

## The Hemostatic Defect of Liver Disease

เผด็จศรี วัฒนานกุล\*

อาการเลือดออกมากผิดปกติเนื่องจากโรคตับพบไม่บ่อยนัก Stefanini<sup>39</sup> รายงานว่ามีประมาณร้อยละ 15 ที่พบได้บ่อยกว่า (ประมาณร้อยละ 85) คือมีความผิดปกติหนึ่งอย่างหรือหลายอย่างรวมกันเมื่อทดสอบการแข็งตัวของเลือด<sup>44</sup> สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับมีเลือดออกมากกว่าปกตินั้น อาจเกิดจากสาเหตุหนึ่งหรือหลายสาเหตุเช่น ขาด factors ที่สัมพันธ์กับขบวนการที่ทำให้เลือดแข็งตัวเกิดการใช้ factors ต่าง ๆ เร็วกว่าปกติ มี fibrinolysis มากขึ้น platelet มีจำนวนน้อยหรือทำหน้าที่ผิดปกติ หรือหลอดเลือดเปราะกว่าปกติ เป็นต้น

### Coagulation factors

#### Fibrinogen

ตับเป็นตำแหน่งที่สร้าง fibrinogen ในสมัยก่อนเข้าใจว่าสาเหตุที่ทำให้เลือดออกมากในผู้ป่วยโรคตับเกิดจากตับสร้าง fibrinogen น้อยลง ทั้งนี้ได้จากรายงานผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ<sup>5,11,13,24</sup> ในสัตว์ทดลองที่ทำให้ตับเสียโดยสารเคมี<sup>35,36</sup> และในสัตว์ทดลองที่ถูกตัดตับออก<sup>23</sup> แต่รายงานระยะหลังแสดงให้เห็นว่ามีไม่พบในผู้ป่วยที่มีผล

ตรวจ fibrinogen ในเลือดต่ำลงมากอย่างเดียว แต่เกี่ยวกับหน้าที่ของตับผิดปกติอย่างมาก<sup>9,37</sup> เพราะ fibrinogen นอกจากจะสร้างที่ตับแล้ว reticuloendothelial system นอกตับยังช่วยสร้างด้วย<sup>9</sup> การที่ fibrinogen ต่ำในผู้ป่วยโรคตับในสัตว์ทดลองที่ถูกตัดตับออกหรือถูกตัดเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงตับนั้น เข้าใจว่าเนื่องจากมี fibrinolysis มากขึ้น หรือ consumption coagulopathy มากกว่าที่จะเกิดจากสร้างน้อยกว่าปกติอย่างเดียว<sup>1,12,15,26,33,45</sup> และเข้าใจว่าสาเหตุเหล่านี้เองที่ทำให้ผู้ป่วยมีเลือดออกได้

นอกจากจะพบ fibrinogen ต่ำแล้ว ในบางกรณีอาจจะพบว่าสูงกว่าปกติ เช่นใน obstructive jaundice มะเร็งในตับ หรือมะเร็งของอวัยวะอื่นแพร่กระจายมาที่ตับ<sup>6,12,13,36</sup> โรคตับอักเสบจากสาเหตุต่าง ๆ ก็อาจมีระดับ fibrinogen สูงกว่าปกติได้<sup>37</sup> ปฏิกิริยาการเช่นนี้ อาจเกิดจากจำนวน fibrinogen ที่สร้างโดย reticuloendothelial system นอกตับนั้นมากกว่าปริมาณที่ตับสร้างน้อยลง

\*แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### Factors II, V, VII และ X

Quick และพวก<sup>29</sup> เป็นคณะแรกที่พบว่าผู้ป่วยโรคตับมี prothrombin time นานกว่าปกติ ต่อมา Smith และพวก<sup>36</sup> พบว่าระดับ factor II ต่ำกว่าปกติในสุนัขที่เกิดตับอักเสบจาก chloroform Scanlon<sup>34</sup> พบปรากฏการณ์อย่างเดียวกันนี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

จากการศึกษาและค้นคว้าเกี่ยวกับ coagulation factors พบว่า prothrombin time นั้น นอกจากบ่งชี้ถึงระดับ factor II แล้วยังบ่งชี้ถึงระดับ factors V, VII และ X ด้วย<sup>3</sup> การที่ factors II, V, VII และ X น้อยลงนั้นแสดงว่าตับเสียหายมาก ถูกตัดออกมากหรือเลือดที่ไปเลี้ยงตับมีปริมาณลดลง Olson<sup>28</sup> ได้ศึกษาไว้มากและแสดงให้เห็นว่า factors เหล่านี้สร้างที่ตับ

