

# Karaciğer Transplantasyonu ve Pıhtılaşma

## LIVER TRANSPLANTATION AND COAGULATION: MEDICAL EDUCATION

Dr. Bülent ALİOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Figen ÖZÇAY,<sup>b</sup> Dr. Namık ÖZBEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Hematoloji BD, <sup>b</sup>Pediyatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Karaciğer transplantasyonu sırasında kanamanın karaciğer hastalığına bağlı nedenleri: Sayısal ve işlevsel trombosit bozuklukları; K vitamini eksikliği, pıhtılaşma faktörleri ile inhibitörlerinin yapımının azalması, anormal pıhtılaşma faktörlerinin yapımı, aktifleşmiş olan faktörlerin atılımının azalması, artmış fibrinolizis ve yaygın damar içi pıhtılaşmadır. Cerrahi işleme bağlı nedenleri ise artmış fibrinolizis ve özgül olan ve olmayan pıhtılaşma bozukluklarıdır. Cerrahi işlem sırasında gelişebilecek kanamayı belirlemede işlem öncesi uygulanan pıhtılaşma testleri yetersizdir. Ayrıca cerrahi işlem öncesi saptanan pıhtılaşma bozukluğunun düzeltilmesinin işlem sırasında gelişebilecek kanamayı azaltıcı etkisi de kesin değildir. Bu nedenle cerrahi işlem boyunca pıhtılaşma sisteminin izlemi açısından hızlı ve duyarlı metotların kullanımı, kan ürünlerinin ve farmakolojik ajanların akılcı kullanımı yararlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer transplantasyonu; pıhtılaşma

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:91-98**

### Abstract

Hemorrhage during liver transplantation is mainly caused by two factors. The first one is liver disease such as quantitative and qualitative platelet disorders, decreased production of coagulation factors and inhibitors, vitamin-K deficiency, synthesis of abnormal coagulation factors, decreased clearance of activated coagulation factors, hyperfibrinolysis and disseminated intravascular coagulation. The second factor is surgical intervention causing hyperfibrinolysis as well as specific and non-specific coagulation defects. There is no consensus whether preoperative correction of coagulation defects improves intraoperative hemorrhage. Therefore, rapid and sensitive monitoring of coagulation in addition to rational use of blood, blood products and pharmacologic agents may be beneficial during surgery.

**Key Words:** Liver transplantation; blood coagulation

**K**araciğer transplantasyonu (KT) birçok akut ve kronik karaciğer hastalığı (KKH)'nın tedavisinde tek seçenek olarak uygulanmaktadır. KKH nedeniyle pıhtılaşma sisteminde oluşan özgül olan ve olmayan değişiklikler, cerrahi kesi ve zayıf greft fonksiyonu bu hastalarda ciddi kan kaybına katkıda bulunan faktörlerdir. Bu makalede KT sırasında pıhtılaşma sisteminde oluşan değişiklikleri ve bu sistemin izleminde kullanılan farklı yöntemlerin önceden belirleyici veya tanısal değerleri özetlendi. Ayrıca tedavide kullanılan kan ürünleri ile farmakolojik ajanların etkileri incelendi.

Geliş Tarihi/Received: 17.08.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 01.06.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Namık ÖZBEK  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediyatrik Hematoloji BD, ANKARA  
nozbe@tr.net

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

### KT Adayında Pıhtılaşma Sisteminde Oluşan Değişiklikler Cerrahi işlem öncesi pıhtılaşma anomalileri

Karaciğer hastalığında birçok faktörün etkisiyle kanamaya eğilim gelişebilir. Pıhtılaşma faktörleri ile inhibitörlerinin yapımının azalması, K vitamini eksikliği, anormal pıhtılaşma faktörlerinin yapımı, aktive faktörlerin retiküloendotelial sistemden temizlenmesinin azalması, trombositlerin sayısal ve işlevsel bozuklukları, fibrinolizisin artışı ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) bunlar arasındadır.<sup>1</sup>

#### Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması

Karaciğer, faktör VIII ve vonWillebrand faktör (vWF) hariç tüm pıhtılaşma faktörlerinin sentezlendiği yerdir. Prokoagülan faktörlerin yapımındaki bozukluğun derecesi ile karaciğer hasarı, kanamaya eğilim ve prognoz birbiriyle ilişkilidir.

