

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI TANISI OLAN ANEMİK HASTALARA YAKLAŞIM

(Approach to Anemic Patients with Chronic Liver Disease)

Özgür Tanrıverdi*

Özet

Kronik karaciğer hastalığı tanısı olan hastalarda %50-75 oranında rastlanılan bir durum olan anemi farklı etio- patogenetik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında aneminin görülme sıklığının belirlenmesi, aneminin etiolojik dağılımının gösterilmesi ve tanıda faydası olan morfolojik sınıflamanın yeri güncel veriler ve literatürler ile birlikte tartışılmıştır. Tartışmada ana amaç kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda anemi saptanması durumunda altta yatan nedenin tedavisinin sağlanması ve bir an önce, birden fazla nedenin de etio- patogeneizde rol oynayacağını düşünerek ileri tetkikleri başlatılabilme görüşünü savunmaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu, anemi, anemi etiolojisi, makrositoz, alkolizm

Summary

Anemia, which has an incidence of 50-75% in chronic liver disease, is explained by different etiopathogenetic mechanisms. Determination of the incidence of anemia in patients with chronic liver disease, demonstration of etiological distribution of anemia, and importance of morphological classification useful in diagnosis are discussed in accordance with recent data and literature. The main aim of this discussion is to treat the underlying cause of anemia in patients with chronic liver disease, and to advocate the opinion to commence further investigations as soon as possible, when considering the possible role of more than one factor in the etiopathogenesis of anemia.

Key words: *Chronic liver disease, liver cirrhosis, anemia etiology, macrocytosis, alcoholism*

* Uz. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Edirne

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı (KKH), altı aydan daha uzun bir sürede karaciğer parenkimi, damar yapısı ya da safra kanallarını, her birini ayrı ayrı veya birlikte, hasara uğratan nedenler ile karaciğerde doğuştan ya da edinilmiş olarak çeşitli element veya madde birikimi sonrasında oluşan bir grup hastalığı kapsamaktadır ⁽¹⁾. KKH birçok hematolojik değişikliğe neden olmakta ve bunlardan en belirgin olanını da eritrositler üzerine yaptığı etkiler oluşturmaktadır ⁽¹⁾.

KKH tanılı hastalarda aneminin görülme sıklığının belirlenmesi, aneminin etiyolojik dağılımının gösterilmesi ve tanıda faydası olan morfolojik sınıflamanın yeri KKH tanılı olgularda anemiye yaklaşımı yeniden gözden geçirmek ve bir birikim oluşturabilmek amacıyla literatür bilgileri de kullanılarak tartışılmıştır.

Kronik Karaciğer Hastalıkları

KKH, altı aydan uzun zaman sürecinde tedrici olarak gelişen, karaciğer doku yıkımının ön planda olduğu ve büyük bir bölümünün karaciğer fibrozu ve sirozuna ilerleyebildiği bir grup hastalığı tanımlamaktadır ⁽¹⁻³⁾. KKH tanımlamasına uyan hastalıkların sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir.

Anemi

Hemoglobinin (Hb) yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasına anemi

adı verilir. Anemiler başlıca morfolojik ve etiyolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılırlar. Morfolojik sınıflama, ortalama eritrosit hacmi (OEH) değeri esas alınarak yapılar ve normositer anemiler (OEH 80- 100 fL), mikrositer anemiler (OEH<80 fL), megaloblastik makrositer anemiler (OEH >110 fL, periferik kanda makroovalositoz) ve non-megaloblastik makrositer anemiler (OEH 100-110 fL, kemik iliğinde normoblastik eritropoez) olarak sınıflanır. Morfolojik sınıflama ile ilgili ayrıntı Tablo 2'de yer almaktadır.

Anemilerin etiyolojik sınıflaması başlıca üç ana kategoride ve akut ve kronik kan kayıplarına bağlı anemiler, eritrosit yapımında azalma ile oluşan anemiler ve eritrosit yıkımında artış ile ilişkili anemiler olarak yapılır. Etiyolojik sınıflama ile ilişkili ayrıntı Tablo 3'de yer almaktadır.

Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı Olanlarda Anemi ve Hematolojik Değişiklikler

KKH klinik seyirinde ve özellikle de karaciğer sirozu (KS) olgularında hematolojik parametrelerde birçok değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler eritrositleri, lökositleri, trombositleri ve kanın fonksiyonları ile ilişkili diğer sistemleri (koagülasyon ve fibrinolitik sistem, serum proteinleri vs) izole olarak veya birlikte etkileyebilmektedir. Bu nedenle anemi KKH başvuru nedenlerinden birisi olabileceği gibi daha sık olmak üzere hastalığın seyirinde ve özellikle de komplikasyonlara bağlı olarak gelişebilen ek bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir.

Tablo 1. Kronik karaciğer hastalıklarının sınıflandırması

● Kronik Hepatitler	● Wilson hastalığı
■ Kronik viral hepatitler	● Alfa1 antitripsin eksikliği
◆ Kronik Hepatit B İnfeksiyonu	● Kolestatik kronik karaciğer hastalığı
◆ Kronik Hepatit C İnfeksiyonu	■ Primer biliyer siroz
◆ Kronik Hepatit D İnfeksiyonu	■ Primer sklerozan kolanjit
■ Otoimmün hepatitler	● Alkolik karaciğer hastalığı
■ İlaça bağlı kronik hepatit	● Non-alkolik steatohepatitler
■ Kriptojenik kronik hepatit	● Karaciğer fibrozu
● Karaciğerde aşırı demir yükü	● Karaciğer sirozu
■ Hemosideroz	
■ Herediter hemakromatoz	
■ Sekonder hemakromatoz	

1-Anemi Sıklığı;

KKH tanısı olan olgularda anemi sıklığı yapılan değişik çalışmalarda %36-70 olarak bildirilmiştir ^(1,4). Konrad ve ark. KKH olanlarda %36 ⁽⁵⁾, yine Konrad tarafından yapılan bir çalışmada %44,4 ⁽⁶⁾, Özatlı ve ark. ise %50-70 oranında anemi bildirmişlerdir ⁽⁷⁾. KS tanısı olan hastalarda anemi sıklığını Konrad ve ark %50,5 ⁽⁵⁾, Tymofieiev ve ark. %68, olarak bildirmişlerdir ⁽⁸⁾.

Tablo 2. Aneminin morfolojik olarak sınıflanması

Normositer Anemiler	Mikrositer Anemiler	Makrositer Anemiler
<ul style="list-style-type: none">● akut kanama anemisi● hemolitik anemiler● aplastik anemi● saf kırmızı hücre aplazisi● endokrinopati● böbrek yetersizliği● karaciğer hastalıkları● kronik hastalık anemisi● skorbüt● protein malnütrisyonu● kemik iliği infiltrasyonu	<ul style="list-style-type: none">● demir eksikliği anemisi● thalasemia● kronik hastalık anemisi● bakır eksikliği● kurşun zehirlenmesi● sideroblastik anemiler	<ul style="list-style-type: none">■ megaloblastik anemiler<ul style="list-style-type: none">● B12 vitamini eksikliği● folik asit eksikliği● kombine folat ve B12 vitamin eksikliği● ilaçlar● akut megaloblastik anemiler<ul style="list-style-type: none">◆ CO zehirlenmesi◆ diyaliz◆ total parenteral beslenme● kalıtsal metabolik bozukluklar■ non-megaloblastik anemiler<ul style="list-style-type: none">● akut kanama anemisi● hemolitik anemiler● lösemiler, özellikle akut lökozlar● miyelodisplastik sendromlar● karaciğer hastalığı● aplastik anemiler● alkolizm● hipotiroidi● skorbüt● kemik iliği infiltrasyonu

designed by Ozgur Tanriverdi, M.D.