ในโรคตับแข็งพบเสมอ ๆ ว่าระดับ factors II, V หรือ VII ต่ำกว่าปกติ<sup>9,15,20,25,30,37,43,44</sup> ส่วน factor X นั้นมีผู้ศึกษาน้อย Kupfer รายงานว่า factor X เปลี่ยนแปลงน้อยกว่า factor II และ VII มีรายงานอีกมากกว่า factor X ต่ำกว่าปกติในโรคตับแข็ง

Factors II, V, VII และ X นอกจากจะต่ำในโรคตับแข็งแล้วยังพบว่าต่ำในโรคตับอักเสบ<sup>25,43</sup> และมะเร็งของตับ ใน obstructive jaundice มี prothrombin time นานกว่าปกติ

เนื่องจากขาด Vitamin K การสร้าง factors II VII และ X นั้นต้องอาศัย vitamin K ส่วนการสร้าง factor V ไม่ต้องอาศัย vitamin K เลย ดังนั้นจึงพบเสมอว่า factor V ใน obstructive jaundice ปกติหรือสูงกว่าปกติเสียด้วยซ้ำ<sup>9,18,30,38</sup>

### Factor VIII, IX และ XI

มีผู้ศึกษา และรายงานไว้ว่าตับสร้าง factor VIII แต่ส่วนมากแล้วในโรคตับต่าง ๆ factor VIII เปลี่ยนแปลงน้อยมาก อาจพบว่าต่ำได้ในโรคตับอักเสบ factor VIII และ IX สูงกว่าปกติใน obstructive jaundice และมะเร็งของตับ Rapaport<sup>31</sup> รายงานว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งอย่างรุนแรง 8 ใน 9 ราย มีระดับ factor XI ต่ำกว่าปกติ

### Factor XIII

ไม่มีหลักฐานโดยตรงที่แสดงว่าตับเป็นตำแหน่งที่สร้าง factor XIII แต่พบว่าในโรคตับอักเสบ<sup>22,27</sup> ตับแข็งเรื้อรัง<sup>22,27</sup> มะเร็งของตับ<sup>22,27</sup> และ Hemochromatosis<sup>27</sup> บางรายระดับ factor XIII ต่ำกว่าปกติ ส่วนใน obstructive jaundice<sup>22,27</sup> พบเสมอ ๆ ว่าระดับ factor XIII ปกติ

### Fibrinolysis

ใน Portosystemic shunt และ partial hepatectomy<sup>4,10,15</sup> พบว่ามี fibrinolysis เพิ่มขึ้น

ชั้นหลังผ่าตัดเสมอ จะเกิดมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับจำนวนเนื้อตับที่ถูกทำลายหรือตัดออก โรคตับแข็งที่เนื้อตับถูกทำลายไปจะเกิด spontaneous portosystemic shunt ขึ้นเสมอ ดังนั้นจึงพบว่า มี fibrinolysis เพิ่มขึ้นในโรคตับแข็ง ปรากฏการณ์นี้มีรายงานสนับสนุนมาก<sup>14,19,37,39,40</sup>

กลไกการเกิด fibrinolysis เพิ่มขึ้นในโรคตับยังไม่ค่อยแจ่มชัดนัก แต่มีผู้พบว่าระดับ plasminogen ในเลือดต่ำกว่าปกติ<sup>17</sup> ซึ่งอาจจะต่ำลงเพราะตับสร้างน้อยไปหรือ plasminogen ถูกย่อยให้เป็น plasmin มากขึ้นก็ได้เพราะ Astrup<sup>2</sup> รายงานว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและมี fibrinolysis มากขึ้นนั้นมี plasminogen activator เพิ่มขึ้น

### Platelet

Rosenthal<sup>32</sup> เป็นคนแรกที่ตั้งข้อสังเกตว่าผู้ป่วยที่เป็น portal hypertension มี platelet ต่ำกว่าปกติ ต่อมา มีรายงานสนับสนุนและเป็นที่ยอมรับกันแพร่หลาย ปรากฏการณ์นี้อาจเกิดจาก platelet ถูกทำลายที่ม้ามเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็อาจเนื่องจากสาเหตุอื่นด้วยเช่น ไชกระดุกสร้างน้อยลง<sup>7</sup> หรือมี antibody ต่อ platelet ของผู้ป่วยเอง<sup>41</sup> มีผู้ศึกษาไชกระดุกของผู้ป่วยเหล่านี้พบว่า จำนวน megakaryocyte นั้นปกติหรืออาจมีเพิ่มขึ้นเสียด้วยซ้ำ<sup>21</sup> มีผู้สังเกตว่าไม่มีความสัมพันธ์

