

# Kanama Zamanı Uzamış Sirozlu Hastalar ve Desmopressin

DESMOPRESSIN AND THE PROLONGED BLEEDING TIME IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Dr.Hasan ÖZKAN, Dr.Negüz SÜMER, Dr.Fahri ISITAN, Dr.Kadir BAHAR, Dr.Özden UZUNALİMOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Sentetik bir vasopressin derivesi olan desmopressin, sirotik hastalarda uzamış kanama ve pıhtılaşma zamanını kısaltır. Desmopressin bu etkiyi doza bağımlı olarak F VIII C ve vWF düzeyini artırarak yapar. Bu bilgileri dikkate alarak sirotik hastalarda kanamanın veya hemorajik komplikasyonların önlenmesi ve invaziv girişimlerin uygulanabilmesi için desmopressinin kanama ve pıhtılaşma zamanı, PTZ, PTA, trombosit sayısı, tansiyon, nabız ve serum sodyumu üzerine olan etkisini araştırdık.

Randomize seçilmiş 15 sirotik hastaya 0.3 mg/kg İ. V. desmopressin acetate verildi. 0, 1, 4, 24. saatlerde hemostatik testler yapıldı. 11 sirotik plasebo kontrol grubu hastaya da aynı protokol uygulandı. Sonuçlar Student t testi ve Paired t testi ile analiz edildi.

Hasta grubunda ilaç verilmezden önceki değerlerle karşılaştırıldığında 1., 4. saatlerde kanama ve 1., 4., 24. saatlerde pıhtılaşma zamanı anlamlı şekilde düştü (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Yine aynı şekilde hasta grubunda başlangıç ile 2. saat karşılaştırıldığında diastolik kan başmandaki azalış, radyal nabız sayısındaki artış ve serum sodyum düzeyindeki azalış anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Desmopressinin diğer araştırdığımız parametreler üzerine etkisi anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Plasebo alan kontrol grubu hastalarda başlangıç ile tedavi sonrası çeşitli zamanların karşılaştırılması sonucunda hiçbir parametrede anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Bizim çalışmamızdaki bulgular uzamış kanama zamanı olan hastalarda karaciğer biyopsisi veya diğer invaziv girişimler yapılması gerektiğinde kanama komplikasyonlarını azaltmak için desmopressinin verilebileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer sirozu, Desmopressin, Kanama zamanı, Pıhtılaşma zamanı

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:40-44

Geliş Tarihi: 4.8.1992

Kabul Tarihi: 13.10.1992

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Hasan ÖZKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA

## SUMMARY

Desmopressin, which is a synthetic derivation of vasopressin shortens the prolonged bleeding time and the clotting time in patient with cirrhosis. Desmopressin creates these effects being in close touch with a dose by increasing the F VIII C and vWF levels. By taking these information into consideration, to prevent the bleeding or haemorrhagic complications and the application of invasive procedures in patients with cirrhosis, we researched the effects of desmopressin over the bleeding, the time of clotting, prothrombin time, PTA, the number of platelets, blood pressure, heart rate, and serum natrium.

Desmopressin acetate 0.3 mg/kg was given intravenously to fifteen randomly chosen patients. The haemostatic tests were done at 0, 1, 2, 4 and 25 h. The same protocol was applied to eleven patients with cirrhosis as control group. The results were analyzed through student's t test and the paired t test. When compared with the data of the time before the medication was given in the group of the patients, 1 and 4h results of the bleeding time and 1, 4, 24h results of the clotting time were meaningfully lessened (respectively,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Similarly, when the beginning and 2h results were compared in the same patient group, the increase in the diastolic blood pressure, the increase in radial pulses and the decrease in serum natrium were very meaningful ( $p<0.001$ ). The effect of desmopressin on the other parameters that we (investigated) was meaningless ( $p>0.05$ ). The comparison between the initial and the subsequent results of all parameters measured during the study period in patients taking placebo revealed no significant differences ( $p>0.05$ ).

The results of this study have shown that desmopressin can be given to the patients who have prolonged time of bleeding to prevent the complications of invasive procedures such as liver biopsy.