Genellikle, plazma pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri normalin %30-40'ının altına düşmedikçe rutin hemostaz tetkiklerinde bozukluk izlenmez. Bu faktörlerin düzeylerinin ayrı ayrı ölçülmesinin sağladığı yarar az olmasına karşın, faktör V, VII ve VIII aktivitesi ölçümü akut karaciğer yetmezliği (KY) ile YDP'nin ayırıcı tanısında yararlıdır. Akut KY'de pıhtılaşma faktörlerinin ve inhibitörlerinin yapımında ve atılımında bozukluk söz konusudur. Protrombin zamanı (PZ) akut KY'de prognozun iyi bir göstergesidir. King's College deneyimine göre PZ 100 s'nin üzerinde olan asetaminofen alımına bağlı akut KY'yi de ölüm oranı %72, diğer nedenlere bağlı gelişenlerde ise %100'dür.<sup>2</sup> Bu hastalarda kullanılan diğer bir gösterge ise yarı ömrü 12 saat olan faktör V ve 4-6 saat olan faktör VII düzeyleridir. Faktör V düzeyi 30 yaş altı hastalarda %20'den, 30 yaş üstü evre 3-4 ensefalopati hastalarda ise %30'dan düşükse KT gerekli olduğu öne sürülmektedir.<sup>3</sup>

Kompanse sirozda PZ genellikle orta derecede uzamıştır. Bu da başta faktör VII olmak üzere pıhtılaşma sisteminin ekstresek yol faktörlerindeki azalma nedeniyledir. Fibrinojen ve faktör V düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. Karaciğer hasarı ağırlaştıkça faktör XII, XI, yüksek moleküler ağırlıklı kininojenler ve prekallikrein gibi faktörlerin yapımında azalma sonucu aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) uzama gelişir. PZ'deki uzama KKH'nin ağırlığı ile ilişkili olup hastalığın sonucunu önceden göstermede yaygın olarak kullanılan bir göstergedir.<sup>4</sup> KKH olgularında faktör VIII düzeyi, karaciğer dışında yapılması ve vWF/faktör VIII bileşiğinin karaciğerden atılımının azalması nedeniyle normal düzeyde veya hafif artmış bulunur. Yine plazma fibrinojeni, akut faz reaktanı olduğundan KKH'inde normal veya artmıştır. Dekompanse siroz gelişince yapım azlığı, asit sıvısına kayıp veya YDP nedeniyle fibrinojen düzeyleri düşebilir.<sup>5</sup> Ağır KKH'inde antitrombin (AT), protein C ve protein S gibi fizyolojik antikoagülanların düzeyleri de düşüktür. Ancak, pıhtılaşma faktörlerinin de sentezi bozulduğundan antikoagülanların plazma aktiviteleri %50 veya %70'in altına inse de tromboza yakınlık gelişmez.

### K vitamini eksikliği

KKH'de K vitaminine bağımlı faktörlerin (faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S) aktivitelerinde azalma görülmektedir. İntrahepatik veya ekstrahepatik kolestaz, kolestiramin ve başta sefalosporinler olmak üzere bazı antibiyotiklerin kullanımı sonucu K vitamini eksikliği gelişebilir. Tek başına K vitamini eksikliğinde yukarıda sayılan K vitaminine bağımlı faktörlerin dekarboksile öncüllerinin (Precursors Induced by Vitamin K Absence (PIVKA)) plazma düzeylerinde artış meydana gelmesine karşın, akut ve KKH'de hepatik dekarboksilaz enzim düzeylerinin de azalması nedeniyle bu yükselme izlenmez.<sup>6</sup>

### Disfibrinojenemi

Disfibrinojenemi pıhtılaşma faktörlerinin en sık görülen niteliksel bozukluğudur. Akut ve KKH'inde fibrin monomerlerinin anormal polimerizasyonu ve fibrinojen molekülleri üzerindeki siyalik asit kalıntıları nedeniyle trombin zamanı, PZ ve aPTZ'de hafif uzama gelişebilir.