2-Eritrosit Morfolojisi

KKH tanısı olan hastalarda genel olarak normositer, makrositer veya hipokrom morfolojiler görülür. Kronik kan kaybına bağlı mikrositoz ile KKH'na ait makrositozun bir arada bulunması ile en sık saptanan morfolojisinin normositer özellik gösterdiği bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda sunulan bu farklı sonuçların, bildirilen çalışmalarda yer alan KKH olgularının etiolojik olarak tam sınıflandırılmadıkları nedeni ile ortaya çıktığı düşünülmüştür. Riedler ve ark. KKH olgularında %70⁽⁹⁾, Intragumtornchai ve ark. ise KS olgularında en sık görülen morfolojik değişikliğin makrositoz olduğunu bildirmiştir⁽¹⁰⁾. Mates ve ark. makrositozun en sık KKH ve kanser olgularında saptandığını⁽¹¹⁾, Maruyama ve ark. ise karaciğer hastalığında en sık morfolojik değişikliğin makrositoz olduğunu belirtmiştir⁽¹²⁾. Konrad 132 KKH tanılı hastada %75 normositoz ve %17.4 hipokromi⁽⁵⁾, Khan ve ark. 323 KS hastasında %46.43 oranında mikrositoz⁽⁷⁾, Özatalı ve ark. ise KKH tanısı olan 50 hastada %46 normositoz, %42 mikrositoz ve %12 makrositoz saptamıştır⁽¹³⁾.

KKH olgularında bu değişken morfolojik dağılıma rağmen en iyi açıklanan ve oranları belirlenen

morfolojik değişiklik makrositozdur. Alkolik karaciğer hastalığı (AKH) olan olgularda makrositozun varlığı bilinen bir gerçektir. Folik asit (FA) eksikliği, hemoliz veya kanamaya sekonder retikülositoz, karaciğer hastalığının makrositozuna ek olarak alkolün direkt toksik etkisi de makrositoz gelişiminde açıklanan mekanizmalardır. Bazı hastalarda FA eksikliği ile demir eksikliği (DE) bir arada olabilir ve bu durum hipersegmentasyon, makrositoz ve hipokrom mikrositoz ile uyumlu bir tablo gösterir⁽¹⁾. Bir çalışmada 80 gr/gün düzenli alkol alımı olan 84 hastanın %84,5'inde makrositoz ve bunların sadece %13'ünde anemi saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Balcells ve ark. 80 gr/gün alkol alan 168 hastadan karaciğer hastalığı olanlarda makrositozun daha belirgin (%64,2) olduğunu saptamıştır⁽¹⁵⁾. Yersin ve ark. >50 gr/gün alkol alan hastalarda OEH değerinin alkol kullanımında %27-52 duyarlılığa, %85-91 özgülüğe sahip olduğunu bildirmiştir⁽¹⁶⁾.

3-Anemi Etiyolojisi

KKH olgularında aneminin etiyojik nedenleri olarak genellikle eritrosit yaşam süresinin kısalması, kronik kan kayıplarına bağlı olan DE, akut kanamalar, otoimmünite, akantositoza bağlı edinsel

Tablo 3. Aneminin etiyolojik olarak sınıflaması

KAN KAYBI	ERİTROSİT YAPIM AZLIĞI	ERİTROSİT YIKIMINDA ARTIŞ
<ul style="list-style-type: none">■ akut kanama■ kronik kan kaybı<ul style="list-style-type: none">● demir eksikliği anemisi	<ul style="list-style-type: none">■ hemoglobin sentez bozukluğu<ul style="list-style-type: none">● demir eksikliği anemisi● talasemia● sideroblastik anemi● kurşun zehirlenmesi■ DNA sentezi bozuklukları<ul style="list-style-type: none">● B12 vitamin eksikliği● folik asit eksikliği● kalıtsal metabolik nedenler● ilaçlar● akut megaloblastik anemi nedenleri■ çeşitli mekanizmalarla element ve vitamin eksikliği<ul style="list-style-type: none">● askorbik asit eksikliği● piridoksin eksikliği● riboflavin eksikliği● tiamin eksikliği● protein malnütrisyonu■ pluripotent kök hücre bozukluğu<ul style="list-style-type: none">● aplastik anemi● lösemi ve miyelodisplastik sendromlar■ eritroid kök hücre bozuklukları<ul style="list-style-type: none">● saf kırmızı hücre displazisi● kronik böbrek yetersizliği● endokrinopatiler■ eritropoetik regülasyonda bozulma<ul style="list-style-type: none">● düşük oksijen afiniteli hemoglobinopatiler■ bilinmeyen/multipl mekanizmalar<ul style="list-style-type: none">● kronik hastalık anemisi● alkolizm● kemik iliği infiltrasyonu● nutrisyonel eksiklikler	<ul style="list-style-type: none">■ ekstrakorpüskuler hemoliz<ul style="list-style-type: none">● otoimmün● malaria vs. infeksiyonlar● lenfoproliferatif hastalıklar● ilaçlar ve kimyasallar● fiziksel ajanlar● kapak replasmanı, greft (mekanik)■ intrakorpüskuler hemoliz<ul style="list-style-type: none">● herediter nedenler<ul style="list-style-type: none">◆ glikoliz bozuklukları◆ redükte glutation sentezde hata◆ globin sentez bozukluğu◆ eritrosit membran anomalileri◆ eritropoetik porfiriya● edinsel nedenler<ul style="list-style-type: none">◆ paroksizmal nokturnal hemoglobinüri◆ kurşun zehirlenmesi◆ hipersplenizm

