

TROMBOCITOPENIA SEKONDARE NË CIRROZËN HEPATIKE

ADRIANA BABAMETO, BASHKIM RESULI, NEVILA TABAKU,
BAJRAM BEGA, LIRI HOXHA*

Summary

SECONDARY THROMBOCYTOPENIA IN LIVER CIRRHOSIS

Thrombocytopenia as a common finding in patients with liver cirrhosis, particularly due to hypersplenism is found from 16% to 52% in different studies. OBJECTIVES: To examine the relationship between platelet count and grade of the liver disease using the CHILD – PUGH Criteria. To determine if an association could be established for thrombocytopenia and the splenic enlargement. PATIENTS AND METHODS: The population studied included a total of 117 patients with thrombocytopenia and a diagnosis of cirrhosis admitted to the gastroenterology from 1986 to 1994. To enter the study all the patients had to meet the following requirements: platelet count less than $100.000/\text{mm}^3$ and obtained out of acute bleeding episodes: exclusion of any other possible hematological condition or drug use to produce thrombocytopenia. CHILD – PUGH's grade is used to assess hepatocellular function in cirrhosis.

We evaluated the splenic enlargement by physical and ultrasound examination. To perform the statistical analysis we used the Student Fischer's Test. RESULTS: In 66 cases (56.41%) of the total number of our patients the cause of liver disease was viral hepatitis, in 26 cases (22.22%) the cause was alcoholism, 14 cases (11.96%) the both, viral hepatitis and alcoholism. According to CHILD-PUGH classification 31 patients were A class, 53 were B class and 33 were C class. The mean platelet count was $81380.65 \pm 11334.57/\text{mm}^3$, $72889.81 \pm 166647.33/\text{mm}^3$ and $64057.88 \pm 18790.65/\text{mm}^3$ respectively for the first, second and the third group. The mean values of splenic enlargement by physical examination for the three groups were $7.74 \pm 4.35\text{cm}$, $6.40 \pm 4.1\text{cm}$ and $7.24 \pm 4.86\text{cm}$ while by ultrasound examination the splenic length was respectively $15.5 \pm 2.8\text{cm}$, $19.4 \pm 3.5\text{cm}$ and $17.6 \pm 3.7\text{cm}$.

Generally the higher CHILD – PUGH grade is associated with a lower platelet count ($p=0.014$, $p=0.025$, $p=0.0001$). We haven't seen any significant difference of the platelet count between the alcoholic cirrhosis and viral ones ($p>0.05$). There was no correlation between the platelet count and the splenic enlargement.

Anomalitë e numrit të trombociteve, strukturës dhe funksionit janë të zakonshme në të gjitha format e sëmundjes së mëlçisë (1,2,3,4). Sipas burimeve të ndryshme trombocitopenia sekondare në të sëmurët me cirrozë të mëlçisë të cilët kanë HTP dhe splenomegali kongjестive luhet nga 16% në 52% (1,5,6). Shkaqet e trombocitopenisë nga pikëpamja e mekanizmave fiziopatologjike mund të klasifikohen:

1. Shkatërrimi ose përdorimi i rritur; 2. Prodhimi i efektiv ose i ulur; 3. Sekuestrimi splenik i rritur; 4. Diluimi; 5. Shkaqet multifaktoriale (2,3,7). Në sëmundjet e mëlçisë trombocitopenia është rezultat i hipersplenizmit i cili përbën shkakun kryesor (6,7,8). Në hipersplenizëm trombocitet ulen në gjakun periferik, përveç pëllgëzimit splenik edhe për shkak të fagocitozës së rritur si pasojë e hiperplazisë së sistemit retikuloendotelial. Megjithatë numrin e ulur të trombociteve shpesh herë masa totale e trombociteve është normale (7,9,10). Trombocitopenia mund të shoqërohet me leukopeni dhe anemi, që janë rezultat i

pëllgëzimit dhe sekuestrimin splenik (3,4,11, 12).