**Key Words:** Liver cirrhosis, Desmopressin, Bleeding time, Clotting time

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:40-44

Kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda sık görülen bir bulgudur (1). Trombositopeni, trombosit agregasyon bozuklukları, fibrinolitik artması, koagülasyon faktörleri sentezinin azalması, K vitamini yapım azlığına bağlı karboksilasyonun bozulması ve kronik yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer sirozunda tanımlanan ana patolojilerdendir (2). Bu hastalarda ayrıca fibrinojen molekülünün sialik içeriğinin artmasına bağlı disfibrinojenemi de olabilir (2). Bununla birlikte karaciğer sirozlu bazı hastalarda kanama zamanının neden uzadığı tam olarak anlaşılmış değildir. Tüm bu durumlar sirotik hastalarda kanamaya eğilimi artırır. Kanamanın veya hemorajik komplikasyonların önlenmesi ve invaziv girişimlerin uygulanabilmesi için desmopressin kullanımı hemen tüm araştırmacılar tarafından önerilmektedir (3,4).

Biz de bu amaçla karaciğer sirozlu hastalarda desmopressinin etkisini araştırdık ve literatür bilgileri ile karşılaştırarak tartıştık.

## MATERYEL VE METOD

A.Ü.T.F. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ya da klinikte yatan ve karaciğer sirozu tanısı biyokimya, seroloji, karın ultrasonografisi, endoskopi ve karaciğer histopatolojisi ile konan toplam 26 hasta çalışmaya alındı. Hastalar başvuru sırasına göre A ve B olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. A grubu 6'sı kadın 9'u erkek 15 hastadan oluşuyordu. Yaş ortalaması 42±15 (min 20, maks 81) idi. Kontrol plasebo grubu olan B grubunda ise 3'ü kadın 8'i erkek 11 hasta mevcut olup yaş ortalaması 37±10 (min 25, maks 53) idi. Sırası ile çalışmaya aldığımız hastaların birine 0.3 mg/kg İ.V. desmopressin (Minirin ampul, 1 ml, 4 mg/ml Desmopressin acatate, Ferring AB, Malmö, Sweden), 50 ml serum fizyolojik içinde 30 dk. da gidecek şekilde, diğerine plasebo verildi. İlaç verilmeden önce kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, protrombin aktivitesi, trombosit sayısı, serum sodyum seviyesi, radyal nabız, kan basıncı ölçüldü. Desmopressin veya plasebo verildikten 1, 4, 24 saat sonra kanama ile ilgili testler, kanama zamanı (KZ), pıhtılaşma zamanı (PZ), protrombin zamanı (PTZ), protrombin aktivitesi (PTA), trombosit sayısı (TS), 2 saat sonra serum sodyum düzeyi, radyal nabız, kan basıncı bakıldı. Kanama zamanı lvy metodu, pıhtılaşma zamanı üç tüp metodu diğer testler ticari kitler kullanılmak suretiyle ölçüldü (5).

Hastalarda ve plasebo grubunda hematemez, melena, hematokezia, dış eti kanaması, üriner sistem kanaması, jinekolojik kanama, ekimoz ve diğer kanama anamnezleri, ilaca ait yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, halsizlik, çarpıntı, karın ağrısı, yüzde kızarıklık, konjunktival eritem ve tromboembolik olaylar araştırıldı.

Sonuçlar A.Ü.T.F. Biyoistatistik Bilim Dalında Student t testi ve Paired t testi ile analiz edildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak bulundu.

*Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4*

## SONUÇLAR

Çalışmaya aldığımız toplam 26 sirozlu hastanın 10'u Child A, 10'u Child B, 6'sı Child C grubuna giriyordu. KZ, PZ, PTZ, PTA ve TS sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Hasta grubunda başlangıç ve desmopressin verilmesinden sonra bulunun değerler

	0 saat	1 saat	4 saat	24 saat
KZ (sn)	254±182	165±132	182±124	213±169
PZ (sn)	353±175	248±141	299±158	299±158
PTZ (sn)	23±4	23±4	24±4	24±4
PTA (%)	38±11	37±10	36±10	35±11
TS (bin)	69±33	67±28	69±33	66±23

İlaç verilmeden hemen önce başlangıç ve 2 saat sonraki kan basıncı (mmHg) radyal nabız (sayı/dk) ve serum sodyum (mmol/L) düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2.** Hasta grubunda başlangıç ile desmopressin verildikten sonraki sonuçların karşılaştırılması