### Trombosit bozuklukları

Trombositopeni genellikle ileri evre KKH'nin bir bulgusudur. Sirozlu hastaların %30-64'ünde görülür.<sup>7</sup> Bu hastalarda trombosit yapımı normal olmasına karşın; splenomegali nedeniyle trombositler dalakta tutulmaktadır. Sirozlu hastalarda trombosit yapım bozukluğundan, karaciğerde sentezlenen trombopoetin (TPO) miktarının azalması da sorumludur.<sup>8</sup> KT'yi takiben serum TPO konsantrasyonu hızla artar, 5. günde en yüksek değerlere ulaşır ve izleyen 4-6 gün içinde trombosit sayısında artış saptanır.<sup>9</sup> Trombositopeniye yol açan diğer bir neden ise immün-aracılıklı trombosit yıkımıdır. Akut ve KKH'de immünoglobulin (Ig) G, IgM, kompleman 3 ve 4 ve platelet ilişkili immün komplekslerde artış olmaktadır.<sup>10</sup> Ayrıca sepsis ve YDP nedeniyle tüketime bağlı olarak, folat eksikliği, etanol ve bazı ilaçlar nedeniyle doğrudan kemik iliğinde trombosit yapımının basılanmasına bağlı olarak trombositopeni görülebilir. Eritrosit süspansiyonu ve tam kan trombositten fakir olduğundan, fazla miktarda kan transfüzyonu da trombositopeniye yol açabilir. Sayı azlığının yanı sıra trombosit, endotel yüzeyi ve pıhtılaşma

faktörleri arasındaki etkileşimin bozulması nedeniyle trombosit fonksiyon bozukluğu da izlenebilir.

### Fibrinolizis

KY'de, fibrinolizisin ana enzimi olan doku plazminojen aktivatörü (tPA)'nın plazma düzeyi, karaciğerden atılımında azalmaya bağlı olarak artar. Fibrinolizis inhibitörleri olan  $\alpha_2$ -antiplazmin ile trombinle aktive olan fibrinolizis inhibitörü (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)) düzeyleri ise azalır.<sup>11</sup> Sonuç olarak fibrinolizisde artış görülür. Kompanse sirozda %31, dekompanse sirozlu hastalarda %93 sıklıkla fibrinolizisde artış görülür. Laboratuvarında öglobulin erime zamanı (ÖEZ)'nda kısalmanın yanı sıra plazma d-dimer ve fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) düzeylerinde artış izlenir. Asit sıvısında artmış d-dimer ve FYÜ'nün yanı sıra düşük fibrinojen ve düşük plazminojen varlığı lokal fibrinolitik aktivitedeki artışı gösterir.<sup>12</sup> Ancak fibrinolizisdeki artışın sirozlu hastalarda görülen kanamaya eğilim ile ilişkisi gösterilememiştir.

### YDP

YDP, kanama ve trombozun birlikte izlendiği bir klinik durumdur. Kanamadan pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin yaygın trombüs oluşumu sonucunda tüketimi sorumludur. YDP ve dekompanse siroz benzer pıhtılaşma bozukluklarına neden olmaktadır. Bu nedenle düşük dereceli YDP'nin mi dekompanse sirozun bir parçası olduğu, yoksa karaciğer kaynaklı pıhtılaşma bozukluğunun mu YDP benzeri bir tabloyu taklit ettiği tartışmalıdır. Son zamanlarda YDP tanısını doğrulamak amacıyla kullanılan protrombin fragment 1 + 2, fibrinopeptit A, solubl fibrin, d-dimer, trombin-antitrombin (TAT) kompleksleri ve plazmin- $\alpha_2$ -antiplazmin kompleksleri gibi özgül ve duyarlı testler yoluyla, siroz olgularında gelişen artmış damar içi pıhtılaşma ve fibrinolizisin nedenlerinin tanımlanması mümkün olmuştur.<sup>13</sup> Artmış damar içi pıhtılaşma ve fibrinolizis kompanse KKH'nin bir parçasıdır ve ağır KKH olgularının %30'unda tespit edilir. Bu durum hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir, heparin uygulaması ile azaltılabilir. Karaciğer sirozu olan hastalar sepsis, şok, cerrahi travma gibi durumlarda YDP gelişimine eğilimli

limlidir. Sirozlu hastalarda YDP tanısı zordur. Ancak öyküde YDP için tetikleyici bir olayın varlığı, sirozda da görülen faktör V düzeyi ve trombosit sayısının progresif şekilde azalması ve daha önce normal olan faktör VIII düzeyinin azalması tanı koydurucu bulgulardır.