Faktorë të tjerë shkaktarë të trombocitopenisë janë: -hemodilumi si rezultat i rritjes së volumit plazmatik, i lidhur ky mepraninë e ascitit, hypoproteineminë etj. – splenomegalia vetë mund të kontribuojë në citopeninë me një mekanizëm diluimi (7,9,10).- alkooli, i cili ka një efekt toksik direkt mbi megakariocitet dhe trombocitet periferike. – deficieti i folateve (1,7,11).

Prodhimi i trombociteve mund të dëmtohet edhe si pasojë e veprimin të virusit mbi megakariocitet ose trombocitet periferike. (11,13, 14).

Koagulimi intravaskular lëndësuar (KID) është një tjetër faktor shkaktar për trombocitopeninë periferike (4,11,15). Përveç uljes së numrit të trombociteve në sëmundjet kronike të mëlçisë janë përshkruar dëmtime cilësore dhe disfunksion i tyre, por këto jo në të gjitha rastet. Shumë autorë shtrojnë pyetjen nëse këto anomalitë kanë ndonjë sinjifikancë klinike. Problemi i trombocitopenisë sekondare në cirrozë

* Dorëzuar në Redaksi në 3 Prill 1996, miratuar për botim më 29 Tetor 1996.

Nga Klinika e Gastroenterologjisë e Qendrës Spitalore Universitare (A.B., B.R., N.T., B.B., L.H.)

Adresa për letërkëmbim: A. Babameto: Klinikae Gastroenterologjisë e Qendrës Spitalore Universitare të Tiranës.

hepatike mbetet ende problem i diskutueshëm në shumë aspekte si përsa i përket ndikimit në dekursin klinik ashtu edhe përsa i përket alternativave të mjekimit të sëmundjes bazë (1,7,16,17).

Qëllimi

Në këtë punim kemi dashur të vlerësojmë korelacionin në mes shkallës së trombocitopenisë dhe asaj të dëmtimit hepatic duke bërë vlerësimin e stadit klinik të këtij të fundit sipas kriterëve të CHILD – PUGH. Të vlerësojmë lidhjen në mes të numrit të trombociteve dhe përmasave të lienit.

Materiali dhe metoda

Në këtë punim u përfshinë 117 pacientë me trombocitopeni dhe të diagnostikuar për cirrozë të mëlçisë, të hospitalizuar në repartin e hepatologjisë gjatë periudhës 1986-1994. Të gjithë pacientët që u morën në studim u konsideruan me trombocitopeni kur numri i trombociteve rezultoi nën $100.000/\text{mm}^3$, ekzaminim ky i kryer jashtë çdo episodi akut të hemorragjisë. Gjithashtu u përfshitua çdo lloj patologjie hematologjike si dhe rastet e përdorimit të medikamenteve që mund të shkaktojnë trombocitopeni. Moshë e të sëmurëve të marrë në studim varionte nga 17 deri në 84 vjeç me një mesatare prej 46.30 ± 15.7 vjet. Përsa i përket seksit 80 ose 68.37% të numrit të përgjithshëm e përbënin meshkujt, ndërsa 37 (31.63%) e përbënin femrat. Diagnoza e cirrozës tek pacientët tanë u vendos me anamnezë, ekzaminimin objektiv dhe ecurinë klinike, ekzaminimet laboratorike dhe ato instrumentale si: laparoscopia në 65 raste (55.5%), ekzaminimi ultrasonografik në 56 raste (47.86%), biopsia hepatiche në 5 raste (4.27%), shintigrafia e mëlçisë në 6 raste (5.12%) fibrogastroskopia në 72 raste (61.54%). Gjithashtu u kryen mielograma në 9 raste (7.69%) si dhe ekzaminimi me Cr radioaktiv në 7 raste (5.98%).

