



اختلال عملکرد پلاکت در بیماران مبتلا به بیماری مرحله پایانی کلیه (مطالعه مروری)

سید سیف اله بلادی موسوی^۱، محمد فرامرزی^۲، عباس علی زراعتی^{۳*}، فرشته ممدوحی^۴

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

۲- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴- استادیار، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۲/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۰۵

چکیده

زمینه و هدف

اختلال عملکرد پلاکت یکی از عوامل عمده خونریزی در مبتلایان به بیماری مرحله انتهایی کلیه (ESRD) می‌باشد. این پژوهش بعضی از مقالات چاپ شده درباره تظاهرات آزمایشگاهی و کلینیکی، پاتوژنز و درمان اختلال عملکرد پلاکتی در این گروه را خلاصه نموده است.

مواد و روش‌ها

برای جمع‌آوری اطلاعات، بررسی‌های زیادی در منابع متعدد همچون PubMed و Scopus با کلمات کلیدی شامل اختلال عملکرد پلاکت، خونریزی و ESRD انجام شد. مطالعه حاضر مقالات چاپ شده در زبان‌های انگلیسی و فارسی بصورت مقاله کامل را شامل می‌شود.

یافته‌ها

علل اختلال در عملکرد پلاکت در بیماران مرحله انتهایی کلیه چند عاملی بوده و شامل آنمی، تجمع توکسین‌های اورمی، اختلال عملکرد فاکتور ون ویلبرند، افزایش تولید پروتئین‌های ضد انعقاد و نیتریک اکساید که مهار کننده‌های پلاکتی هستند می‌باشد. اگر چه در بیماران بدون خونریزی نیاز به درمان اختصاصی وجود ندارد، با این وجود اصلاح اختلال عملکرد پلاکت در بیمارانی که مبتلا به خونریزی فعال هستند و یا کاندید بیوپسی کلیه یا کبد می‌باشند، منطقی است. اقدامات درمانی شامل اصلاح آنمی، انجام دیالیز، تجویز دسموپرسین که باعث افزایش آزادسازی فاکتور ۸ و مولتی‌مرهای فاکتور ون ویلبرند از سلول‌های اندوتلیال می‌شود، کرایوپرسیپیتیت و استروژن کونژوگه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

خونریزی شدید ممکن است در بیماران اورمیک به دنبال آسیب و پروسس‌های التهابی و غیرتهاجمی اتفاق بیافتد و بنابراین باید در این گروه درمان مناسب انجام شود.

کلیدواژه‌ها

اختلال عملکرد پلاکت، بیماری مرحله انتهایی کلیه، خونریزی

* نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه.

پست الکترونیک: Zeraatia@mums.ac.ir

■ مقدمه

بیماری مرحله انتهایی نارسایی کلیه^۱ (ESRD) که در آن فرد برای ادامه حیات خود نیاز به درمان جایگزین (دیالیز و یا پیوند کلیه) دارد یکی از بیماری‌های مهم و تهدید کننده حیات در دنیا و نیز در کشور ما می‌باشد (۳-۱). این بیماری دارای عوارض متعددی از جمله افزایش تمایل به خونریزی می‌باشد. اولین بار در سال ۱۷۶۴ توسط Morgani ارتباط بین اختلال عملکرد کلیه و تمایل به بروز خونریزی در بیماران اورمی شناسایی شده و از آن به بعد، تمایل به خونریزی به عنوان یکی از عمده‌ترین عوارض اورمی شناخته شده است (۴-۶).

خونریزی در این بیماران یکی از عوارض شایع و بالقوه خطرناک می‌باشد. این عارضه خصوصاً زمانی مشکل‌ساز می‌شود که لازم باشد بیمار تحت روش‌های تهاجمی مانند جراحی، بیوپسی، و یا تعبیه کاتتر قرار گیرد. علاوه بر افزایش خطر بروز خونریزی، گاهی نیز بصورت خود به خود خونریزی‌های تهدید کننده حیات از جمله تامپوناد قلب، خونریزی داخل جمجمه، و خونریزی دستگاه گوارش اتفاق می‌افتد.

اگر چه بر اساس مطالعات انجام شده موارد متعددی در ایجاد خونریزی اورمی تاثیرگذار است ولی بطور کلی به نظر می‌رسد که اختلال در عملکرد پلاکت‌ها نقش مهم‌تری نسبت به سایر عوامل در ایجاد خونریزی اورمی داشته باشد (۷) (جدول شماره ۱).

علت اختلال عملکرد پلاکت در این بیماران چند عاملی بوده و شامل اختلالات درونی^۲ و اختلالات واکنش بین پلاکت و اندوتلیال^۳ می‌باشد (۸). با توجه به شیوع و اهمیت خطر بروز خونریزی در این بیماران، این مطالعه با بررسی مطالعاتی که تاکنون انجام شده، به بررسی پاتوفیزیولوژی و درمان اختلال عملکرد پلاکت در بیماران مبتلا به ESRD می‌پردازد.

■ مواد و روش‌ها

برای جمع‌آوری اطلاعات پیرامون اختلال عملکرد پلاکت در بیماران مبتلا به بیماری مرحله پایانی کلیه، مطالعات زیادی از منابع متعدد همچون PubMed، Scopus، Current Content، Embase و Iranmedex بررسی شد. مقالاتی مورد ارزیابی قرار گرفت که به زبان انگلیسی و یا فارسی و بصورت مقاله کامل در سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ چاپ شده باشند.