### Cerrahi işlem öncesi girişimsel işlemler

İleri evre KKH'inde tetkik ve tedavi amaçlı yapılan girişimsel işlemler sırasında pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle kanama riski vardır. PZ normal olan sirozlu hastaların kanamadan ölüm oranı %7 olmasına karşın; PZ'i normale göre 1.5 s uzamış olanların ölüm oranı %47, 2.5 s uzamış olanların ölüm oranı ise %87'dir.<sup>14</sup> Bu nedenle sirozlu hastalarda hemostazın cerrahi işlem öncesinde değerlendirilmesi zorunludur. PZ'nin 3 s'den fazla uzaması ve trombosit sayısının 50.000/mm<sup>3</sup>'ten düşük olması durumlarında cerrahi işlem acil durumlar dışında önerilmemektedir.<sup>15</sup>

Karaciğer biyopsisi sonrası periton içi kanama en sık görülen istenmeyen durumdur. Karaciğer biyopsisinde kanama riskini göstermede en sık kullanılan test PZ ve trombosit sayısıdır.<sup>16-18</sup> Çeşitli merkezlerde karaciğer biyopsisi trombosit sayısı 56.000-80.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde ise güvenle uygulanabilmektedir.<sup>19</sup> Karaciğer biyopsisi trombosit sayısı 60.000/mm<sup>3</sup> üstünde ve PZ 4 s'den daha az uzamış olgularda güvenle uygulanabilir. Trombosit sayısı 40.000-60.000/mm<sup>3</sup> ve PZ'nin 4-6 s arası uzamış olduğu olgularda trombosit ve taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonları ile işlem gerçekleştirilebilir. Trombosit sayısı 40.000/mm<sup>3</sup>'ten daha az ve PZ 6 s'den daha uzun olgularda transjuguler biyopsi yapılmalıdır. Parasentez, torasentez ve lomber ponksiyon gibi girişimler için TDP veya trombosit desteği gerekli değildir.

### KT Yapılan Hastalardaki Değişiklikler

KT işlemi 3 evreye ayrılır. Evre I (pre-anhepatik dönem) hastanın karaciğer kan akımının kesildiği döneme dek sürer. Evre II (anhepatik dönem) bu devreden verici karaciğerinin takılıp dolaşımının yeniden sağlandığı döneme dek sürer. Evre III (reperfüzyon ve neohepatik dönem) ise

takılan karaciğerin dolaşımının yeniden sağlandığı dönemden cerrahi işlemin sonuna kadar sürer.

### **Pıhtılaşma ve fibrinolizisin aktivasyonu**

Evre I hemostatik profilde spesifik değişikliklere neden olmaz. Bu dönemde hastaların %7-25'inde tromboelastografi (TEG) ile fibrinolitik aktivitede artış saptanır. KT'de en sık rastlanan pıhtılaşma bozukluğu Evre II'nin geç döneminde ve yeni karaciğerin yeniden dolaşımının sağlanması sırasında ortaya çıkan artmış fibrinolizisdir. Karaciğer dolaşımının yeniden sağlanması sırasında hastaların yaklaşık %20'sinde bu nedenle yaygın kanama görölür. Bu dönemde t-PA aktivitesi giderek artar ve karaciğerin dolaşımının yeniden sağlanmasından sonra bu artış son bulur.<sup>20</sup> Evre III'te t-PA aktivitesinde azalma görölmemektedir. Anhepatik dönemdeki t-PA düzeyindeki artıştan t-PA atılımındaki azalma sorumludur. Heterotopik KT'inde ortotopik KT (OKT)'den farklı olarak karaciğer minimal fonksiyonunu sürdürdüğünden tüm cerrahi işlem boyunca t-PA aktivitesi normal seyreder.<sup>21</sup> Ancak yeniden dolaşımın sağlanması sonrası yeni karaciğerdeki endotel hücrelerinden yüksek miktarda t-PA salınmasına bağlı fibrinolizide artış izlenebilir. Yeni karaciğerin dolaşımının sağlanmasından sonra trombosit sayısında, faktör V ve faktör VIII aktivitesinde azalmanın yanı sıra TAT bileşiğinde hızlı artış YDP'nin bir göstergesidir. Düşük AT ve protein C düzeyleri, kronik düşük dereceli-YDP ve aktive pıhtılaşma faktörlerinin atılımında azalma, damar içi fibrin oluşumuna ve böylece fibrinolitik sistemin aktivasyonuna neden olabilir. Greft endotelinde oluşan iskemik hasar da AT ve protein C'nin antikoagölün aktivitesinin azalmasında etkilidir.