Përsa i përket natyrës etiologjike të cirrozës u vu re se në pjesën më të madhe 66 raste (56.41%) ishin cirroza me etiologji virale, 26 raste (22.22%) ishin cirroza me natyrë alkoolike, në 14 raste (11.96%) u gjetën të dy faktorët etiologjikë si virusi i hepatitit B (HBV) ashtu dhe alkooli, 8 raste (6.83%) me natyrë kriptogjene, 2 raste (1.7%) ishin cirroza tip Wilson dhe 1 rast (0.085%) C.B.S. Në të gjitha rastet e përfshira në studimin tonë, siç u përshkrua numri i trombociteve ishte nën $100.000/\text{mm}^3$. Për vlerësimin e stadit klinik të cirrozës u morën si bazë kriteret e Child-Pugh, (bilirubinemia, niveli I protrombinës, albuminemia, prania ose jo e ascitit si dhe sasia e tij, prania dhe grada e encefalopatisë hepatiche). Kështu që vlerësimi i shkallës së trombocitopenisë në të sëmurët me cirrozë të mëlçisë u bë sipas këtyre grupeve: Grupi A me 5- 6 pikë, Grupi B me 7 – 9 pikë si dhe Grupi C me 10 – 15 pikë. Për të vlerësuar zmadhimin e shprekës u bazuam në ekzaminimin objektiv si dhe në atë ultrasonografik. Për të krahasuar shkallën e trombocitopenisë në varësi të stadit klinik të dëmtimit hepatic, nga ana statistikore u përdor testi i Fischer – Studentit.

Rezultatet

Sipas vlerësimit të shkallës së dëmtimit hepatic, në bazë të kriterëve të Child – Pugh, të sëmurët tanë u ndanë në tre grupe. Në grupin A bënë pjesë 31 të sëmurë (26.49%), në grupin B 53 të sëmurë (45.29%) dhe në grupin C bënë pjesë 33 të sëmurë (28.20%). Siç shikohet edhe nga tabela Nr.1 mesatarja e numrit të trombociteve vjen duke u ulur progresivisht nga grupi A në grupin C duke qenë respektivisht $81380.65 \pm 11334.57/\text{mm}^3$, 72889 ± 166647.33 dhe $64057.88 \pm 18790.65/\text{mm}^3$ për grupet A, B, C. Si kufi maksimal për numrin e trombociteve u gjet shifra $99\,200/\text{mm}^3$. Në 104 raste nga 117 të sëmurë ose 88.88% u pa që numri i trombociteve luhatej midis $50\,000 - 100\,000/\text{mm}^3$, ndërsa në 13 raste ose 11.12% numri i trombociteve u gjet nën $50\,000/\text{mm}^3$. Ndërsa nga krahasimi i shkallës së trombocitopenisë për të tre grupet e pacientëve rezultoi se vlera e p-së për grupin A dhe B është 0.014, për grupin A dhe C $p = 0.0001$ si dhe për grupin B dhe C vlera e $p = 0.025$.

Përsa i përket etiologjisë format virale të cirrozave përbëjnë 56.41% ndërsa format alkoolike 22.22%. Mesataria e numrit të trombociteve e llogaritur në varësi të natyrës etiologjike të cirrozës është përkatësisht për format virale $70811.36 \pm 17885.25/\text{mm}^3$ si edhe për format alkoolike $70799.23 \pm 17987.91/\text{mm}^3$. Duke krahasuar këto mesatare u pa se nuk kishte ndryshim sinjifikativ ($p > 0.05$).