designed by Ozgur Tanrıverdi, M.D.

hemoliz, hipersplenizm (HS), alkol toksisitesi, besinsel yetersizlikler ve özellikle FA eksikliği, kemik iliği yetersizliği sayılabilir. Bununla birlikte kronik hastalık anemisi ve diğer otoimmün hastalıkların hematolojik belirtileri de nadir değildir (17). Kotelnikov karaciğerin yaygın hastalıklarında, anemi patogenezinde yetersiz eritropoezin etkili olduğu, eritrositlerin hızlı hemolizine eritrosit membran kusurlarının sebep olduğu ve ayrıca kronik hastalığı olanların kemik iliğinde eritropoezin öncül hücrelerinde azalma ve proliferasyon aktivitelerinde düşme eğilimine yol açtığını belirtmiştir (18). Intra-gumtornchai ve ark. KS olgularında %40 DE anemisi, %10 FA yetersizliği, %4 megaloblastoz, %28 hemoliz ve %13 kronik hastalık anemisi bildirirken (10), benzer bir çalışmada Özatlı ve ark. KKH olgularında %50 DE anemisi, %24 HS bağlı hemolitik anemi, %22 üst gastrointestinal kanamasına sekon-

der anemi, %8 kronik hastalık anemisi, %8 beta talasemia major, %6 FA yetersizliği, %4 vitamin B12 eksikliği, %2 makrositer anemi, %2 aplastik anemi ve %2 otoimmün hemolitik anemi bildirmiştir (7).

KKH olgularında en sık DE anemisi görülmektedir. Bu oran bazı çalışmalarda %40 - 50 oranında bildirilmiştir (7,10). DE anemisi bu hastalarda üst gastrointestinal sisteme ait patolojilerden akut ya da kronik kan kaybına bağlı olabileceği gibi KS olgularında özefageyal veya gastrik varislerden ya da konjestif gastropati nedeni ile mukozal kanamalar nedeniyledir (19). DE anemisi tanısını koymak için klasik laboratuvar tetkikleri olarak kullanılan azalmış serum demir düzeyi, artmış total demir bağlama kapasitesi, azalmış transferrin saturasyonu ve azalmış ferritin değerleri KKH olgularında çok de-

ğerli değişkenler değildir (20). Özellikle ferritin düzeyi kronik inflamatuvar hastalıklar, malignensiler ve enfeksiyonlarda yüksek olarak saptanabilir (21). Balaban ve ark., serum ferritin düzeyinin kronik inflamasyon, KKH ve neoplazi gibi kronik hastalıkların başlangıcında yükselmiş olduğu ve yanlış bilgi verdiği belirtilmiştir (20).

Diğer bir etiyolojik neden HS bağlı hemolitik anemidir. HS herhangi bir nedenle dalağın orta ve aşırı derecede büyümesi sonrasında olduğundan daha fazla fonksiyon görmesi ve yaşlanmış ya da herhangi bir membran defekti olan ya da antikorla işaretlenmiş eritrositlerin bu organda göllenmesi ve sekestre olarak parçalanması ile oluşan bir durumdur. Bunlardan birisi olan portal hipertansiyon olgularında konjesyon nedeni ile oluşan splenomegali, portal hipertansiyonu olan hastalarda aneminin önemli bir nedenidir ve KS olan olgularda görülen en sık hemoliz nedenidir (21).