### **Trombositler**

Trombosit sayısı karaciğer dolaşımının yeniden sağlandığı dönemde en düşük değerlere ulaşmakla birlikte tüm işlem boyunca düşüş devam eder.<sup>22</sup> Hastaya nakledilen karaciğerin içinde trombositlerin tutulması, endotel üzerinde lokal trombin aktivasyonu, trombositlerin Disse aralığına sızması ve Kuppfer hücreleri tarafından fagositozu trombositopeniden sorumlu başlıca faktörlerdir. Buna karşın oluşan trombositopeninin kana-

maya katkısı tam belli değildir. Cerrahi işlem sırasında alloimmünizasyonu olan KT adayları olmayanlara göre daha sık kan transfüzyonuna gereksinim göstermektedir. Alloimmünizasyon açısından riskli olan KT adaylarına HLA uygun trombosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Bu nedenle transplantasyon öncesi lenfositotoksik antikor taraması yapılması önerilmektedir. Dolaşımın yeniden sağlanması döneminde trombosit sayısında azalmanın yanı sıra trombosit agregasyonu da bozular. Organ korunması için kullanılan ve adozin içeren Wisconsin Üniversitesi sıvısıyla çok düşük miktarlarda karşılaşılması bile trombosit agregasyonunu azaltmaktadır.

Verici karaciğerinin heparinizasyonuna bağlı heparin birikmesinin ve iskemik greft endotelinden salınan heparin benzeri moleküllerin yeniden dolaşımın sağlandığı dönemde alıcı dolaşımına karışması pıhtılaşma bozukluğuna katkıda bulunabilir.<sup>23</sup> Bu etki genellikle kısa süreli olup nadiren protamin tedavisine gereksinim duyulur.

### **Özgöl olmayan değişiklikler**

Ameliyatta yanlış sıvı uygulaması veya masif kan transfüzyonu sonucu pıhtılaşma faktörlerinin plazma konsantrasyonu azalır. Buna ek olarak verici karaciğerinden gelen saklama solüsyonu etkisiyle dilüsyonel etki görölabilir.

Vücut ısısının düşmesi trombosit fonksiyon bozukluğunu arttırıcı veya azaltıcı etkiye sahiptir. Bu anomaliler normal ısıda yapılan standart pıhtılaşma testleri ile yeterince tanımlanamaz.<sup>24</sup>

## **Pıhtılaşma Sisteminin Cerrahi İşlem Sırasındaki İzlemi Cerrahi işlem öncesi tarama**

Cerrahi işlem öncesi dönemde karaciğer hasarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla pıhtılaşma testleri kullanılır. Akut KY'de bazı testler acil cerrahi girişimin uygun zamanını belirlemede faydalı olup bunlar PZ, aPTZ, trombin zamanı, pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesi, fibrinojen konsantrasyonu, trombosit sayısı, FYÜ, ÖEZ, AT ve d-dimer konsantrasyonudur. Cerrahi işlem öncesi taramada amaç cerrahi işlem sırasında gelişebilecek kan kaybının ve kan ihtiyacının

belirlenmesi ve koruyucu tedavi uygulanmasıdır. Farklı merkezlerden bildirilen birçok çalışma içinde sadece 2 çalışmada cerrahi işlem öncesi uygulanan pıhtılaşma testleri ile cerrahi işlem sırasında gözlenen kan ihtiyacı arasında ilişki saptanmıştır.<sup>25-33</sup> OKT öncesinde trombosit sayısı, PZ, aPTZ, trombin zamanı, fibrinojen, AT, FYÜ ve ÖEZ kullanılarak yapılan pıhtılaşma skoru ile hastanın transfüzyon gereksinimi ve beklenen yaşam süresinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup>

### Cerrahi işlem sırasında değerlendirme

Pıhtılaşma bozukluğunun cerrahi işlem sırasında tespit edilmesi hastanın kan transfüzyonu gereksiniminin azaltılması ve inatçı pıhtılaşma bozukluğu oluşmasını önler. Klinik uygulamada hangi test kullanılmalıdır? PZ, aPTZ, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri OKT sırasında kullanılan alışılmış standart testlerdir. FYÜ ve ÖEZ gibi fibrinolizisin niceliksel değerlendirmesinde kullanılan testlerden ÖEZ, plazminojenin aktivitesini değerlendirmesine karşın plazminojen ve antiplazmin arasındaki net dengeyi göstermediği, FYÜ ise kapillerde bulunan pıhtının çözülmesi ve cerrahi alanda bulunan defibrine kanın yeniden emilimi nedeniyle yükselebileceği için tanıda yeterli değildir. D-dimer düzeylerindeki artış ise pıhtılaşmadan sonra oluşan fibrinolitik aktiviteyi göstermesine karşın patolojik veya normal fibrinolizisi ayırmada yeterli değildir. Cerrahi işlem sırasında pıhtılaşma sisteminin takibi için TEG ve nadiren de Sonoclot gibi testler kullanılmaktadır.<sup>34,35</sup> Her 2 teknikte de kanın 37°C'deki pıhtılaşma ve fibrinolitik aktivitesi değerlendirilmektedir.<sup>36</sup>