Përsa i përket splenomegalisë, lienit u palpua në hark në 2 raste (1.71%) më pak se 5 cm nën harkun brinjor, në 29 raste (24.79%) dhe më i madh se 5 cm nën harkun brinjor, në 71 raste (60.68%). Në 15 raste ose 12.82% lienit nuk palpohej për dy arsye: a) nuk kishte splenomegali dhe kjo në pacientët e grupit A, b) për shkak të sasisë së madhe të likidit ascitik. Kufiri maksimal i përmasave të lienit arrinte në 22 cm. Përsa i përket zmadhimit mesatar të lienit nën harkun brinjor për grupin e I ishte 7.74 ± 4.35 cm, për grupin e II 6.40 ± 4.1 cm dhe grupin e III 7.24 ± 4.86 cm, me një mesatare totale 7.0 ± 4.43 cm. Vlerat mesatare të diametrit të lienit të përcaktuara me anë të ekzaminimit ultrasonografik ishin përkatësisht: 15.5 ± 2.8 cm, 19.4 ± 3.5 cm dhe 17.6 ± 3.7 cm për grupet A, B dhe C. Trombocitopenia u gjet si e vetme në 9 raste (5.08%), e shoqëruar me leukopeni në 37 raste (31.62%) e shoqëruar me anemi në 18 raste (15.38%) dhe pancitopenia u vu re në 53 raste (45.29%). Në 78 raste (66.65%) cirroza ishte e fazës ascitike, ndërsa në 39 raste (33.33%) e fazës jo ascitike. Fibrogastroskopia u realizua në 72 raste (61.54%) të pacientëve tanë dhe rezultoi: negative në 23 raste (31.44%), varice të gradës së parë në 9 raste (12.5%), të gradës së dytë në 27 raste (37.5%) dhe të gradës së tretë në 13 raste (18.05%). Tek të sëmurët tanë u panë diateza hemorragjike në 15 raste (12.82%), epistaksis në 34 raste (29.6%), gingivorragjia në 15 raste (12.82%), hematoma në vendin e manipulimeve në 12 raste (10.25%), metrorragjia në 3 raste (8.1%) e llogaritur kjo e fundit për 37 pacientë të seksit femër. Rektorragjia u pa në 5

raste (4.27%), hematemeza në 33 raste (28.21%) dhe melenë në 29 raste (24.79%).

Diskutim

Thuhet se mëlçia është një dritare nëpërmjet së cilës mund të shikosh shumë prej funksioneve të organizmit, kështu që të dish e të kuptosh shumë mbi mëlçinë do të thotë të dish e të kuptosh shumë mbi fiziologjinë dhe patologjinë sistematike. Klinikistët të ndodhur përballë një pacienti me insuficiencë hepatike e kuptojnë shumë më mirë ndikimin e thellë që ka ky fakt katastrofik mbi funksionet e tjera të organizmit (6.11). Sëmundjet e mëlçisë shpesh shoqërohen me pakësim të hemopoezës, pasojë e përbashkët kjo qoftë e ndikimeve metabolike në pjekurinë e elementeve të formuara, fagocitozës së qelizave të gjakut në shpretkë, pasojë kjo e HTP dhe splenomegalisë kongjестive (6.18). Shkaku kryesor i trombocitopenisë në sëmundjet kronike të mëlçisë e veçanërisht në stadet e avancuara si cirroza hepatike me HTP është hipersplenizimi (19.20). Duke krahasuar shkallën e trombocitopenisë me stadin e dëmtimit hepatic të vlerësuar sipas kriterëve të Child – Pugh, vërehet sikurse shikohet edhe në tabelën Nr. 1 se midis të tre grupeve ka një ndryshim sinjifikativ. Kështu për grupin A dhe B $p=0.014$, për grupin B dhe C $p=0.025$ dhe për grupin A dhe C $p=0.0001$. Pra shohim se shkalla e trombocitopenisë përkon me atë të dëmtimit të mëlçisë dhe konkretisht krahasimi statistikor shkon me një sinjifikancë në rritje ($p=0.014$ dhe $p=0.0001$). Ndërsa në një punim të një autori italian nuk është gjetur korelacion midis stadi të dëmtimit hepatic dhe hipersplenizmit (19). Kjo shpjegohet së pari me faktin se në punimin tonë jemi bazuar në kriteret e modifikuara të Child – Pugh si edhe në faktin që leukocitet, dhe më tepër akoma eritrocitet, janë elemente të gjakut të cilat i nënshtrohen më lehtësisht ndikimit të faktorëve të ndryshëm. Në tabelën Nr.1 vëmë re se numri mesatar i trombociteve vjen duke u ulur progresivisht nga grupi A në grupin C. Po kështu edhe kufiri minimal i numrit të trombociteve vjen duke u ulur progresivisht sipas grupeve duke qënë përkatësisht $53\,690/\text{mm}^3$, $35\,000/\text{mm}^3$ dhe $25\,280/\text{mm}^3$ për grupet A, B dhe C. Kufiri maksimal i trombociteve është $99\,200/\text{mm}^3$. Përsa i përket numrit të rasteve me trombocite $50\,000$ deri në $100\,000/\text{mm}^3$, që përbëjnë pjesën më të madhe (88.88%) të kontigjentit të pacientëve tanë, të dhënat tona përkojnë me të dhënat e autorëve të tjerë.