Kronik hastalıklar anemisi diğer etiyolojik bir nedenidir. Genel olarak Hb düzeyleri 7-10 g/dl arasında olup ılımlı bir düşüklük göstermektedir. Serum demirinin düşük, total demir bağlama kapasitesinin düşük, doku depo demirinin yüksek, eritrosit üretim hızının düşük olduğu bir profil göstermektedir. Serum ferritin düzeyleri genellikle normal veya artmış olarak izlenmektedir. Düşük serum demirinin varlığı demir deposu bozukluğu ve demirin eritropoez sırasında yeterince kullanılması olarak açıklanmıştır (1).

FA eksikliği özellikle AKH başta ve sıkça olmak üzere KKH olan hastalarda sık rastlanılan bir durumdur. Genellikle diyetle folat alımının yetersizliği ve alkoliklerde kötü beslenme ile açıklanmıştır (1). Makrositoz gösteren bir periferik yaymada ovalo-makrositlerin görülmesi, nötrofillerde hipersegmentasyon ve kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin görülmesi megaloblastik makrositer anemi için önemli göstergelerdir. Savage ve ark. OEH'nde belirgin bir yükseklik görülmedikçe (>110 fl), OEH'nin megaloblastik değişiklik tanısı için prediktif değerinin az olduğunu belirtmişlerdir (22). Alkoliklerde DE sık olarak FA eksikliği ile birliktelik göstermektedir ve bu durumda periferik yaymada dimorfik morfolojik değişiklik görülmektedir. Zhou ve ark. KS olgularında FA eksikliğini

%87,5 oranda bildirmiştir (23). Megaloblastik anemi ve/veya makrositozu neden olan diğer bir durum da B12 vitamin eksikliği olmasına rağmen yapılan birçok çalışmada bu durumun KKH olanlarda nadir bir durum olduğu belirtilmiştir (4,24). Öyle ki, sirozlu hastalarda B12 düzeyinin normalden yüksek olduğu bildirilmiştir (4,23).

KKH olgularında diğer bir anemi nedeni otoimmün hemolitik anemilerdir. Özellikle bazı hastalıkların seyrinde immünolojik olayların rol oynaması nedeni ile eritrositlerde hemoliz gelişebilmektedir. Özellikle primer biliyer siroz, kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu, nadiren kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu sonrasında otoimmün hemolitik anemi geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Fakat tüm bu otoimmün sürecin KKH olgularında nadir bir etiyoloji olduğu belirtilmiştir (1).

KKH olgularında anemiyi açıklayabilmek için ortaya konulan görüşlerden bir tanesi de hipokolesterolemidir (1). Bu çalışmada hipokolesteroleminin anemi ve eritrositler üzerine etkisi ve önemi araştırılmış, hipokolesteroleminin eritrositleri etkilemediği (örneğin eritrosit yaşam süresi, kolesterol yoğunluğu ve osmotik frajilite) fakat katkıda bulunan faktörlerle birlikte plazma kolesterol değişikliklerinin daha çok plazma redüstribüsyonu ve plazmanın dilüsyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).