Alışılmış pıhtılaşma testleri ile pıhtılaşma bozukluğu-artmış fibrinolizis sonucu oluşan değişikliklerle hemodilüsyon sonucu pıhtılaşma faktörlerindeki azalma ayrılamaz. TEG, fibrinolizisdeki artışın ağırlığını gösterebilir. Steib ve ark. TEG ile ciddi artmış fibrinolizis bulguları saptadıkları 12 hastada ciddi kanama saptamıştır.<sup>26</sup> TEG, greftin dolaşımının yeniden sağlandığı dönem sonrasında gelişen heparin benzeri etkinliğin ve en düşük etkin protamin konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılabilir.<sup>23</sup> Buna karşın TEG tüm mekanizmayı değerlendirdiğinden pıhtılaşmanın sağlanması

için gerekli özgül faktörlerin tespitinde yeterli bilgi vermez. Bu nedenle trombosit sayısı, fibrinojen düzeyleri ve faktör V ölçümleri, cerrahi işlem sırasında tedavide özgül komponentlerin uygulanması amacıyla daha kullanışlı testlerdir.

Cerrahi işlem sırasında uygulanan standart pıhtılaşma testleri ile kan kaybı arasında ilişki gösterilemediği için bu testlerin hastalığın sonucunu önceden göstermedeki önemi tartışmalıdır.<sup>37</sup> Ancak, Porte ve ark. artmış fibrinolitik aktivite ile kan transfüzyonu gereksinimi arasında ilişki saptamıştır.<sup>20</sup> Antifibrinolitik tedavi ile kanamanın azalması arasındaki ilişki nedeniyle fibrinolizisdeki artışın şiddetli kanamada rolü olduğu düşünülmektedir. Buna karşın olağan dışı değerler her zaman kanama ile birlikte olmayıp tedavisiz de düzelebilir. Kang ve ark. KT yapılan 97 erişkin hastada, cerrahi işlem sırasında TEG kriterlerine göre %82 olguda fibrinolizisde artış geliştiğini bildirmiştir.<sup>38</sup> Artmış fibrinolizis cerrahi işlem sonunda hastaların çoğunda kendiliğinden düzelmiş, fakat 20 hastada ağır ve yaygın kanama nedeniyle antifibrinolitik tedavi gerekmiştir.

## Pıhtılaşma Bozukluklarının Tedavisi

### KT öncesi tedavi

Cerrahi işlem öncesi pıhtılaşma bozuklukları ile işlem sırasında görülen kanama arasında zayıf ilişki bulunduğundan işlem öncesi pıhtılaşma bozukluğunun düzeltilmesi tartışmalıdır.

**TDP**, tüm pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörlerini içerir. 10-20 ml/kg TDP uygulaması ile pıhtılaşma bozukluğu hızla düzelse de, bu düzelme 12-24 saatten fazla sürmez. TDP uygulaması aktif devam eden kanaması olan hastalarda INR değerini 2'nin altına düşürmek ve karaciğer biyopsisi uygulanacak hastalarda PZ'nindeki uzamayı 4 s'den aşağı çekmek amacıyla kullanılır.<sup>19</sup>

**Kriyopresipitat** faktör VIII, fibrinojen, fibronektin ve faktör XIII içerir. Her 10 kg için bir ünite kriyopresipitat (20-30 mL) uygulanması plazma fibrinojen düzeyini 50 mg/dL artırır.<sup>39</sup> Kriyopresipitat fibrinojen düzeylerinin 80-100 mg/dL altında olduğu durumda önerilir.

**Protrombin kompleksi** binlerce verici plazmasından elde edilir ve faktör II, VII, IX ve X'u içerir. Kullanımı nadiren önerilmektedir.<sup>40</sup>

**Rekombinant faktör VIIa** KY durumunda hemostatik bozukluğun düzeltilmesinde kullanılabilir. Child-Pugh evre B ve C sirozlu hastalarda 80 µg/kg rekombinant faktör VIIa'nın kullanılması durumunda PZ'nin 12 saatten fazla süreyle normale döndüğü gösterilmiştir.<sup>41</sup> Bazı akut KY hastalarında pıhtılaşma parametrelerinin düzeltilmesinde başarı ile kullanılmaktadır.