Në disa prej këtyre punimeve vihet në dukje se me gjithë numrin e ulur të trombociteve periferike masa totale e trombociteve mbetet normale (2.7,9,10,11). Autorë të tjerë kanë gjetur lidhje midis shkallës së hipertensionit portal (HTP), volumit splenik dhe shkallës së citopenisë (1,4,5). Gjithaahut në studimin tonë trombocitet nën $50\,000/\text{mm}^3$ u vunë re vetëm në pacientët e grupeve B dhe C, ndërsa në pacientët e grupit A të gjitha rastet ishin me trombocite mbi $50\,000/\text{mm}^3$. Për sa i përket moshës së pacientëve tanë në të tre grupet nuk vihen re ndryshime të rëndësishme dhe përkatësisht për grupet A, B dhe C moshat mesatare

janë: 44.19 ± 14.39 ; 40.49 ± 16.93 dhe 47.69 ± 15.74 . Po kështu nuk vërehen edhe në shpërndarjen sipas seksit brenda të tre grupeve, ndërsa në total predominojnë meshkujt, Sikurse u përmend tek materiali dhe metoda pjesën më të madhe të rasteve e përbëjnë cirrozat me natyrë virale dhe më pak ato alkoolike. Numri i atyre me etiologji virale është më i lartë po të marrim në konsideratë edhe rastet me etiologji të dyfishtë si edhe probabilitetin e lartë që kanë cirrozat me natyrë kriptogjene për të qënë virale për shkak të pamundësive laboratorike për të diagnostikuar një infeksion nga virusi C. Siç e dimë lidhur me këtë fazë, vendi ynë është një vend endemik për hepatitin viral dhe kjo ka bërë që natyra virale të jetë një nga etiologjitë më të shpeshta dhe padyshim më kryesorja për cirrozat hepatike. Këto të dhëna përkojnë edhe me ato të autorëve të tjerë që e kanë gjetur sindromën e hipersplenizmit në shifra të ndryshme 60% dhe në ndonjë burim literature deri në 87% për cirrozat me etiologji virale dhe më pak (disa autorë deri në 33%) për ato alkoolike (12,19). Në burime të tjera kjo shifër luhet në 52 – 55% për ato virale dhe 11 – 16% për ato alkoolike.

Megjithatë në punimin tonë nuk u vu re asnjë korrelacion midis shkallës së trombocitopenisë dhe natyrës etiologjike të cirroze. Duke krahasuar numrin mesatar të trombociteve për format virale ($70811.36 \pm 17835.25/\text{mm}^3$) dhe format alkoolike ($70799.23 \pm 17987.91/\text{mm}^3$) shohim se midis tyre nuk ka ndryshim sinjifikativ, ($p>0.05$). Për faktin që sindroma e hipersplenizmit është shkaku më i shpeshtë i citopenisë në cirrozën hepatike me HTP dhe splenomegali kongjестive (në studimin tonë i trombocitopenisë) dëshmojnë disa rezultate të punimit: fakti se trombocitopenia vetëm në një pjesë të vogël të rasteve gjendet vetëm dhe e pashoqëruar me ndonjë formë tjetër citopenie, ndërsa në 90 raste (84.91%) gjendet e shoqëruar me leukopeni dhe në 53 raste (45.29%) trombocitopenia gjendet në kuadrin e pancitopenisë.