■ یافته‌ها

عوامل موثر در اختلال عملکرد پلاکت در بیماران اورمیک

تعداد پلاکت‌ها در افراد مبتلا به نارسایی مزمن کلیه طبیعی بوده و یا فقط بطور مختصر کاهش می‌یابد. بر اساس مطالعات موجود، ترومبوسیتوپنی فقط در ۱۵ تا ۵۵ درصد این بیماران دیده شده که نشان دهنده مصرف بیش از حد و یا کافی نبودن تولید پلاکت در این بیماران است. با این وجود گزارش شده است که تعداد پلاکت‌ها در این بیماران به ندرت به کمتر از ۸۰۰۰۰ که معمولاً برای هموستاز طبیعی بدن کافی می‌باشد می‌رسد (۹-۷).

از طرف دیگر اختلالات متعددی در کارکرد پلاکت‌های این بیماران گزارش شده است که شامل کاهش تجمع پلاکتی^۴ و کاهش چسبندگی پلاکتی^۵ به عروق آسیب دیده می‌باشد (۱۳-۱۰).

به نظر می‌رسد عوامل متعددی در این رابطه تاثیرگذار باشند که بطور خلاصه شامل اختلالات درونی پلاکت و عوامل خارجی است که در جدول شماره ۱ آمده است (۸، ۷).

اطلاعاتی که در رابطه با تجمع پلاکتی در بیماران اورمی موجود است در بعضی جهات متناقض است (۲۰-۱۴).

در بعضی مطالعات اشاره شده که اختلال در تجمع پلاکت‌ها، در پاسخ به محرک‌هایی همچون ADP، اپی نفرین، کلاژن و ترومبین در محیط آزمایشگاهی است و در برخی پژوهش‌ها تجمع پلاکت‌ها در این بیماران نرمال و یا افزایش یافته گزارش می‌شود (۳۰-۱۵).

^۴ Platelet Aggregation^۵ Platelet adhesion^۱ End Stage Renal Disease^۲ Intrinsic Defect^۳ Platelet – Endothelial Interaction



جدول شماره ۱- فاکتورهای درگیر در پاتوژنز خونریزی اورمیک

اختلال عملکرد پلاکت

محتوی ناکافی گرانول های دنس

کاهش در ADP و سروتونین داخل سلولی

اختلال در آزاد سازی پروتئین گرانول پلاکتی و ترومبوگلوبولین Ib

افزایش در Camp داخل سلولی

تحرك غير طبيعي كلسيم پلاکت

کاهش تولید ترومبوکسان A2

اختلال در تجمع پلاکتی

اختلال در فعالیت اتصالی GP IIb IIIa

اختلال در واکنش پلاکت با دیواره عروق

تغییر در مسیر تولید نیتریک اکساید

اختلال در چسبندگی پلاکت

افزایش تولید PGI2 عروقی

آنمی

اختلال در جریان طبیعی خون

فقدان اریتروپویتین

در اینجا بطور اختصار به بعضی از عواملی که در اختلال عملکرد پلاکت ها در بیماران اورمی موثر می باشند اشاره می شود.

افزایش تولید پروستاگلندین

مطالعاتی وجود دارند که نشان می دهند در سلول های اندوتلیال عروق بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، تولید پروستاگلندین که یک وازودیلاتور قوی و مهار کننده عملکرد پلاکت است، افزایش

می یابد و در بعضی از مطالعات نشان داده شده است که این موضوع به دلیل افزایش هورمون پاراتیروئید که باعث تاثیر بر متابولیت پروستاگلندین می گردد است (۲۰).

اختلال عملکرد فاکتور ون ویلبراند (von Willebrand Factor)
اطلاعات موجود نشان می دهد که غلظت پلاسمایی فاکتور ون ویلبراند (vWF) در بیماران مبتلا به اورمی، طبیعی و یا حتی افزایش یافته است. با این حال مطالعاتی وجود دارد که نشان دهنده بروز اختلال در کارایی vWF بیماران مبتلا به اورمی بوده و باعث اختلال هموستازی آنان می شود (۱۱). به عنوان مثال، گزارش شده است که تجویز کرایوپرسیپیت^۱ که یک فرآورده پلاسمایی غنی از فاکتور ۸ و vWF است و دسموپرسین که یک مشتق سنتتیک هورمون ضد ادراری بوده و باعث آزاد سازی vWF از محل های ذخیره آن می گردد، هر دو در اصلاح اختلال هموستاز این بیماران موثر بوده و باعث کوتاه شدن زمان خونریزی (BT)^۲ می گردند (۱۹).

افزایش تولید نیتریک اکساید

ارتباط بین تمایل به خونریزی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه با افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) در مطالعات متعددی نشان داده شده است. بطور کلی نیتریک اکساید یکی از مهار کننده های تجمع پلاکتی است که بوسیله سلول های اندوتلیال و پلاکت ها تولید می گردد (۲۱).

بر اساس یافته های کلینیکی و تجربی متعدد، ممکن است علت افزایش تولید نیتریک اکساید در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، افزایش سطح اسید گوانیدینوسوکسینیک (یک توکسین اورمی) و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه احتباس آن باشد. همچنین اشاره شده که این ماده می تواند به عنوان پیش ساز نیتریک اکساید عمل نماید (۲۲).