**Trombosit transfüzyonu** trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlarda ve aktif devam eden kanaması olup trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup> altında olanlarda önerilmektedir.<sup>39</sup> Koruyucu trombosit transfüzyonu uygulaması yalnızca girişimsel tanısıl işlemler veya elektif cerrahi işlem yapılacak hastalarda, trombosit sayısı 60.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olduğunda önerilmektedir. Tedavi dozu; her 10 kg başına 1 random trombosit ünitesidir. Aferez ile tek bir vericiden elde edilen trombosit konsantrisi 6-8 random trombosit konsantrisine eş değerde trombosit içerir. Tekrarlayan trombosit transfüzyonları alloimmünizasyonu tetikleyebilir ve böylece yeni transfüzyonlara duyarlılığı artırabilir.

**K vitamini** eksikliği KKH'lerinde sık görülen bir durumdur. 3 gün boyunca 10 mg K vitamini vererek PZ'deki uzamayı düzeltme girişimleri mevcuttur. K vitamini 6-8 saatte tedavi edici etkisini gösterecek şekilde intravenöz verilebilir, ancak anafilaksi riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Deri altı uygulamada emilimin yeterliliğinden emin olunamaz, kas içi uygulama ise hematoma neden olabileceğinden uygulanmamalıdır.

**Desmopressin**, (1-deamino-8-D-arginin vazopressin; DDAVP), antidiüretik hormon derivesi olup endotelde bulunan faktör VIII ve vWF'ün salınımı sonucu bunların plazma düzeylerini artırıcı etkiye sahiptir. DDAVP'nin sirozlu hastalarda normal veya artmış faktör VIII ve vWF düzeylerine neden olduğu gösterilmiştir. Buna karşın özofagus varisi kanaması olan sirozlu hastalarda klinik yararı yoktur. Girişimsel işlem uygulanacak

ve kanama zamanı uzun olan KKH'lerinde önerilmektedir.<sup>42</sup>

**Aprotinin, epsilon-aminokaproik asit ve traneksamik asit gibi ilaçlar** en sık kullanılan antifibrinolitiklerdir. Plazminojen ve plazmin aktivitesini inhibe ederler. Karaciğer sirozu olgularında YDP durumunda tromboz riski söz konusu olduğundan antifibrinolitik ajanların kullanımı sınırlıdır.

#### KT sırasında tedavi

Pıhtılaşma bozukluğu tedavisi TDP, trombosit ve fibrinojen konsantrileri ile farmakolojik ajanların kullanımı temeline dayanır.

**Kan ürünlerinin transfüzyonu.** Değişik merkezlerin KT sırasında eksik pıhtılaşma faktörlerini yerine koyma açısından farklı uygulamaları vardır. Eritrosit transfüzyonunda amaç hematokrit düzeyini %30 seviyelerinde tutmaktır. TDP, PZ'deki uzamayı 1.2-1.5 s'den daha az, trombosit transfüzyonu da trombosit sayısını 50.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde tutacak şekilde uygulanır. Ancak, bazı çalışmalar TDP uygulamasının gereksiz olduğunu, trombosit sayısının 50.000/mm<sup>3</sup> altında ise trombosit transfüzyonu, fibrinojen düzeyinin 100 mg/dL altında ise fibrinojen konsantrilerinin kullanımını önermektedir.<sup>43</sup> En iyi yaklaşım pıhtılaşma sisteminin cerrahi işlem sırasında uygulanacak testlerle takip edilmesidir.

#### Farmakolojik ajanlar

OKT sırasında aşırı kanamanın esas nedeni artmış fibrinolizisdir. Bu nedenle antifibrinolitiklerin kullanılması önerilmektedir.

**Aprotinin**, serin proteaz inhibitörü olup insan tripsin, plazmin, plazma ve doku kallikrein inhibitörüdür. OKT sırasında fibrinolizisdeki artışın önlenmesi veya tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlardandır.<sup>44-46</sup> Hedeflenen konsantrasyona ulaşabilmek amacıyla sürekli infüzyon şeklinde kullanılmalıdır. İlacın renal dokulara afinitesi fazladır ve lizozomal yıkım sonrası serbest olarak glomerüler filtrasyona uğrar. Hayvan kaynaklı bir protein olduğundan 2. kez ilaca maruz kalınmasında allerjik reaksiyon gelişebilir.