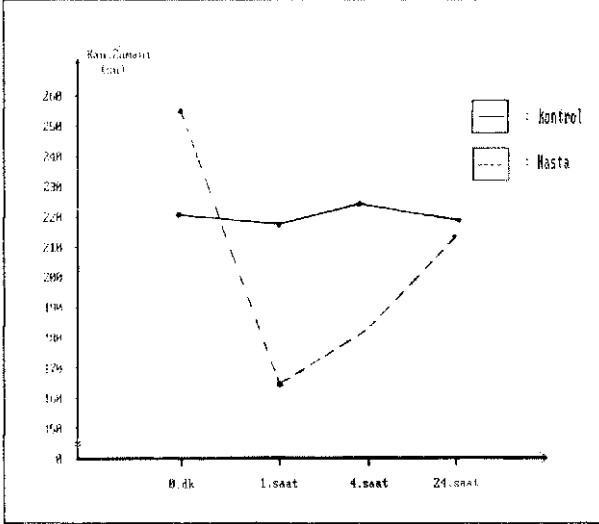
	Başlangıç	2. saat	p değeri
Sistolik	123±7	124±6	p >0.05
Diyastolik	83±4	79±4	p <0.01
Nabız	79±4	83±6	p <0.01
Sodyum	140±3	138±3	p <0.01

Tablo 2'de de görüldüğü gibi desmopressinin İ.V. verilmeden sonra görülen sistolik basınç azalışı anlamlı değildi. Buna karşın diyastolik kan basıncındaki azalış ve nabız sayısındaki artış anlamlı bulundu. Yine serum sodyum seviyesinde görülen azalma da anlamlı bulundu. Tablo 3'de başlangıç değere göre karşılaştırmalar görülmektedir.

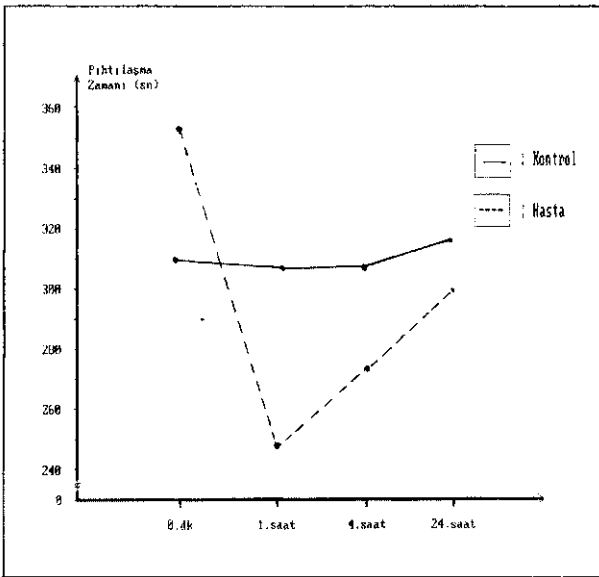
**Tablo 3.** Hasta grubunda başlangıç ile desmopressin verildikten sonraki zamanlardaki ölçümlerin karşılaştırılması

	0-1 saat	0-4 saat	0-24 saat
Kanama Zamanı (sn)	t: 5.13 p<0.001	t: 2.69 p<0.01	t: 1.8 p>0.05
Pıhtılaşma Zamanı (sn)	t: 5.83 p<0.001	t: 3.01 p<0.01	t: 2.23 p<0.05

PTZ, PTA ve TS'da başlangıça göre karşılaştırıldığında 1, 4 ve 24 saatte anlamlı değişiklik görülmedi. Kontrol grubunda başlangıç ile İ.V. desmopressin veril-



Şekil 1. Plasebo kontrol ve I.V. Desmopressin verilen ve hasta gruplarında kanama zamanı değerlerinin zamana bağlı değişimleri.



Şekil 2. Plasebo kontrol ve I.V. Desmopressin verilen ve hasta gruplarında pıhtılaşma zamanının zamana bağlı değişimleri.

mesi sonrası çeşitli zamanların karşılaştırılması sonucunda hiç bir parametrede anlamlı farklılık bulunamadı ( $p < 0.05$ ).

i.V. Desmopressin verdiğimiz hasta grubu ile plasebo verdiğimiz kontrol grubu karşılaştırıldığında ilacın KZ ve PZ üzerine belirgin etkisi Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir.

