
- 16- Wantz GE, Payne MA. Experience with portocaval shunt for portal hypertension. *New Engl J Med* 1961; 265: 721-28.
- 17- Turcotte JG, Lambert MJ. Variceal hemorrhage, hepatic cirrhosis, and portal portocaval shunts. *Surgery* 1973; 73: 810-17.
- 18- Ballmer PE, Reichen J, McNurlan MA, Sterchi AB, Anderson SE, Garlick PJ. Albumin but not fibrinogen synthesis correlates with galactose elimination capacity in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatology* 1996; 24:53-9.
- 19- Francis JL, Armstrong DJ. Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol* 1982; 35: 667-71.
- 20- Merskey C, Kleiner GS, Johnson AJ. Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment. *Blood* 1966; 28: 1-5.
- 21- Hillenbrand P, Parbhoo SP, Jedrychowski A, Sherlock S. Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure. *Gut* 1974; 15: 83-7.
- 22- Gallus AS, Lucas CR, Hirsh J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br J Haematol* 1972; 22: 761-6.
- 23- Carr JM. Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 103-110.
- 24- 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.
- 25- VanDeWater L, Carr JM, Aronson D, McDonagh J. Analysis of elevated fibrin(ogen) degradation product levels in patients with liver disease. *Blood* 1986; 67: 1468-73.
- 26- Pises P, Bick R, Siegel B. Hyperfibrinolysis in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1973; 60: 280-89.
- 27- Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Hasiba U. Bleeding and coagulation abnormalities in alcoholic liver disease. *Alcoholism, Clin & Exp Res* 1982; 6: 267-74.
- 28- Mammen EF. Clinical relevance of antithrombin deficiencies. *Semin Hematol* 1995; 32: Supp 2, 2-6.
- 29- 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: 437-8.
- 30- Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2108-13.
- 31- Powell LW, Halliday JW, Cowlshaw JL. Relationship between serum ferritin and total body iron stores in idiopathic hemochromatosis. *Gut* 1978; 19: 538-42.
- 32- Jorgensen B, Fischer E, Ingeberg S, Hollaender N, Ring-Larsen H, Henriksen JH. Decreased blood platelet volume and count in patients with liver diseases. *Scan J Gastroenterol* 1984; 19: 492-5.
- 33- Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Yoshikawa A, Ahibata A. Thrombin and plasmin generation in patients with liver disease. *Am J Hematol* 1989; 32: 30-5.
- 34- Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Niwano H, Shibata A. Fibrinolysis and fibrinogenolysis in liver disease. *Am J Hematol* 1990; 34: 241-5.
- 35- Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 79-86.
- 36- Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3218-24.