ระหว่างอาการเลือดออกในคนไข้ตับแข็งกับจำนวน platelet ที่ต่ำลง

### Consumption coagulopathy

Rutherford และ Hardaway<sup>33</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าในสุนัขที่ตัดตับออก fibrinogen ในเลือดลดต่ำลงมาก ระยะแรกหลังการผ่าตัดจะลดลงช้า ๆ และต่อมาก็ลดลงอย่างรวดเร็ว ปรากฏการณ์นี้ป้องกันได้โดยการให้ heparin ซึ่งเป็นข้อแสดงอย่างชัดเจนว่าระดับ fibrinogen ที่ลดลงอย่างรวดเร็วนี้เกิดจาก consumption coagulopathy ในคนก็เช่นเดียวกัน Verstraete<sup>42</sup> พบว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีระดับ fibrinogen และ platelet ลดลงเรื่อย ๆ และสามารถป้องกันได้โดยการให้ heparin Consumption coagulopathy นี้ อาจเป็นสาเหตุใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับมีเลือดออกมากกว่าปกติ

### Circulating anticoagulant

Deutsch<sup>9</sup> รายงานว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังมีระดับของ antithrombin II และ III มากกว่าปกติ และพบปรากฏการณ์เช่นเดียวกันในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอย่างอื่น<sup>16,39</sup> แต่ก็มีบางรายงานที่พบการเปลี่ยนแปลงในทางตรงกันข้าม

### Capillary fragility

การที่ tourniquet test ให้ผลบวกในคนไข้โรคตับซึ่งมีจำนวน platelet ปกติแสดงว่าหลอดเลือด

เลือดเพราะกว่าปกติ<sup>16,39</sup> แต่อาจจะมีเกิดเนื่องจากการทำงาน platelet ผิดปกติร่วมด้วยก็ได้แทนที่จะเกิดจากหลอดเลือดเพราะแต่อย่างเดียว

### The Thromboclastogram

Thromboclastogram เป็นการทดสอบคุณสมบัติการแข็งตัวของพลาสมา ความสูงของกราฟ thromboclastogram ต่ำกว่าระดับสูงสุดของคนปกติ ส่วนโรคนี้ในถุงน้ำดี ถุงน้ำดีอักเสบ มะเร็งของตับ และ obstructive jaundice มีความสูงของกราฟมากกว่าปกติ

### Clinical aspects

ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดนั้นอาจจะช่วยแยกโรคตับกับโรคของท่อน้ำดีได้ เช่น อาจใช้ระดับ factor V ต่ำ เป็นข้อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเป็นโรคของตับอักเสบโดยทั่วไปมากกว่า obstructive jaundice หรือมะเร็งของตับ ระดับ factor VIII สูงใน obstructive jaundice ส่วนในโรคตับอักเสบจะปกติหรือต่ำเล็กน้อย

ในรายที่มี prothrombin time นานกว่าปกติ และหลังจากฉีด vitamin K แล้วกลับเป็นปกติหรือสั้นลง เป็นข้อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจจะไม่ได้เป็นโรคตับอักเสบ แต่ถ้าหลังจากให้ vitamin K แล้ว prothrombin time ยังนานอยู่แสดงว่าผู้ป่วยเป็นโรคเกี่ยวกับตับมากกว่าอย่างอื่น

ผู้ป่วยที่มีอาการตัวเหลืองและมีจำนวน pla-

telet ต่ำอาจใช้เป็นข้อบ่งชี้ว่าอาการตัวเหลืองนั้นเกิดจากโรคของตับมากกว่า obstructive jaundice

### การรักษา

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเฉียบพลัน อาจใช้ระดับ factor V พยากรณ์อนาคตของโรคได้ (prognosis) คือถ้าระดับของ factor V ต่ำกว่าครึ่งหนึ่งของคนปกติ แสดงว่าผู้ป่วยรายนั้นมีตับอักเสบอย่างรุนแรงและมีพยากรณ์อนาคตของโรคไม่ดี

