

7-1-1973

The hemostatic defect of liver disease

เพ็ชรดศรั วัฒนานกุล

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

วัฒนานกุล, เพ็ชรดศรั (1973) "The hemostatic defect of liver disease," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 18: Iss. 3, Article 6.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol18/iss3/6>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

The Hemostatic Defect of Liver Disease

เผด็จศรี วัฒนานกุล*

อาการเลือดออกมากผิดปกติเนื่องจากโรคตับพบไม่บ่อยนัก Stefanini³⁹ รายงานว่ามีประมาณร้อยละ 15 ที่พบได้บ่อยกว่า (ประมาณร้อยละ 85) คือมีความผิดปกติหนึ่งอย่างหรือหลายอย่างรวมกันเมื่อทดสอบการแข็งตัวของเลือด⁴⁴ สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับมีเลือดออกมากกว่าปกตินั้น อาจเกิดจากสาเหตุหนึ่งหรือหลายสาเหตุเช่น ขาด factors ที่สัมพันธ์กับกระบวนการที่ทำให้เลือดแข็งตัวเกิดการใช้ factors ต่าง ๆ เร็วกว่าปกติ มี fibrinolysis มากขึ้น platelet มีจำนวนน้อยหรือทำหน้าที่ผิดปกติ หรือหลอดเลือดเปราะกว่าปกติ เป็นต้น

Coagulation factors

Fibrinogen

ตับเป็นตำแหน่งที่สร้าง fibrinogen ในสมัยก่อนเข้าใจว่าสาเหตุที่ทำให้เลือดออกมากในผู้ป่วยโรคตับเกิดจากตับสร้าง fibrinogen น้อยลง ทั้งนี้ได้จากรายงานผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ^{5,11,13,24} ในสัตว์ทดลองที่ทำให้ตับเสียโดยสารเคมี^{35,36} และในสัตว์ทดลองที่ถูกตัดตับออก²³ แต่รายงานระยะหลังแสดงให้เห็นว่ามีไม่พบในผู้ป่วยที่มีผล

ตรวจ fibrinogen ในเลือดต่ำลงมากอย่างเดียว แต่เกี่ยวกับหน้าที่ของตับผิดปกติอย่างมาก^{9,37} เพราะ fibrinogen นอกจากจะสร้างที่ตับแล้ว reticuloendothelial system นอกตับยังช่วยสร้างด้วย⁹ การที่ fibrinogen ต่ำในผู้ป่วยโรคตับในสัตว์ทดลองที่ถูกตัดตับออกหรือถูกตัดเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงตับนั้น เข้าใจว่าเนื่องจากมี fibrinolysis มากขึ้น หรือ consumption coagulopathy มากกว่าที่จะเกิดจากสร้างน้อยกว่าปกติอย่างเดียว^{1,12,15,26,33,45} และเข้าใจว่าสาเหตุเหล่านี้เองที่ทำให้ผู้ป่วยมีเลือดออกได้

นอกจากจะพบ fibrinogen ต่ำแล้ว ในบางกรณีอาจจะพบว่าสูงกว่าปกติ เช่นใน obstructive jaundice มะเร็งในตับ หรือมะเร็งของอวัยวะอื่นแพร่กระจายมาที่ตับ^{6,12,13,36} โรคตับอักเสบจากสาเหตุต่าง ๆ ก็อาจมีระดับ fibrinogen สูงกว่าปกติได้³⁷ ปฏิกิริยาการเช่นนี้ อาจเกิดจากจำนวน fibrinogen ที่สร้างโดย reticuloendothelial system นอกตับนั้นมากกว่าปริมาณที่ตับสร้างน้อยลง

*แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Factors II, V, VII และ X

Quick และพวก²⁹ เป็นคณะแรกที่พบว่าผู้ป่วยโรคตับมี prothrombin time นานกว่าปกติ ต่อมา Smith และพวก³⁶ พบว่าระดับ factor II ต่ำกว่าปกติในสุนัขที่เกิดตับอักเสบจาก chloroform Scanlon³⁴ พบปรากฏการณ์อย่างเดียวกันนี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

จากการศึกษาและค้นคว้าเกี่ยวกับ coagulation factors พบว่า prothrombin time นั้น นอกจากบ่งชี้ถึงระดับ factor II แล้วยังบ่งชี้ถึงระดับ factors V, VII และ X ด้วย³ การที่ factors II, V, VII และ X น้อยลงนั้นแสดงว่าตับเสียหายมาก ถูกตัดออกมากหรือเลือดที่ไปเลี้ยงตับมีปริมาณลดลง Olson²⁸ ได้ศึกษาไว้มากและแสดงให้เห็นว่า factors เหล่านี้สร้างที่ตับ

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

Factors II, V, VII และ X นอกจากจะต่ำในโรคตับแข็งแล้วยังพบว่าต่ำในโรคตับอักเสบ^{25,43} 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^{9,18,30,38}

Factor VIII, IX และ XI

มีผู้ศึกษา และรายงานไว้ว่าตับสร้าง factor VIII แต่ส่วนมากแล้วในโรคตับต่าง ๆ factor VIII เปลี่ยนแปลงน้อยมาก อาจพบว่าต่ำได้ในโรคตับอักเสบ factor VIII และ IX สูงกว่าปกติใน obstructive jaundice และมะเร็งของตับ Rapaport³¹ รายงานว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งอย่างรุนแรง 8 ใน 9 ราย มีระดับ factor XI ต่ำกว่าปกติ