## TARTIŞMA

Kanamalı hastaların tedavisinde kan ürünlerinin kullanılmasının önemli riskler taşıdığı, bugün iyi bilinmektedir. Bu riskleri, koagülasyon faktörleri inhibitörleri ve immün komplekslerin oluşumu, IgA eksikliği olan bireylerde anafilaksi, viral patolojilerin geçişi şeklinde

özetlenebilir (2,6). Lu nedenlerle günümüzde kanamalı hastalıkların tedavisinde kan ürünlerine alternatif olarak farmakolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 4) (2,6,7,8).

Tablo 4. Kanamalı hastalıklarda kullanılan ajanlar

1. Topikal hemostatikler
  - Absorban kollagen hemostat
  - Topikal trombin
  - Jelatin köpük
  - Oksidaz sellülöz
2. Antifibrinolitikler
  - Traneksamik asit
  - Epsilon-aminokaproik asit
3. Koagülasyon faktörleri stimulanı
  - Desmopressin
4. K vitamini
5. Danazol
6. Rekombinan insan eritropoetini
7. Immunglobulin, steroid, östrojen

Bu yüzyılın başında Vincent du Vigneaud tarafından vasopressin tanımlanmıştır (9). Endojen hormon olan vasopressin etkilerini iki farklı reseptör üzerinden oluşturmaktadır. Pressor, glikojenolitik ve trombosit agregre edici etkileri fosfotidil inositole bağımlı  $V_1$  reseptörleri aracılığı ile, Faktör VIII, von Willebrand faktör salgılatıcı, vazodilatatör ve antidiüretik etkileri C-AMP'ye bağımlı  $V_2$  reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. Vasopressin yüksek derecede selektif bir  $V_1$  reseptör agonistidir.  $V_2$  reseptör etkisi hemen hemen yok gibidir (1,10, 11,12).

Çekoslovak Zooral ve arkadaşları 1966'da doğal antidiüretik hormon olan arginin vasopressinden daha dayanıklı, nörolojik veya santral diabetes insipidus'un tedavisinde kullanılacak yeterince potent bir vasopressin analogu sentezlemişlerdir. Bu hormon 1-desamino 8-D arginin vasopressin: DDAVP Desmopressin olarak adlandırılmıştır (5). Çeşitli çalışmalarda desmopressinin farmakolojik dozlarda damarlardaki, barsak ve uterus düz kaslarının kontraksiyonunu uyurma kapasitesinin oldukça düşük, ancak FVIII ve von Willebrand Faktör (vWF) salınımına etkisinin vasopressinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (6,8). Yapılan çalışmalar desmopressinin yüksek derecede selektif bir  $V_2$  reseptör agonisti olduğunu göstermektedir (5,9).

Bilindiği gibi kanama zamanı ve protrombin zamanında uzama ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda sık görülen bir bulgudur (1). Tanısal amaçlı yapılacak biyopsi, sitoloji ve laparoskopi ve girişimsel uygulamalarda doğacak komplikasyonların önlenmesinde son yıllarda desmopressin verilmesi yönünde araştırmalar giderek artan bir şekilde yayınlanmaktadır. Sprengers ve arkadaşları 13 sirozlu hastaya 0.3 u/kg i.V. olarak desmopressin vermişler. 0, 1, 4, 5. ve 24. saatlerde hemostatik testleri yapmışlar. Faktör VIII koagulan (FVIIIIC) 1, 4, ve 5 saatlerde artmış, 24. saatte nor-

male dönmüş, von Willebrand faktör (vWF) ve ristose-tin kofaktör (RiCof) belirgin derecede artmış. Kanama zamanı hastaların yarısında 1. saatte 5. saatten daha belirgin olmak üzere kısalmıştır (13).

Mannucci ve arkadaşları desmopressinin klinik yararlarını kanıtlamak için 53 karaciğer sirozlu hastada, 10 sağlıklı kontrolde randomize kontrollü çalışma yaptılar. Bunların hepsinde uzamış kanama zamanı mevcuttu. 21 sirozlu, 8 diğer nedeni ve aspirin veya ticlopidin alan 10 gönüllü kontrolde desmopressin kanama zamanını belirgin derecede kısalttı (4).