مطالعات حیوانی نشان می دهد که در خرگوش های مبتلا به اورمی، تجویز مهار کننده تولید NO باعث طبیعی شدن BT می شود که این موضوع از نقش NO حمایت می نماید (۲۳، ۲۴). همچنین بر اساس یافته های کلینیکی دیگر به نظر می رسد که بخشی از اثرات

^۱ Cryoprecipitate

^۲ Bleeding Time (BT)

مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در اختلال عملکرد پلاکت این بیماران تاثیر دارد (۵،۶). با این وجود به نظر می‌رسد که اوره یک توکسین عمده پلاکتی نبوده و ارتباط قابل پیش‌بینی نیز بین غلظت پلاسمای BUN و BT وجود ندارد (۲۶،۲۷). همچنین مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد که کراتینین و گوانیدینواسستیک اسید نیز فاکتورهای عمده‌ای در این رابطه نیستند (۱۴). بر اساس مطالعات موجود احتباس گوانیدینوسوکسینیک اسید و متیل گوانیدین در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بر اختلال عملکرد پلاکتی این بیماران تاثیرگذار است و به نظر می‌رسد که مکانیسم آن نیز از طریق تحریک تولید نیتریک اکساید می‌باشد (۱۴،۲۲).

علائم کلینیکی

اختلالات پلاکتی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه باعث اکیموز، پورپورا، اپیستاکسی و خونریزی از محل‌های رگ‌گیری^۱ گردیده و اشاره شده است که خونریزی از لثه و هم‌آچوری نیز از تظاهرات با شیوع کمتر آن می‌باشند (۵،۶). اگرچه میزان بروز واقعی خونریزی خودبخود از دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مشخص نشده است با این وجود به نظر می‌رسد که این مورد از عوارض غیرشایع اورمی باشد. این نوع خونریزی‌ها می‌تواند به دلیل زخم‌های پپتیک، ازوفازیت هموراژیک، گاستریت، دئودنیت و تانژکتازی معده باشند (۹). همچنین آنژیودیسپلازی که باعث خونریزی خودبخود از دستگاه گوارش می‌گردد نیز در معده، دئودنوم، ژژنوم و کولون بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه دیده شده است.

خونریزی پریکارد که ممکن است باعث تامپوناد در این بیماران شود نیز از عوارض غیرشایع اورمی است و خود را بصورت افزایش اتساع وریدهای ژوگولار، افت فشار خون، تنگی نفس و شنیدن فریکشن راب نشان می‌دهد و اشاره شده است که در ۳ تا ۵ درصد موارد ممکن است باعث مرگ بیمار گردد (۴،۵). از دیگر عوارض کمتر شایع اورمی، هماتوم ساب‌دورال بوده که در بعضی از مطالعات به شیوع ۵ تا ۱۵ درصدی آن اشاره شده است. این نوع خونریزی معمولاً در لوب فرونتال یا پاریتال اتفاق افتاده و معمولاً یک‌طرفه می‌باشد. اما در ۱۵ درصد موارد نیز بصورت دوطرفه رخ می‌دهد.

مفیدی که تجویز استروژن در اصلاح عملکرد پلاکت‌ها در بیماران مبتلا به اورمی دارد به دلیل کاهش تولید NO می‌باشد (۲۴).

کم خونی

در مطالعات مختلف نقش کم خونی در افزایش تمایل به خونریزی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بصورت گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است و بر اساس این مطالعات یک ارتباط منفی بین غلظت هماتوکریت و زمان BT دیده شده است. همچنین در بعضی از بررسی‌ها نشان داده شده که اگر غلظت هماتوکریت بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه با تجویز خون و یا اریتروپویتین به بالاتر از ۳۰ درصد رسانده شود بطور قابل توجهی BT کوتاه گردیده و عملکرد پلاکتی اصلاح می‌شود که این موضوع به عوامل رئولوژیک نسبت داده شده است (۲۸). بر این اساس هنگامی که هماتوکریت به بالاتر از ۳۰ درصد افزایش می‌یابد سلول‌های قرمز خون (RBC) عمدتاً نواحی مرکزی عروق را اشغال کرده و پلاکت‌ها در محیط و در تماس با سطوح اندوتلیال عروق قرار می‌گیرند و همین باعث می‌شود که پلاکت‌ها در صورت آسیب عروقی، به اندوتلیوم چسبیده و میخ پلاکتی را تشکیل دهند و بنابراین باعث تسریع در بهبود آسیب عروقی شوند. برعکس هنگامی که کم خونی وجود دارد پلاکت‌ها به مرکز عروق مهاجرت می‌نمایند و همین باعث می‌شود که تماس آنها با اندوتلیوم کاهش یابد و در نتیجه عملکرد آنها در اصلاح آسیب عروقی نیز دچار اختلال گردد (۲۹،۳۰).