**Epsilon aminokaproik asit**, ucuz, yan etkisi az ve yarılanma ömrü kısa, devamlı infüzyon şeklinde kullanılan bir plazminojen inhibitörüdür. Serum kreatinin düzeylerine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

**Traneksamik asitin** yüksek doz (20 gram) koruyucu olarak kullanılmasıyla cerrahi işlem sırasında görülebilecek kan kaybı azaltılabilir.

Sonuç olarak KT öncesi ve sonrasıyla pıhtılaşma yönünden farklı özellikler göstermektedir. Ülkemizde giderek artan sayıda KT yapılmakta olduğundan, bu hastalarla ilgili özelliklerin kan hastalıklarıyla uğraşan hekimler tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir. Halen kullandığımız bilgiler yeterli olmadığından, bu konuyla ilgili, tercihen çok merkezli çalışmaların yapılması yerinde olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002;22:83-96.
2. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
3. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:109-19.
4. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease. Hepatology* 2001;33:473-5.
5. Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing colangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol* 1997;26:554-9.
6. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981;305:242-8.
7. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2936-9.
8. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1918-22.
9. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000;95:795-801.
10. Samuel H, Nardi M, Karpatkin M. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol* 1999;105:1086-91.
11. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degree of cirrhosis. The CALC Group. *Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis. Hepatology* 1993;17:78-83.
12. 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.
13. Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: expressions of a hypercoagulable state. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2801-3.
14. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors/for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984;199:648-55.
15. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29:1617-23.
16. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-400.
17. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
18. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: An audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437-41.
19. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999;45:IV1-IV11.
20. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation 1989;47:978-84.
21. Bakker CM, Metselaar HJ, Groenland TN, et al. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology* 1992;16:404-8.
22. Himmelreich G, Hundt K, Neuhaus P, Roissant R, Riess H. Decreased platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992;53:582-6.
23. Kettner SC, Gonano C, Seebach F, et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998;86:691-5.
24. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20:1402-5.
25. Bontempo FA, Lewis JH, Van Thiel DH, et al. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation* 1985;39:532-6.

26. Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1994;73:645-8.
27. Brems JJ, Hiatt JR, Colonna JO 2nd, et al. Variables influencing the outcome following orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1987;122:1109-11.
28. Borland LM, Roule M. The relation of preoperative coagulation function and diagnosis to blood usage in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1988;20:533-5.
29. Ritter DM, Rettke SR, Lunn RJ, Bowie EJ, Ilstrup D. Preoperative coagulation screen does not predict intraoperative blood product requirements in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3533-4.
30. Carlier M, Van Obbergh LJ, Veyckemans F, et al. Hemostasis in children undergoing liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:218-22.
31. Gerlach H, Slama KJ, Bechstein WO, et al. Retrospective statistical analysis of coagulation parameters after 250 liver transplantations. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:223-32.
32. Mor E, Jennings L, Gonwa TA, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:219-27.
33. Ozier YM, Le Cam B, Chatellier G, et al. Intraoperative blood loss in pediatric liver transplantation: analysis of preoperative risk factors. *Anesth Analg* 1995;81:1142-7.
34. Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307-13.
35. Hett DA, Walker D, Pilkington SN, Smith DC. Sonoclot analysis. *Br J Anaesth* 1995;75:771-6.
36. Chapin JW, Becker GL, Hulbert BJ, et al. Comparison of Thromboelastograph and Sonoclot coagulation analyzer for assessing coagulation status during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3539.
37. Reyle-Hahn M, Rossaint R. Coagulation techniques are not important in directing blood product transfusion during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:659-63.
38. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987;66:766-73.
39. Gunter P. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;85:1219-20.
40. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, Muller-Berghaus G. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999;95:S3-6.
41. 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.
42. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-21.
43. Dupont J, Messiant F, Declerck N, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 1996;83:681-6.
44. Grosse H, Lobbes W, Frambach M, von Broen O, Ringe B, Barthels M. The use of high dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss. *Thromb Res* 1991;63:287-97.
45. Himmelreich G, Muser M, Neuhaus P, et al. Different aprotinin applications influencing hemostatic changes in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992;53:132-6.
46. Segal HC, Hunt BJ, Cottam S, et al. Fibrinolytic activity during orthotopic liver transplantation with and without aprotinin. *Transplantation* 1994;58:1356-60.