Burroughs ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığı olan 9 hastaya İ.V. 0.3 µg/kg desmopressin, 6 ayı hastaya çift kör kontrollü plasebo verdiler. Desmopressin asetat kanama zamanını bazal değerler ile karşılaştırıldığında hem çalışma grubunda hem de plasebo kontrol grubunda kısalttı. Yine aynı çalışmada parsiyel protrombin zamanında da belirgin azalama oldu (3).

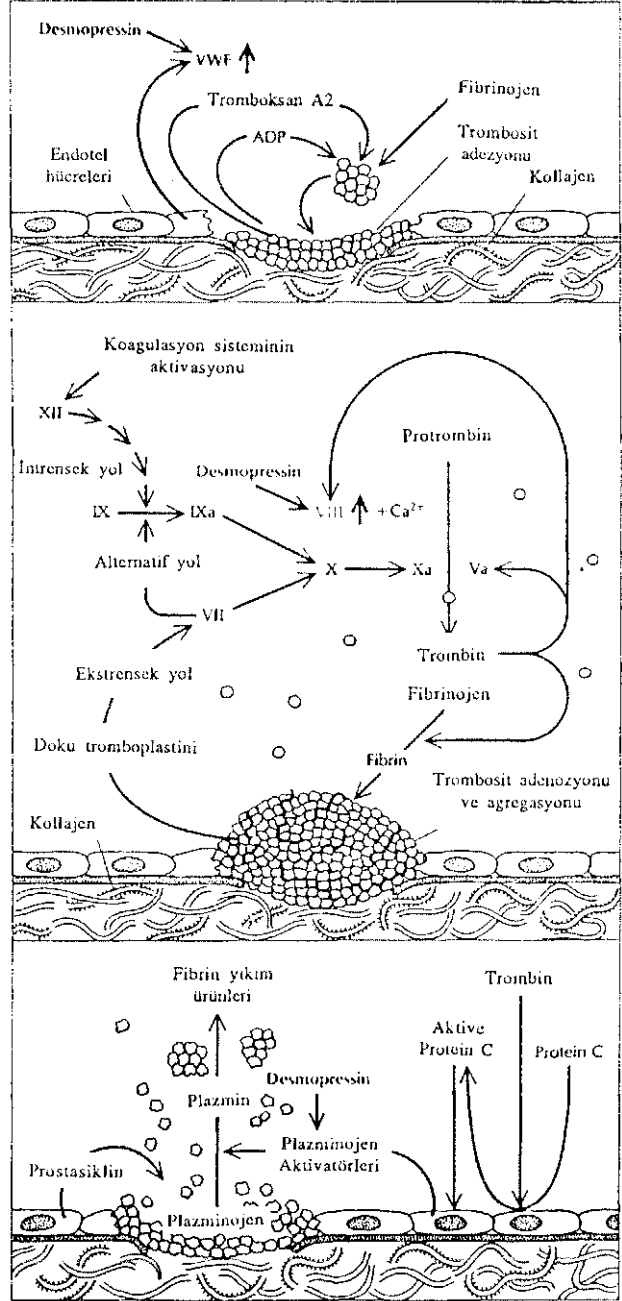
Yapılan bir çok araştırmalar desmopressinin başlıca FVIII, vWF ve plazminojen aktivatörlerinin plazma seviyelerini artırarak etki ettiğini göstermektedir (3,4,6,12,14,15,16). Yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerleri kanama zamanı ile ilişkilidir (17). Desmopressinin kanama zamanını kısaltıcı etkisinin bu mekanizma üzerinden olduğu bildirilmektedir (3,4,14,15). Kompleks hemostazis mekanizmalarının desmopressinin bilinen üç etkisi ile destekleniş Şekil 3'de görülmektedir (6).

Çalışmamızda bazal değerler ile karşılaştırıldığında 1 kez 0.3 µg/kg İ.V. 30 dk içinde verilen desmopressin asetat, infüzyondan sonra ölçülen 1. ve 4. saatte kanama zamanını belirgin ölçüde kısalttı. Yine aynı şekilde 1., 4. ve 24. saatlerde pıhtılaşma zamanı da başlangıca göre anlamlı ölçüde düştü.