SONUÇ

KKH olanlarda etiyolojisi ne olursa olsun anemi oldukça sık görülen bir bulgudur ve birçok etiyolojik faktör bu bulgudan sorumludur. KKH olan bir hastada anemiye yaklaşım diğer anemik hastalardan farklılık göstermektedir. Bunun nedeni birçok etiyolojik faktörün bir arada yer alabilmesi, hastalığın ileri safhasında komplikasyonların ortaya çıkması ve hastalığın seyrinin giderek ağırlaşması, bu hastalarda anemiye yaklaşımda kullandığımız birçok parametrenin pozitif ve negatif yanlış sonuçlar gösterebilmesinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak KKH olgularında anemi saptanması durumunda tüm etiyolojik nedenlere yönelik dikkatli ve gerekli bir algoritma oluşturmak önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tanrıverdi Ö. Kronik karaciğer hastalarında anemi sıklığı, morfolojik ve etiyolojik dağılımı. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul: 2003.
2. Wanless IR. Physioanatomic considerations. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's diseases of the liver volume I. 8th edition. Philadelphia-New York: Lippincott Raven Publishers, 1999: 28-33.
3. Özatlı D, Haznedaroğlu I, Şimşek H, Büyükaşık Y, Keser A: Kronik karaciğer hastalarında anemi: sıklık, etiyoloji, morfolojik patoloji. *Turk J Gastroenterol* 1998; 9 (supp 11): E105.
4. Ruherford CJ, Frenkel PF. Hemostatic disorders in liver disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC., eds. Schiff's diseases of the liver volume II. 8th edition. Philadelphia- New York: Lippincott- Raven Publishers, 1999:583-598.
5. Konrad H, Esther G, Kunkel S et al: Complex genesis of anemia in chronic liver disease. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1978; 105: 757-769.
6. Konrad H: Hepatogenic anemia. *Z Gesamte Inn Med* 1983; 38: 78-81.
7. Özatlı D, Köksal As, Haznedaroğlu IC et al: Erythrocytes: Anemias in chronic liver disease. *Hematol* 2000; 5: 69-76.
8. Tymofieiev VV, Kolomoiets' Mlu: The pathogenetic characteristics of the anemic syndrome in liver cirrhosis. *Lik Sprava* 1997; 5: 66-71.
9. Riedler GF, Zollinger P, Schmid M: Changes in the blood picture in liver disease. *Schweiz Med Wachenstr* 1975; 10: 1471-1593.
10. Intragumtornchai T, Rojnukkarin P, Swasdikul D, Vajanamarhutue C, Israsena S: Anemias in Thai patients with cirrhosis. *In J Hematol* (Ireland) 1997; 65: 365-373.
11. Mates M, Heyd J, Sounounjon, Ben Sarson A, Manny A, Hershko C: The haematologist as watchdog of community health by full blood count. *QJM* 1995; 88: 333-339.
12. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S et al: Red blood cell status in alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Haematol* 2000; 61: 69-76.
13. Khan M, Islam N: Complications of cirrhosis of liver in some hospitalized population. *Bangladesh Med Res Council Bull* 1985; 11: 28-32.
14. Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ: Folate deficiency in the alcoholic- its relationship to clinical and haematological abnormalities liver disease and folate stores. *Br Haematol* 1975; 29: 469-478.
15. Balcells A, Ingelma M, Vivancos J, Vives JL, Ardicca A, Elias A: Macrocytosis in chronic alcoholism(author's transl). *Med Clin (Barc)* 1979; 73: 312- 314.
16. Yersin B, Nicolet JF, Dercy H, Burnier M, Von Mele G, Pecaud A: Screening for excessive alcohol drinking: comparative value of carbohydrate deficient transferin, gamma glutamyl transferase and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1907-1911.
17. Kotolnikov VM, Korolko IuR, Sarycheva TG, Kozinets GI, Zherebtsov LA: Anemic syndrome in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klin Med (Mosk)* 1993; 71: 45-48.
18. Thiruvengadam R, Gostavt CJ: Congestive gastroenteropathy-an extension of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 504-507.
19. Fairbanks VF, Beutler E: Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kripps TJ, eds. Williams Hematology 5th edition. McGraw Hill Health Professions Division International Edition, 1995; 518-522.
20. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE, Cox JV, Frenkel EP: Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: a comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Hematol* 1993; 42: 177-181.
21. Tsuji H, Fujishima M: Hypersplenism in liver disease. *Nippon Rinsho* 1994; 52: 85-90.
22. Savage D, Ogundiqe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbom J: Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am J Med Sci* 200; 319: 343-352.
23. Zhou YJ, Liang MY, Zhang XQ: Changes in serum folic and vitamin B12 levels in liver cirrhosis and its clinical significance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1992; 30: 625-627.
24. Airolidi M, Fantasia R, Aloigi-Lussi D, et al: Macrocytosis, megaloblastosis and folate status in chronic alcoholics. *Minerva Med* 1987; 78: 739-743.