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับทุกรายควรตรวจการแข็งตัวของเลือดก่อนที่จะค้นคว้าอย่างอื่น ๆ เช่น การตัดชิ้นเนื้อจากตับ การเจาะม้าม เป็นต้น ผู้ป่วยรายใดมี prothrombin time นานกว่าปกติ ก่อนจะศึกษาต่อไปควรประเมินผลดีผลเสียของการศึกษานั้นเสียก่อน ผู้ป่วยโรคตับทุกรายที่มี prothrombin time นานกว่าปกติ ควรฉีด vitamin K เข้ากลั้ววันละ 10 มก. ทุกวันจนกว่าจะปกติ ในรายที่มีเลือดออกถึงแม้จะมี prothrombin time ปกติก็ควรให้ vitamin K ทุกวัน เพราะมีผู้รายงานไว้ว่าระดับของ factor II อาจต่ำกว่าปกติถึงแม้จะมี prothrombin time ปกติ

ในรายที่ต้องการให้เลือด ควรให้เลือดที่เจาะใหม่ ๆ ถ้า platelet ต่ำมากและผู้ป่วยมีเลือดออกอย่างมากมายทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ควรให้ con-

centrated platelet เพื่อช่วยให้เลือดออกน้อยลง  
แต่ก็ได้ผลเพียงชั่วคราวเท่านั้น

รายที่มี fibrinolysis เพิ่มขึ้นและผู้ป่วยมี  
เลือดออกมากต้องให้ Epsilon aminocaproic  
acid เข้าช่วยลดเลือดดำ ถ้า fibrinogen ต่ำมากก็  
ให้ fibrinogen ด้วย แต่ถ้าไม่มี fibrinogen ให้  
ใช้พลาสมาจำนวนมาก ๆ แทน

ถ้ามีเลือดออกมากเนื่องจาก consumption  
coagulopathy หรือ Disseminated intravas-  
cular coagulation จำเป็นต้องให้ heparin

### เอกสารอ้างอิง

1. Almersjo O, Bengmark S, Hafstrom LO, et al: Changes in coagulation factors after hepatic dearterialization in man. *Am J Surg* 116:414-8, 68
2. Astrup T, Rasmussen J, Amery A, et al: Fibrinolytic activity of cirrhotic liver. *Nature (Lond)* 185:619-20, 60
3. Biggs R, Macfarlane RG: Human blood coagulation and its disorders. 3rd edition. Oxford, Blackwood Scientific Publications, p. 158, 62
4. Bono RF, Slattery JR, Grossi CE, et al: Hepatic regulation of fibrinolysis-the liver as the source of inhibitor. *Surg Forum* 15:94-5, 64
5. Bowman HS: Acquired fibrinogenopenia. *Am J Med* 24:967-73, 58
6. Burke CF, Weir JF: Hemorrhagic tendency in jaundice: study of blood fibrin, sedimentation rate, coagulation time, and other blood factors. *J Lab Clin Med* 18:657-68, 33
7. Cohen P, Garder FH, Barnett GO: Reclassification of the thrombocytopenias by the Cr51-labeling method for measuring platelet life span. *N Engl J Med* 264:1294-9, 61
8. Cowling DC: Coagulation defects in liver disease. *J Clin Pathol* 9:347-50, 56
9. Deutsch E: Blood coagulation changes in liver diseases in *Progress in Liver Disease*, Vol. 2, Edited by H Popper and F Schaffner. New York, Grune and Stratton Inc., pp. 69-83, 65
10. Finkbiner RM, McGovern JJ, Goldstein R, et al: Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery. *Am J Med* 26:199-213, 59
11. Foster DP: A clinical study of blood fibrin with observations in normal persons, pregnant women, and in pneumonia and liver diseases. *Arch Intern Med* 34:301-12, 24
12. Gans H: Study of fibrinogen turnover rates after total hepatectomy in dogs. *Surgery* 55: 544-50, 64
13. Gram HC: The results of a new method for determining the fibrin-percentage in blood and plasma. *Acta Med Scand* 56:107-60, 22
14. Goodpasture EW: Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency. *Bull Johns Hopkins Hosp* 25:330-6, 14
15. Grossi CE, Rousselot LM, Panke WF: Control of fibrinolysis during porta-caval shunts. Study of patients with cirrhosis of the liver. *JAMA* 187:1005-8, 64
16. Hedenberg L, Korsan-Bengtzen K: Clotting tests and other tests of the hemostatic mechanism in cirrhosis of the liver and their diagnostic significance. *Acta Med Scand* 172:229-35, 62
17. Hedner U, Nilsson IM: Determination of plasminogen in human plasma by a casein method. *Thromb Diath Haemorrh* 14:545-61, 65
18. Hussey CV, Hoffman ME: A new assay for factor V activity. *Am J Clin Pathol* 48:599-602, 67
19. Kwaan HC, McFadzean AJS, Cook J: Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver. *Lancet* 1:132-6, 56
20. Lewis JH, Doyle AP: Effects of epsilon aminocaproic acid on coagulation and fibrinolytic mechanisms. *JAMA* 188:56-63, 64
21. Lozner EL: Differential diagnosis, pathogenesis and treatment of the thrombocytopenic purpuras. *Am J Med* 14:459-68, 53
22. Mandel EE, Gerhold WM: Plasma fibrin-stabilizing factor: acquired deficiency in various disorders. *Am J Clin Pathol* 52:547-56, 69
23. Mann FD, Shonyo ES, Mann FC: Effects of removal of the liver on blood coagulation. *Am J Physiol* 164:111-6, 51