Protrombin zamanı klinik uygulamada kanama riskinin başlıca indeksi olarak kullanılır. Salva, Robertson ve Agnelli'nin bildirdikleri üç ayrı çalışmada kanama eğiliminde olan karaciğer sirozlu hastalarda desmopressin tedavisi ile hem kanama zamanı hem de protrombin zamanı kısaltıldı (1,9,18). Buna karşın kontrollü yapılan diğer birçok çalışmada da protrombin zamanının kısalmadığı görüldü (3,4,16). Çalışmamızda bazal değer ile karşılaştırıldığında 1., 4. ve 24. saatlerde protrombin zamanında herhangi bir değişim olmadı.

Karaciğer sirozunda hafif veya orta derecede ciddi trombositopeni bulunur (4). Bizim çalışma grubunda da benzer bulguya rastladık. Kobrinsky ve arkadaşlarının çalışmasında desmopressin verilmesiyle trombosit sayısında düşüş görüldü (16). Çalışmamızda desmopressinden sonra TS'da anlamlı bir fark oluşmadı.

Cattaneo ve arkadaşları çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmayı 10 karaciğer sirozlu hastada yaptılar. Desmopressin! 0.3 µg/kg subkutan yol ile uyguladılar. Enjeksiyondan 1 saat sonra kanama zamanı belirgin derecede kısalmıştı. 4 saat sonra ise istatistiksel olarak belirgin bir farklılık yoktu. Plasebodan sonra kanama zamanında herhangi bir değişiklik olmadı. Bu çalışma karaciğer sirozlu hastalarda uzamış kanama zamanının subkutan yol ile de kısa sürede kısaltılabileceğini gös-



Şekil 3. Hemostazda desmopressinin etkisi

termektedir. Ayrıca bu uygulama şekli intravenöz yoldan daha pratiktir (14). Köhler ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda her iki uygulama şekil arasında fark olmadığı bildirmektedir (19). Pik yanıt İ.V. uygulamaya göre daha uzun sürdüğünden ve İ.V. girişim gerekmediğinden İ.V. infüzyona alternatif olarak kullanılmaktadır. Bugün bir çok ülkede parenteral preparatların 1 ml'sinde 4 µg desmopressin asetat vardır. Standart dozdan hesaplandığında 70 kg'lık birine 5 ml subkutan enjeksiyon gerekmektedir. Bunun uygulama zorluğu nedeniyle Avrupa'da konsantre preparatlar hazırlanmaktadır.

Bir miktar yan etki desmopressin infüzyonu sırasında görülebilir. Bunlar yüzde hafif kızarma, hafif baş ağrısı, kalp hızında hafif artış ve kan basıncında bir miktar düşüştür. Bu etkiler desmopressinin V<sub>2</sub> reseptör aracılığı ile yaptığı vazodilatasyonla izah edilir (6,10,12). Bunun dışında desmopressinin normal kişiler ve hemofili hastalarda vazodilatasyona neden olan prostasiklinin salınımında artırdığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (20,21). Desmopressinin antiüretik etkisi su retansiyonuna ve hiponatremiye neden olmakla birlikte sirozlu hastalarda kanama zamanını kısaltmak üzere verilen dozlarda böyle yan etkiler görülmemektedir (3,15,16).

Çalışmamızda 3 hastada geçici başağrısı görüldü. 1 hastamızda yüzde kızarma tespit edildi. Placebo grubunda ise 1 hastada yüzde kızarma yakınması görüldü. Sistolik kan basıncında herhangi bir değişiklik görülmesine karşın diyastolik kan basıncında azalış ve nabız sayısında artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine aynı şekilde hasta grubunda başlangıç değere göre 2. saatte serum sodyum seviyesinde anlamlı düşüşler tespit edildi. Kontrol grubunda ise hiç bir parametrede anlamlı fark bulunmadı.

Salzman ve arkadaşları kardiyopulmoner bypass gerektiren çeşitli kardiyak operasyona girilen 70 hastaya prospektif, randomize intraoperatif desmopressin vermek yoluyla bir çalışma yaptılar. Desmopressin verilen hastalarda ortalama kan kaybı 2200 ml'den 1300 ml'ye düştü. Placebo ile belirgin anlamlı fark tespit edildi. Araştırmacılar Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 200.000 kalp ameliyatı yapıldığı düşünülecek olursa bu etkinin önemi ortaya çıkar demektedirler (15).