Factor XIII

ไม่มีหลักฐานโดยตรงที่แสดงว่าตับเป็นตำแหน่งที่สร้าง factor XIII แต่พบว่าในโรคตับอักเสบ^{22,27} ตับแข็งเรื้อรัง^{22,27} มะเร็งของตับ^{22,27} และ Hemochromatosis²⁷ บางรายระดับ factor XIII ต่ำกว่าปกติ ส่วนใน obstructive jaundice^{22,27} พบเสมอ ๆ ว่าระดับ factor XIII ปกติ

Fibrinolysis

ใน Portosystemic shunt และ partial hepatectomy^{4,10,15} พบว่ามี fibrinolysis เพิ่มขึ้น

ชั้นหลังผ่าตัดเสมอ จะเกิดมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับจำนวนเนื้อตับที่ถูกทำลายหรือตัดออก โรคตับแข็งที่เนื้อตับถูกทำลายไปจะเกิด spontaneous portosystemic shunt ขึ้นเสมอ ดังนั้นจึงพบว่า มี fibrinolysis เพิ่มขึ้นในโรคตับแข็ง ปรากฏการณ์นี้มีรายงานสนับสนุนมาก^{14,19,37,39,40}

กลไกการเกิด fibrinolysis เพิ่มขึ้นในโรคตับยังไม่ค่อยแจ่มชัดนัก แต่มีผู้พบว่าระดับ plasminogen ในเลือดต่ำกว่าปกติ¹⁷ ซึ่งอาจจะต่ำลงเพราะตับสร้างน้อยไปหรือ plasminogen ถูกย่อยให้เป็น plasmin มากขึ้นก็ได้เพราะ Astrup² รายงานว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและมี fibrinolysis มากขึ้นนั้นมี plasminogen activator เพิ่มขึ้น

Platelet

Rosenthal³² เป็นคนแรกที่ตั้งข้อสังเกตว่าผู้ป่วยที่เป็น portal hypertension มี platelet ต่ำกว่าปกติ ต่อมา มีรายงานสนับสนุนและเป็นที่ยอมรับกันแพร่หลาย ปรากฏการณ์นี้อาจเกิดจาก platelet ถูกทำลายที่ม้ามเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็อาจเนื่องจากสาเหตุอื่นด้วยเช่น ไชกระดุกสร้างน้อยลง⁷ หรือมี antibody ต่อ platelet ของผู้ป่วยเอง⁴¹ มีผู้ศึกษาไชกระดุกของผู้ป่วยเหล่านี้พบว่า จำนวน megakaryocyte นั้นปกติหรืออาจมีเพิ่มขึ้นเสียด้วยซ้ำ²¹ มีผู้สังเกตว่าไม่มีความสัมพันธ์

ระหว่างอาการเลือดออกในคนไข้ตับแข็งกับจำนวน platelet ที่ต่ำลง

Consumption coagulopathy

Rutherford และ Hardaway³³ ได้แสดงให้เห็นว่าในสุนัขที่ตัดตับออก fibrinogen ในเลือดลดต่ำลงมาก ระยะแรกหลังการผ่าตัดจะลดลงช้า ๆ และต่อมาก็ลดลงอย่างรวดเร็ว ปรากฏการณ์นี้ป้องกันได้โดยการให้ heparin ซึ่งเป็นข้อแสดงอย่างชัดเจนว่าระดับ fibrinogen ที่ลดลงอย่างรวดเร็วนี้เกิดจาก consumption coagulopathy ในคนก็เช่นเดียวกัน Verstraete⁴² พบว่าในผู้ป่วยโรคตับแข็งมีระดับ fibrinogen และ platelet ลดลงเรื่อย ๆ และสามารถป้องกันได้โดยการให้ heparin Consumption coagulopathy นี้ อาจเป็นสาเหตุใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับมีเลือดออกมากกว่าปกติ

Circulating anticoagulant

Deutsch⁹ รายงานว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังมีระดับของ antithrombin II และ III มากกว่าปกติ และพบปรากฏการณ์เช่นเดียวกันในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอย่างอื่น^{16,39} แต่ก็มีบางรายงานที่พบการเปลี่ยนแปลงในทางตรงกันข้าม

Capillary fragility

การที่ tourniquet test ให้ผลบวกในคนไข้โรคตับซึ่งมีจำนวน platelet ปกติแสดงว่าหลอดเลือด

เลือดเพราะกว่าปกติ^{16,39} แต่อาจจะเกิดเนื่องจากการทำงาน platelet ผิดปกติร่วมด้วยก็ได้แทนที่จะเกิดจากหลอดเลือดเพราะแต่อย่างเดียว

The Thromboclastogram

Thromboclastogram เป็นการทดสอบคุณสมบัติการแข็งตัวของพลาสมา ความสูงของกราฟ thromboclastogram ต่ำกว่าระดับสูงสุดของคนปกติ ส่วนโรคนี้ในถุงน้ำดี ถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน 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 เข้ากล้ามเนื้อละ 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 เข้าหลอดเลือดดำ 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