تجمع سموم اورمیک

با توجه به اینکه در مطالعات متعدد دیده شده که انجام دیالیز حاد دارای اثرات مفیدی بر اصلاح اختلالات پلاکتی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد، این موضوع به خوبی نشان دهنده تاثیر این توکسین‌ها بر اختلال عملکرد پلاکتی این بیماران است (۲۵). همچنین مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد در صورتیکه پلاکت‌های بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه با پلاسمای افراد نرمال مخلوط شود عملکرد آنها طبیعی و چنانچه پلاکت‌های افراد نرمال با پلاسمای بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مخلوط گردد، عملکرد آنها دچار اختلال می‌شود و هر دوی این یافته‌ها به خوبی نشان می‌دهد که توکسین‌های موجود در پلاسمای بیماران

^۱ Venipuncture

از علائم این نوع خونریزی می‌توان به سردرد، تهوع، استفراغ، تشنج، پرفشاری خون، خواب‌آلودگی، گیجی و کما اشاره نمود. پیش‌آگهی این نوع خونریزی نیز وابسته به مرحله تشخیص آن بوده و در بیمارانی که نیازمند جراحی اورژانس هستند تا ۹۰ درصد موارد ممکن است با مرگ‌ومیر همراه باشد (۱۳،۳۱).

بروز خونریزی بصورت خودبخود در ناحیه رتروپریتوئن از عوارض نادر در بیماران مبتلا به اورمی است و اشاره شده است که عوامل مستعد کننده آن، تروما، گذاشتن کاتتر فمورال، مصرف داروهای آنتی‌کوآگولان و وجود بیماری پلی‌کیستیک کلیه است. تظاهرات بالینی آن درد ناگهانی شکم، پهلوی، پشت و یا ران همراه با افت فشار خون بوده و ممکن است تنها علامت آن افت هماتوکریت بدون شواهد واضح خونریزی باشد. برای تشخیص این نوع خونریزی می‌توان از سی‌تی اسکن سود جست (۵،۱۵،۳۱).

هماتوم ساب‌کپسولار کبدی و خونریزی داخل چشمی نیز از عوارض جدیداً شناخته شده اورمی می‌باشند. بیماران مبتلا به هماتوم ساب‌کپسولار کبدی بطور تیپیک ممکن است دچار درد ناحیه فوقانی راست شکم و تب گردیده و در بعضی از موارد ممکن است افزایش بیلی‌روبین و آلکالین فسفاتاز همراه با کاهش هماتوکریت داشته باشند (۲۶،۳۲).

بر اساس بعضی از گزارشات موجود درصد بالایی از بیماران دیالیزی و پیوندی بعد از عمل کاتاراکت دچار خونریزی داخل چشمی همراه با کاهش دید گذرا می‌شوند و لذا لازم است این بیماران از این نظر نیز مورد بررسی قرار گیرند (۴،۱۵،۳۳). در اینجا لازم است به این نکته اشاره شود که مصرف آسپرین در افراد مبتلا به نارسایی مزمن کلیه ممکن است باعث طولانی‌تر شدن BT نسبت به افراد نرمال شود لذا توجه به این موضوع ضروری است. همچنین بر اساس بعضی از گزارشات موجود حتی مصرف دوزهای متوسط آسپرین (۱۶ mg/day) نیز ممکن است باعث طولانی شدن BT و شیوع بیشتر خونریزی دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه شود (۳۴).

اقدامات درمانی توصیه شده

بطور کلی در بیمارانی که علامت‌دار نیستند نیاز به درمان اختصاصی وجود ندارد. با این وجود در بیمارانی که مبتلا به خونریزی فعال هستند و یا کاندید انجام پروسیجرهای جراحی و یا بیوپسی کلیه، کبد و غیره می‌باشند اقدامات مختلفی در این رابطه توصیه شده است (۳۵-۵۵). این اقدامات از نظر شروع و طول اثر با هم متفاوت بوده و بطور خلاصه در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲- روش‌های مدیریت و درمان عوارض خونریزی دهنده اورمی

اقدامات درمانی توصیه شده	منابع
در بیماران با عوارض خونریزی دهنده یا در مواردی که قرار است بیمار تحت یک جراحی مائور قرار بگیرد دیالیز کافی باید انجام شود	Cases et al. 1992 Livio et al. 1982 Hedges et al. 2007
آنمی حاد باید سریعاً اصلاح شده و هماتوکریت توسط تزریق خون به ۳۰ درصد یا بالاتر افزایش یابد	
جهت اصلاح طولانی مدت آنمی، اریتروپویتین تجویز شود	
خونریزی حاد ممکن است با انفوزیون وریدی دسموپرسین با دوز ۰/۳ mg/kg در ۵۰ سی‌سی سالین طی ۳۰ دقیقه یا بوسیله تزریق زیر جلدی با همان دوز کنترل شود	
تجویز داخل بینی دسموپرسین با دوز ۳ mg/kg هم می‌تواند مفید باشد. اثر دسموپرسین کوتاه مدت است و با تجویز دوزهای مکرر اثر آن کاهش می‌یابد	Zeigler et al. 1992 Mannucci et al. 1983 Beladi et al. 2012
خونریزی مداوم و مزمن ممکن است با انفوزیون داخل وریدی استروژن کونژوگه بطور موثر درمان شود دوز معمول آن ۰/۶ mg/kg در روز برای ۵ روز است	Heisteringer et al. 1990 Livio et al. 1986 Bronner et al. 1986 Vigano et al. 1988 Sloand et al. 1988