Numri i pacientëve me cirrozë në fazën ascitike rritet progresivisht nga grupi A në grupin C, kështu 25.81%, 73.58% si dhe 93.93% për grupet A, B, dhe C. Kjo e dhënë indirekte për shkallën e HTP konfirmohet me të dhëna direkte të fibrogastroskopisë. Numri i rasteve me varice të gradës së dytë dhe të tretë vinte duke u rritur progresivisht nga grupi A në grupin B dhe C. Në grupin A ekzaminimi rezultoi negativ në 45.83% të rasteve, ndërsa të gjitha rastet e grupit C kishin varice ezofageale dhe në asnjë rast nuk u vunë re varice të gradës së parë.

Përsa i përket splenomegalisë dihet që rritja e shpretkës është një nga shenjat klinike diagnostike të rëndësishme të HTP dhe të hipersplenizmit. Autorë të ndryshëm venë në pikëpyetje diagnozën e egzistencës së HTP në qoftë se edhe në ekzaminimin ultrasonografik shpretkë nuk është e rritur (3,6,20). Në studimin tonë u pa se nuk kishte ndryshim sinjifikativ të përmasave të shpretkës midis të tre grupeve, e parë kjo qoftë në rastin e ekzaminimit fizik ashtu edhe në rastin e ekzaminimit ultrasonografik ($p > 0.05$).

Gjithashtu nuk u gjet korrelacion midis përmasave të lienit dhe shkallës së trombocitopenisë. Edhe për këtë problem të dhënat tona përkrijnë me ato të autorëve të tjerë.

Kjo mund të shpjegohet me faktin se citopenia, (në rastin tonë trombocitopenia) në cirrozat e mëlçisë me HTP dhe spenomegali kongjестive është pasojë e pellgëzimit të rritur splenik, fagocitozës së rritur si pasojë e hiperplazisë së sistemit retikuloendotelial dhe në një shkallë më të vogël e ndikimit të faktorëve të tjerë si efekti toksik i alkoolit dhe veprimi i virusit mbi megakariocitet dhe trombocitet periferike, hemodilumi dhe koagulimi intravaskular i diseminuar si dhe insuficienca e palcës së kockës për të kompensuar citopeninë periferike.

Përfundimi

Pra nga punimi ynë rezulton se shkalla e trombocitopenisë përkon me shkallën e dëmtimit hepatic. Krahësimi statistikor shkon me një sinjifikancë në rritje sipas klasifikimit të Child – Pugh dhe konkretisht $p = 0.014$ dhe $p = 0.0001$. Kjo duhet patur parasysh për dekursin klinik dhe më tej akoma për alternativat e reja të mjekimit të sëmundjes bazë dhe të komplikacioneve të saj.

Nuk u vu re korrelacion midis shkallës së trombocitopenisë dhe natyrës etiologjike të cirrozës hepatike ($p > 0.05$). Nuk u vu re korrelacion midis shkallës së trombocitopenisë dhe përmasave të lienit (të përcaktuara këto me ekzaminimin fizik dhe ultrasonografik).

Numri mesatar i trombociteve në varësi nga shkalla e dëmtimit hepatic sipas klasifikimit Child-Pugh

Tabela nr. 1

Grupet sipas Child - Pugh	Nr.i pacientëve (%)	Nr. i trombociteve (mesatare \pm D.S)	Vlera e p-së
A	31 (26.49)	81380.65 \pm 11334.57	$p=0.014$ A ndaj B
B	53 (45.29)	72889.81 \pm 16647.33	$p=0.025$ B ndaj C
C	33 (28.20)	64057.88 \pm 18790.65	$p=0.0001$ A ndaj C