24. McLester JS: The diagnostic value of blood fibrin determinations. *JAMA* 79:17-9, 22
25. Mindrum G, Glueck HI: Plasma prothrombin in liver disease: its clinical and prognostic significance. *Ann Intern Med* 50:1370-84, 59
26. Nilsson IM, Sjoerdsma A, Waldenstrom J: Antifibrinolytic activity and metabolism of 6-aminocaproic acid in man. *Lancet* 1:1322-6, 60
27. Nussbaum M, Morse BS: Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases. *Blood* 23:669-78, 64
28. Olson JP, Miller LL, Troup SB: Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. *J Clin Invest* 45:690-701, 66
29. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW: A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 190:501-10, 35
30. Rapaport SI: Plasma thromboplastin antecedent levels in patients receiving coumarin anticoagulants and in patients with Laennec's cirrhosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 108:115-6, 61
31. Rapaport SI, Ames SB, Mikkelsen S, et al: Plasma clotting factors in chronic hepatocellular diseases. *N Engl J Med* 263:278-82, 60
32. Rosenthal N: Blood picture in purpura. *J Lab Clin Med* 13:303-22, 28
33. Rutherford RB, Hardaway RM: Significance of the rate of decrease in fibrinogen level after total hepatectomy in dogs. *Ann Surg* 163: 51-9, 66
34. Scanlon GH, Brinkhous KM, Warner ED, et al: Plasma prothrombin and the bleeding tendency with special reference to jaundiced patients and vitamin K therapy. *JAMA* 112: 1898-901, 39
35. Schultz EW, Nicholas JK, Schaefer TH: Studies on blood fibrin. Its quantitative determination. Normal fibrin value and factors which influence the quantity of blood fibrin. *Am J Pathol* 1:101-15, 25
36. Smith HP, Warner ED, Brinkhous KM: Prothrombin deficiency and bleeding tendency in liver injury (chloroform intoxication) *J Exp Med* 66:801-11, 37
37. Spector I, Corn M: Laboratory tests of hemostasis. The relation to hemorrhage in liver disease. *Arch Intern Med* 119:577-82, 67
38. Stefanini M: Activity of plasma labile factor in liver disease. *Lancet* 1:606-10, 51
39. Stefanini M: The hemorrhagic diathesis of liver dysfunction and obstructive jaundice. *Proceeding of the Third International Congress of Society of Hematology* Edited by CV Moore. New York, Grune & Stratton, pp. 484-94, 51
40. Thomas DP, Ream VJ, Stuart RK: Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 276:1344-8, 67
41. Tullis JL: Identification and significance of platelet antibodies. *N Engl J Med* 255:541-51, 56
42. Vertraete M, Vermeylen C, Vermeylen J, et al: Excessive consumption of blood coagulation components as cause of hemorrhagic diathesis. *Am J Med* 38:899-908, 65
43. Weaver WT, Anlyan WG, Postlethwait RW: Blood coagulation factors in liver disease. *Surgery* 50:207-12, 61
44. Wurzel HA: Incidence of various coagulation defects and their association with different disease. *Am J Med Sci* 241:625-31, 61
45. Zucker MB, Siegel M, Clifton EE, et al: The effect of hepatic lobectomy on some blood clotting factors and on fibrinolysis. *Ann Surg* 146: 772-81, 57