انجام همودیالیز و یا دیالیز صفاقی

انجام دیالیز شامل همودیالیز و یا دیالیز صفاقی می‌تواند بصورت نسبی اختلالات پلاکتی را اصلاح و BT را تقریباً در دو سوم بیماران اورمی اصلاح نماید (۴۷-۴۵). با عنایت به اینکه در هنگام همودیالیز نیاز به تجویز هپارین که خود باعث خونریزی می‌شود وجود دارد، دیالیز صفاقی در بیمارانی که خونریزی فعال دارند ترجیح داده می‌شود (۵۰-۴۸). با این وجود در بیمارانی که نیاز به همودیالیز مزمن دارند می‌توان از بعضی اقدامات جهت اصلاح خونریزی استفاده نمود که از این جمله می‌توان به استفاده از حداقل هپارین و یا روش Regional Heparin، اجتناب از همه ضد انعقادها در هنگام همودیالیز و یا انجام همودیالیز با استفاده از پروستاسیکلین و یا تجویز سیترات به عنوان ضد انعقاد نام برد (۳۲).

اصلاح کم خونی

اصلاح آنمی و رساندن هماتوکریت به حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد باعث کاهش BT در بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌گردد و گاهی حتی آن را به حد نرمال می‌رساند (۲۹،۳۰). این اقدام باعث می‌شود که تجمع پلاکتی و چسبندگی پلاکت‌ها به سلول‌های اندوتلیال افزایش یابد و از این رو اختلالات پلاکتی گفته شده اصلاح گردد. بر اساس بررسی‌های انجام شده طول مدت اثر اصلاح آنمی تا زمانی است که هماتوکریت در همین حدود حفظ گردد و با کاهش آن نیز از بین خواهد رفت. همچنین اشاره شده که تجویز عواملی که باعث تحریک اریتروپوئیز می‌شوند از قبیل اریتروپویتین علاوه بر اصلاح آنمی، بطور مستقیم نیز باعث بهبود عملکرد پلاکت می‌گردند. از مکانیسم‌های احتمالی بروز این اثر می‌توان به ازدیاد تعداد مولکول‌های GpIIb/IIIa روی غشاء پلاکت، بهبود نقص فسفوریلاسیون پروتئین‌های پلاکت^۱ و بهبود پیام‌های پلاکت - کلسیم اشاره نمود (۲۸،۳۵،۴۲).

تزریق کرایوپرسپیتیت

تجویز کرایوپرسپیتیت بصورت انفوزیون ۱۰ واحد هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت می‌تواند باعث کاهش BT در بسیاری از بیماران مبتلا به

نارسایی مزمن کلیه شود (۴۴). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تاثیر این فرآورده در اصلاح BT در عرض یک ساعت شروع گردیده و به مدت ۴ تا ۲۴ ساعت تداوم خواهد داشت. احتمالاً تاثیر کرایوپرسپیتیت بدلیل وجود داشتن موادی همچون فاکتور ۸ و مولتی‌مرهای vWF که باعث افزایش تجمع پلاکتی در این فرآورده می‌باشد (۴۰).

با توجه به اینکه تجویز این فرآورده خونی خطر بروز عوارض عفونی را به همراه دارد، استفاده از این اقدام فقط برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که دچار خونریزی‌های تهدید کننده حیات شده و به درمان‌هایی مثل دسموپرسین و تجویز خون مقاوم باشند.

تجویز دسموپرسین

یکی از ساده‌ترین و کم خطرترین اقدامات درمانی برای اصلاح اختلالات پلاکتی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، تجویز داروی دسموپرسین (dDAVP) است که یک آنالوگ هورمون ضد ادراری با اثرات کم گشادکنندگی عروق بوده و اشاره شده که در حداقل ۵۰ درصد این بیماران مؤثر است. به نظر می‌رسد که مکانیسم آن افزایش آزادسازی فاکتور ۸ و مولتی‌مرهای vWF از سلول‌های اندوتلیال است (۱۹،۳۶،۴۳).

بهترین شیوه تجویز دسموپرسین، روش وریدی است و توصیه می‌شود که با دوز ۰/۳ mg/kg در ۵۰ سی‌سی سرم سالین حل شده و در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه داده شود. به عنوان جایگزین می‌توان همین دوز را بصورت زیر پوستی و یا بصورت اینترانازال تجویز نمود (۳۶). اثر این دارو در عرض یک ساعت شروع و به مدت ۴ تا ۲۴ ساعت تداوم خواهد داشت (۳۷).

از دسموپرسین بیشتر برای درمان خونریزی‌های حاد و یا آمادگی برای بیوپسی کلیه استفاده می‌گردد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بعد از دومین تجویز این دارو بدلیل تخلیه ذخایر مولتی-مرها در سلول‌های اندوتلیال، تاکی‌فیلاکسی رخ داده و تجویز مجدد آن تاثیر کمتری در اصلاح اختلالات پلاکتی خواهد داشت. در بعضی از مطالعات اشاره شده است که تجویز دسموپرسین همراه با اصلاح آنمی، اثرات تجمعی در کاهش BT بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه دارد (۳۶).

^۱ Thrombin Induced Phosphorylation

مطالعات اولیه نشان دهنده تاثیر آن از طریق کاهش تولید NO می باشد (۴۱،۵۲،۵۳).