BIBLIOGRAFIA

1. Carr Justine Meehan. Hemostatic disorders in liver disease. In: Schiff. I., Schiff. E.R. ed. Diseases of the liver. Vol.2. Philadelphia: J.B. Lipincott company 1993: 1061-1071
2. Sherlock SH., Doolly James. The Hematology of liver disease. In: Sherlock SH., Doolly J., ed. Diseases of the liver and biliary system. London 1993: 44-61
3. Mc. Kenzie S.B. Hypersplenism. In: Mc. Kenzie. S.B., ed. Textbook of Hematology. Philadelphia 1988: 15, 57, 455-460.
4. Aster Richard H., George James M. Thrombocytopenia due to sequestration of platelets. Thrombocytopenia due to platelet loss. In: William J. Williams., ed. Hematology. New York 1990: 1398 –1401
5. Tonghill P.J. Green, S. Ferguson R. Platelet dynamics in chronic liver diseases with reference to the role of the spleen J. CLIN. Pathol. 1977: 30 –367.
6. Erslev Allan J. The hemopoetic functions of the liver. In: Arias – Irwin M., Boyer J.L. ed. The liver biology and pathobiology. New York, Raven Press 1994: 1227 – 1335
7. Fiore L., Levine J., Deykin D. Alterations of hemostasis in patients with liver diseases. In: Boyer Th. D., Zakim D., ed. Hepatology. A textbook in liver disease. (vol 1). Philadelphia W.B. Saunders Company 1990: 478-479; 574 – 575; 585-586; 589-590; 650-651.
8. Wadenvik H., Kutti J. The effect of an adrenaline infusion on the splenic blood flow and intrasplenic platelet kinetics. BR.J. Hematology 1987: 67-187.
9. Wintrobe MM. Disorders primary involving the spleen. In: Wintrobe MM. Ed. Clinical Hematology. Philadelphia, Lea and Febiger 1993: 1771.
10. Sullivan L.W., Adams W.H., Lin Y.K. Introduction of thrombocytopenia by thrombopheresis in man, patterns of recovery in normal subject during ethanol ingestions and abstinence. BLOOD 1977: 49: 197.

11. Chisholm Morag. Haematological disorders in liver disease. In: Wright's. ed. Liver and biliary disease. London 1992: 1, 203 – 228.
12. Pompei S., Balducci G. hypersplenism in portal hypertension the influence of portal systemic shunt. Policlinico Sez. Chir. 1985: 92, 702 – 705.
13. Baranski B. , Young N. Hematological consequences of viral infections. Hematol. Oncol. Clin.North. AM. 1987: 1, 167.
14. Scott S., Reimers HJ., Cherneski M.A. Effect of viruses on platelet aggregation and platelet survive in rabbits. BLOOD 1978: 52, 47.
15. Larizza P. Malattie della milza. In: Larizza P., Furbetta D. ed. Compendio di Medicina Interna e Terapia (vol 1). Padova 1993: 649 – 672.
16. Hayes P.C. Alcoholic liver disease. In: Bailliers. Ed.Clinical Gastroenterology. London, Guest Editor 1993: 7(3): 689-690.
17. Glassman A.B. Platelet abnormalities in hepatobiliary disease. Ann. Clin. Lab. Sci. 1990: 20(2): 119 – 122.
18. Cornick Aiden Mc. The spleen, hypersplenism and the other relationship between the liver and the spleen. In: Intyre N.M., Benhamou J.P., Rirchar J., Rizzeto M., Rodes J. ed. Oxford Texbook of clinical hepatology (vol 1). New York 1991: 485 - 495.
19. Visa J., Grande L., Garcia – Valdecases J.C., Pera C. Modified distal splenorenal shunt by retroperitoneal approach. Policlinico Sez. Chir. 1985: 92(7): 600 – 606.
20. Lewis S.M. Disorders of the spleen. In: Weatherall D.J. ed. Oxford Texbook of Medicine. Oxford University Press 1987: 186 – 196.