Sonuç olarak sirozlu hastalarda kanama zamanı niçin uzamaktadır? Bu tam olarak anlaşılmış değildir (4). Bunun birlikte Mannucci ve arkadaşlarının çeşitli çalışmalarında sirotik hastalarda kronik kanamaların desmopressin ile kontrol altına alındığı gösterilmiştir. Sirotik hastalarda kanamanın veya hemorajik komplikasyonların önlenmesi ve invaziv girişimlerin uygulanabilmesi için desmopressin kullanımı hemen tüm araştırmacılar tarafından önerilmektedir (4). Çalışmamız ve literatürde bildirilen diğer çalışmalar sirotik hastalarda uzamış kanama ve pıhtılaşma zamanının desmopressin ile kısaltılabileceğini, bu hastalarda teşhis yada tedavi amaçlı karaciğer biyopsisi, santral venöz yada arteriyel kateter, perkutan transhepatik kolanjiografi, perkutan transhepatik portografi, endoskopik sfinkterotomi, elektif özofagus skleroterapisi, diş çekimi gibi küçük cerrahi ve karaciğer transplantasyonu, kardiyak ameliyatlar gibi büyük invaziv girişimlerin yapılması gerektiğinde girişim anında ve hemorajik komplikasyonların önlenmesinde desmopressinin etkili olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Salva KM, Kim HC, Nahum K, Fallot PL. DDAVP in the treatment of bleeding disorders. *Pharmacotherapy* 1988; 8:94-8.

2. Bolen CO, Alving BM. Pharmacologic agents in the management of bleeding disorders. *Transfusion* 1990; 30: 541-51.
3. Burroughs AK, Matthews K, Qadir M, Thomas N, Kernoff P, Tuddenham E, McIntyre N. Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis. *BMJ* 1985; 291:1377-81.
4. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, Faion E, Marl D. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986; 67:1148-53.
5. Bauer JD. *Clinical laboratory methods*. St. Louis: The C.V. Mobsbyco., 1982:290-92.
6. Aledort LM. *New approaches to management of bleeding disorders*. *Hospital Practice* 1989; 15:207-26.
7. Ahn YS. Efficacy of danazol in haematologic disorders. *Acta Haematol* 1990; 84:122-9.
8. Rocha R, Horsman I, Ahn YS, Myluaganam R, Harrington WJ. Danazol therapy for cyclic thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1991; 36:140-3.
9. Robertson GL, Harris A. Clinical use of vasopressin analogues. *Hospital Practice* 1989; 15:114-39.
10. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990; 41:55-64.
11. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional form of treatment of congenital and acquired bleeding disorder. *Blood* 1988; 75:1449-55.
12. Goodman Gilman A, Rail TW, Nies AS, Taylor P. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8 ed. Pergamon press 1990; 732-42.
13. Sprengers SD, Taylor L, Matthews K, et al. Improved haemostasis in cirrhotics after repeated doses of desmopressin acetate (DDAVP). *Postgraduate Medical J* 1987; 63:918.
14. Cattaneo M, Tenconi PM, Alberca I, et al. Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the prolonged bleeding time in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemostas* 1990; 64:358-60.
15. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986; 314:1402-6.
16. Kobrinsky NL, Israels ED, Gerrard JM, Cheang MS, Watson CM et al. Shortening of bleeding time by 1-deamino -8-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984; 1:1145-8.
17. Martin SE, Marder VJ, Francis CW, Barlow G P. Structural studies on the functional heterogeneity of von Willebrand's protein polymers. *Blood* 1981; 57:313-23.
18. Agnelli G, Berettini M, De Cunto M, Nenci GG. Desmopressin-induced improvement of abnormal coagulation in chronic liver disease. *Lancet* 1983; i:645-9.
19. Kohler M, Hellstem A. Pharmacokinetics and haematological effects of desmopressin. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:281-85.
20. Greer IA, McLaren M, Blech JF, Lowe GDD, Forbes CD. Endothelial stimulation by DDAVP in von Willebrand's disease and haemophilia. *Haemostasis* 1986; 16:15-9.
21. Belch JF, Small M, McKenzie F, Hill PA, Lowe GDD, et al. DDAVP stimulates prostacyclin production. *Thromb Haemost* 1982; 47:122-6.