همچنین مطالعات نشان داده اند که استروژن باعث کاهش تولید L- آرژنین که پیش ساز NO است می شود و احتمالاً از این طریق اثر خود را در اصلاح اختلالات پلاکتی اعمال می نماید (۵۴).

■ نتیجه گیری

افزایش تمایل به خونریزی در بیماران اورمیک شایع بوده و اختلال عملکرد پلاکتی، از مهم ترین علل آن می باشد. با توجه به اهمیت کنترل خونریزی در این بیماران لازم است جهت جلوگیری از عوارض تهدید کننده حیات، درمان های مختلف مانند اصلاح آنمی، دسموپرسی، کرایوپرسیپیتیت، استروژن و دیالیز مورد استفاده قرار گیرد.

در پایان لازم است به این نکته اشاره شود که با وجود مطالعات زیاد در رابطه با اختلال عملکرد پلاکت در بیماران اورمیک، نیاز به انجام پژوهش های بیشتر در این زمینه وجود دارد.

استروژن کونژوگه

تجویز نمودن استروژن کونژوگه به مقدار ۰/۶ mg/kg وریدی روزانه به مدت ۵ روز و یا ۲/۵ تا ۲۵ میلی گرم پرمارین خوراکی در روز و یا ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم استرادیول داخل پوستی دوبار در هفته می تواند باعث کنترل خونریزی و با مدت اثر بیشتر شود (۴۱-۴۰،۳۸). اشاره شده است که اثر استروژن کونژوگه در روز اول تجویز آن شروع و در روز ۵ تا ۷ به حداکثر میزان خود می رسد. مدت اثر استروژن کونژوگه نیز تا یک هفته و یا حتی بیشتر بعد از قطع دارو ادامه پیدا خواهد کرد (۴۱،۴۰). اثر این دارو وابسته به دوز آن بوده و عمدتاً به دلیل استرادیول است. لازم به ذکر است که مصرف طولانی مدت این دارو به دلیل عوارض جانبی آن محدود می باشد (۴۱،۵۱).

اشاره شده که ممکن است ترکیبات دیگری که اثرات استروژنی ضعیف دارند نیز در اصلاح اختلالات پلاکتی مفید باشند (۳۶). بر اساس مطالعات موجود مکانیسم دقیق اثر استروژن در اصلاح خونریزی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مشخص نیست اما

■ References

1. Beladi Mousavi SS, Alemzadeh A, Mousavi MJ, Cheraghian B. Outcome of Patients on Hemodialysis in Khuzestan, Iran. NDT plus. 2011; 4(2): 143-4.
2. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the USRDS 2008 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 1-374.
3. Beladi Mousavi SS, Alemzadeh Ansari MJ, Alemzadeh Ansari MH, Beladi Mousavi M. Long-term Survival of Patients with End-stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis a Multicenter Study in Iran. Iran J Kidney Dis. 2012; 6(6): 452-6.
4. Morgagni GB. Opera Omnia Ex Typographia Remondiniana. Venezia, Italy, 1764.
5. Rath CE, Mailliard JA, Schreiner GE. Bleeding Tendency in Uremia. N Engl J Med. 1957; 257(17): 808.
6. Ferguson JH, Lewis JH, Zucker MB. Bleeding Tendency in Uremia. Blood. 1956; 11(12): 1073.
7. Weigert AL, Schafer AI. Uremic Bleeding: Pathogenesis and Therapy. Am J Med Sci. 1998; 316(2): 94-104.
8. Koo JY, Kadonaga JN, Wintroub BV, Lozada Nur FI. The Development Of B-Cell Lymphoma in a Patient with Psoriasis Treated with Cyclosporine. J Am Acad Dermatol. 1992; 26: 836-40.
9. Molino D, De Lucia D, Gaspere De Santo N. Coagulation Disorders in Uremia. Semin Nephrol. 2006; 26: 46-51.
10. Steiner RW, Coggins C, Carvalho AC. Bleeding Time in Uremia: a Useful Test to Assess Clinical Bleeding. Am J Hematol. 1979; 7(2): 107-17.
11. Escolar G, Cases A, Bastida E, Garrido M, Lbpez J, Revert L, et al. Uremic Platelets Have a Functional Defect Affecting the Interaction of Von Willebrand Factor with Glycoprotein IIB-IIIA. Blood. 1990; 76(7): 1336-40.
12. Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired Function of Platelet Membrane Glycoprotein IIB-IIIA in End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol. 1994; 5(1): 36-46.



13. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, et al. Reversible Activation Defect of the Platelet Glycoprotein IIB-IIIa Complex in Patients with Uremia. *Am J Kidney Dis*. 1993; 22(5): 668-76.
14. Maejima M, Takahashi S, Hatano M. Platelet Aggregation in Chronic Renal Failure-Whole Blood Aggregation and Effect of Guanidino Compounds. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1991; 33(2): 201-12.
15. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic Platelet Dysfunction: Past and Present. *Curr Hematol Rep*. 2005; 4(5): 359-67.
16. Lee HK, Kim YJ, Jeong JU, Park JS, Chi HS, Kim SB. Desmopressin Improves Platelet Dysfunction Measured by In Vitro Closure Time in Uremic Patients. *Nephron Clin Pract*. 2010; 114(4): 248-52.
17. Waki K, Hayashi A, Ikeda S, Ikeda S, Nagatsuka K, Honma Y, et al. Measuring Platelet Aggregation in Dialysis Patients with a Whole Blood Aggregometer by The Screen Filtration Pressure Method. *Ther Apher Dial*. 2011; 15(2): 203-6.
18. Marques M, Sacristán D, Mateos-Cáceres PJ, Herrero J, Arribas MJ, González-Armengol JJ, et al. Different Protein Expression in Normal and Dysfunctional Platelets from Uremic Patients. *J Nephrol*. 2010; 23(1): 90-101.
19. Zeigler ZR, Megaludis A, Fraley DS. Desmopressin (d-DAVP) Effects on Platelet Rheology and Von Willebrand Factor Activities in Uremia. *Am J Hematol*. 1992; 39(2): 90-5.
20. Heisteringer M, Stockenhuber F, Schneider B, Pabinger I, Brenner B, Wagner B, et al. Effect of Conjugated Estrogens on Platelet Function and Prostacyclin Generation in CRF. *Kidney Int*. 1990; 38(6):1181-6.
21. Remuzzi G1, Perico N, Zoja C, Corna D, Macconi D, Viganò G. Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide in the Bleeding Tendency of Uremia. *J Clin Invest*. 1990; 86(5): 1768-71.
22. Noris M, Remuzzi G. Uremic Bleeding: Closing the Circle After 30 Years of Controversies?. *Blood*. 1999; 94(8): 2569-74.
23. Aiello S, Noris M, Todeschini M, Zappella S, Foglieni C, Benigni A, et al. Renal and Systemic Nitric Oxide Synthesis in Rats with Renal Mass Reduction. *Kidney Int*. 1997; 52(1): 171-81.
24. Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M, et al. Enhanced Nitric Oxide Synthesis in Uremia: Implications for Platelet Dysfunction and Dialysis Hypotension. *Kidney Int*. 1993; 44(2): 445-50.
25. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet Dysfunction in Uremia. Multifaceted Defect Partially Corrected by Dialysis. *Am J Med*. 1985; 79(5): 552-9.
26. Steiner RW, Coggins C, Carvalho AC. Bleeding Time in Uremia: a Useful Test to Assess Clinical Bleeding. *Am J Hematol*. 1979; 7(2): 107-17.
27. Linthorst GE, Avis HJ, Levi M. Uremic Thrombocytopathy Is Not about Urea. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(5): 753-5.
28. Tamadon MR, Beladi-Mousavi SS. Erythropoietin; a Review on Current Knowledge and New Concepts. *J Ren Inj Prev*. 2013; 2(4): 119-21.
29. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, Lopez-Pedret J, Revert L, et al. Recombinant Human Erythropoietin Treatment Improves Platelet Function in Uremic Patients. *Kidney Int*. 1992; 42(3): 668-72.
30. Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G. Uraemic Bleeding: Role of Anaemia and Beneficial Effect of Red Cell Transfusions. *Lancet* 1982; 2(8306): 1013-5.
31. Gordz S, Mrowietz C, Pindur G, Park JW, Jung F. Effect of Desmopressin (DDAVP) on Platelet Membrane Glycoprotein Expression in Patients with Von Willebrand's Disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005; 32(2): 83-7.
32. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of Bleeding in Dialysis Patients. *Semin Dial*. 2009; 22(3): 279-86.
33. Eknoyan G, Wacksman SJ, Glueck HI, Will JJ. Platelet Function in Renal Failure. *N Engl J Med*. 1969; 280(13): 677-81.
34. Gaspari F, Viganò G, Orisio S, Bonati M, Livio M, Remuzzi G. Aspirin Prolongs Bleeding Time in Uremia by a Mechanism Distinct from Platelet Cyclooxygenase Inhibition. *J Clin Invest*. 1987; 79(6):1788-97.
35. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based Treatment Recommendations for Uremic Bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 3(3): 138-53.
36. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, et al. Deamino-8-D-arginine Vasopressin Shortens the Bleeding Time in Uremia. *N Engl J Med*. 1983; 308(1): 8-12.
37. Beladi Musavi SS, Beladi Musavi M, Hayati F, Talebzadeh M. Effect of Intranasal DDAVP in Prevention of Hypotension during Hemodialysis. *Nefrologia*. 2012; 32(1): 89-93.

38. Livio M, Mannucci PM, Viganò G, Mingardi G, Lombardi R, Mecca G, et al. Conjugated Estrogens for the Management of Bleeding Associated with Renal Failure. *N Engl J Med*. 1986; 315(12): 731-5.
39. Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT, Marsh WH. Estrogen-progesterone Therapy for Bleeding Gastrointestinal Telangiectasias in Chronic Renal Failure. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med*. 1986; 105(3): 371-4.
40. Viganò G, Gaspari F, Locatelli M, Pusineri F, Bonati M, Remuzzi G. Dose-effect and Pharmacokinetics of Estrogens Given to Correct Bleeding Time in Uremia. *Kidney Int*. 1988; 34(6): 853-8.
41. Sloand JA, Schiff MJ. Beneficial Effect of Low-Dose Transdermal Estrogen on Bleeding Time and Clinical Bleeding in Uremia. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26(1): 22-6.
42. Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen L, Vanrusselt M, Vermeylen J. Haemostatic Effects of Recombinant Human Erythropoietin in Chronic Haemodialysis Patients. *Thromb Haemost*. 1989; 61(1): 117-21.
43. Mannucci, PM. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of Bleeding Disorders: the First 20 Years. *Blood*. 1997; 90(7): 2515-21.
44. Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D. Treatment of the Bleeding Tendency in Uremia with Cryoprecipitate. *N Engl J Med*. 1980; 303(23): 1318-22.
45. Stewart JH, Castaldi PA. Uraemic Bleeding: a Reversible Platelet Defect Corrected by Dialysis. *Q J Med*. 1967; 36(143): 409-23.
46. Nenci GG, Berrettini M, Agnelli G, Parise P, Buoncrisiani U, Ballatori E. Effect of Peritoneal Dialysis, Haemodialysis and Kidney Transplantation on Blood Platelet Function. I. Platelet Aggregation by ADP and Epinephrine. *Nephron*. 1979; 23(6): 287-92.
47. Lindsay RM, Friesen M, Aronstam A, Andrus F, Clark WF, Linton AL. Improvement of Platelet Function by Increased Frequency of Hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1978; 10(2): 67-70.
48. Beladi- Mousavi SS, Hosaini Nejad K, Zeraati AA. The Evaluation of Dialysis Adequacy by Kt/Vin Hemodialysis Patients. *Sci Med J Ahwaz Jundishapur Univ Med Sci*. 2012; 11(1): 43-8.
49. Beladi Mousavi SS, Sametzadeh M, Hayati F, Fatemi SM. Evaluation of Acquired Cystic Kidney Disease in Patients on Hemodialysis with Ultrasonography. *Iran J Kidney Dis*. 2010; 4(3): 223-6.
50. Feily A, Dormanesh B, Ghorbani AR, Moosavi Z, Kouchak M, Cheraghian B, et al. Efficacy of Topical Cromolyn Sodium 4% on Pruritus in Uremic Nephrogenic Patients: a Randomized Double-Blind Study in 60 Patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012; 50(7): 510-3.
51. Viganò G, Zoja C, Corna D, Rossini M, Pusineri F, Garattini S, et al. 17 Beta-estradiol Is the Most Active Component of the Conjugated Estrogen Mixture Active on Uremic Bleeding by a Receptor Mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 252(1): 344-8.
52. Shemin D, Elnour M, Amarantes B, Abuelo JG, Chazan JA. Oral Estrogens Decrease Bleeding Time and Improve Clinical Bleeding in Patients with Renal Failure. *Am J Med*. 1990; 89(4): 436-40.
53. Zoja C, Noris M, Corna D, Viganò G, Perico N, de Gaetano G, et al. L-arginine, the Precursor of Nitric Oxide, Abolishes the Effect of Estrogens on Bleeding Time in Experimental Uremia. *Lab Invest*. 1991; 65(4): 479-83.
54. Beladi Mousavi SS, Hayati F, Ebadi Borna K, Beladi Mousavi Z. Comparison of Low Dose Oral Conjugated Estrogen with Cryoprecipitate in Prevention of Bleeding among Patients with Acute Renal Failure Who Underwent Kidney Biopsy. *Sci Med J Ahwaz Jundishapur Univ Med Sci*. 2013; 12(5): 509-17.



Platelet Dysfunction among Patients with End Stage Renal Diseases (Review Article)

Seyed Seifollah Beladi Mousavi¹, Mohammad Faramarzi², Abas Ali Zeraati^{*3}, Fereshteh Mamdouhi⁴

1- Associated Professor, Chronic Renal Failure Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Medical Student, Chronic Renal Failure Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3- Associated Professor, Kidney Transplantation Complications Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

4- Assistant Professor, Kidney Transplantation Complications Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received Date: 2014/08/27

Accepted Date: 2015/05/05

Abstract

Introduction and Aims

Platelet dysfunction is a major determinant of bleeding among patients with end stage renal disease (ESRD). The present article has summarized some of published articles about clinical and laboratory manifestations, pathogenesis and treatment of platelet dysfunction among these patients.

Materials and Methods

Collecting current data, many studies have reviewed with key words of platelet dysfunction, bleeding and ESRD in a variety of sources such as PubMed, Scopus, and etc. Manuscripts published in English and Persian languages as full-text articles were included in our study.

Results

The causes of platelet impairment among patients with ESRD are multifactorial and include anemia, accumulation of uremic toxins, von willebrand factor dysfunction and increase synthesis of prostacyclin and nitric oxide which are platelet inhibitor. Although specific therapy is not required in patients without bleeding, however correction of platelet dysfunction is desirable among patients with active bleeding or patients who candidate for kidney or liver biopsy. Treatment options include correction of anemia, dialysis, administration of desmopressin which increase release of VIII factor and von willebrand factor multimers from endothelial cells, cryoprecipitate and conjugated estrogens.

Conclusion

Excessive bleeding may occur among uremic patients in response to injury or invasive and noninvasive procedures and therefore appropriate treatment should be performed among these patients.

Keywords

Platelet Dysfunction, End Stage Renal Disease, Bleeding

* **Corresponding Author:** Mashhad University of Medical Sciences, Kidney Transplantation Complications Research Center.

Email: Zeraatia@mums.ac.ir