

25

Uremic bleeding

อังกริยา วิพัฒน์กิจเจริญ

กุลยา ตรรกวาทการ

ภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติในผู้ป่วยไตวาย (uremic bleeding) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติโดยมีสาเหตุจากหลายปัจจัยร่วมกัน ทำให้ผู้ป่วยไตวายมีโอกาสเกิดเลือดออกได้ง่ายกว่าคนปกติ โดยความรุนแรงของภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติสามารถพบได้ตั้งแต่การเกิดรอยช้ำที่ผิวหนัง การมีเลือดออกที่เยื่อต่างๆ เช่น เลือดกำเดา เลือดออกตามไรฟัน และการมีเลือดออกที่อวัยวะภายในซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต เช่น ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง นอกจากนี้ผู้ป่วยไตวายยังมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกหลังการผ่าตัด เช่น การผ่าตัด หรือการเจาะชิ้นเนื้อไต ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอาจรุนแรงจนทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำจากการเสียเลือด ภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือเสียชีวิตได้ การเข้าใจกลไกความผิดปกติของภาวะ uremic bleeding นำไปสู่วิธีการป้องกันและให้การรักษาย่างเหมาะสม เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กลไกการห้ามเลือดระดับปฐมภูมิในภาวะปกติ (normal primary hemostatic mechanism)

เมื่อมีการบาดเจ็บของหลอดเลือดและเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) จะมีการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) เพื่อให้เกิดการหยุดเลือด และเมื่อเกิดการสัมผัสระหว่างเลือดและ collagen รวมทั้ง extracellular matrix อื่น ๆ ในชั้นใต้เซลล์บุผนังหลอดเลือด จะกระตุ้นให้เกิดการจับตัวกับเกล็ดเลือด โดยมี von Willebrand factor (vWF) ซึ่งเป็นสารที่ถูกสร้างจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและเกล็ดเลือดทำหน้าที่เป็น cell adhesion molecule ที่สำคัญ โดย vWF จะจับกับ collagen ของหลอดเลือดและ glycoprotein IIb/IX receptor (GPIIb/IX receptor) บนเกล็ดเลือด ช่วยให้เกิดการยึดเกาะของเกล็ดเลือด (platelet adhesion) หลังจากนั้นเกล็ดเลือดจะถูกกระตุ้น (platelet activation) ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและหลั่งสารต่าง ๆ เพื่อให้เกล็ดเลือดมีความสามารถในการทำงานมากขึ้นได้แก่ สาร vWF fibrinogen และ fibronectin จาก α -granule สารกลุ่ม serotonin และ adenosine diphosphate (ADP) จาก dense granule นอกจากนี้เกล็ดเลือดยังสร้าง thromboxane A₂ (TXA₂) ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและเป็นตัวกระตุ้นเกล็ดเลือดที่สำคัญ เกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ glycoprotein IIb/IIIa receptor (GP IIb/IIIa) ที่ผิวของเกล็ดเลือดให้พร้อมทำงาน โดย GP IIb/IIIa มีความสามารถในการจับ

กับ vWF และ fibrinogen ได้อย่างเหนียวแน่น ทำหน้าที่เชื่อมเกล็ดเลือดเข้าด้วยกัน นำไปสู่การเกาะของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) เกิดการสร้างเป็น platelet plug ในบริเวณที่มีการบาดเจ็บของหลอดเลือด หลังจากนั้นจะเข้าสู่กระบวนการของ coagulation cascade ต่อไป⁽¹⁾

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวาย (pathophysiology of uremic bleeding)

ในผู้ป่วยไตวายพบว่ามีการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ ทั้งในกระบวนการยึดเกาะ (platelet adhesion) การกระตุ้น (platelet activation) และการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ผ่านกลไกต่าง ๆ ดังนี้

1. การทำงานผิดปกติของ vWF (vWF dysfunction)

ในผู้ป่วยโรคไตพบว่ามีการทำงานของ vWF ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดการยึดเกาะและเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด^(2, 3) นอกจากนั้นการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง vWF และ GP Ib/IX receptor ที่ลดลง จะนำไปสู่กระบวนการสร้างสาร ADP และ TXA2 ที่น้อยลง และทำให้กระบวนการกระตุ้นเกล็ดเลือดลดลงตามไปด้วย⁽³⁾

2. การเพิ่มขึ้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP)

ในผู้ป่วยที่มีไตวายจะมีปริมาณของ prostacyclin เพิ่มขึ้น โดย prostacyclin เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการสร้าง cAMP ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ intracellular calcium mobilization ทำให้เกิดการสร้าง ADP และ TXA2 ลดลง⁽⁴⁾

3. การเพิ่มขึ้นของ nitric oxide และ cyclic guanosine monophosphate (cGMP)

ผู้ป่วยที่มีไตวายจะมีระดับของ inflammatory cytokine เช่น tumor necrosis factor alpha และ interleukin 1β เพิ่มขึ้น ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง nitric oxide และส่งผลให้เกิด cGMP ที่เพิ่มขึ้น โดย nitric oxide และ cGMP ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ยับยั้งการยึดเหนี่ยวระหว่างเกล็ดเลือดและเซลล์บุหลอดเลือด นอกจากนั้นยังมีส่วนต่อการเกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดผ่านการสร้าง ADP และ TXA2 ที่ลดลง^(3, 5)

4. สารพิษยูรีเมีย (uremic toxins)

ผู้ป่วยโรคไตจะมีการสะสมของสารที่ถูกขับออกทางไตได้ในภาวะปกติ ซึ่งเรียกดังกล่าวว่าสารพิษยูรีเมีย โดยสารพิษยูรีเมียที่พบว่าเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติได้แก่ methylguanidine guanidosuccinic acid (GSA) และ phenolic acid โดย methylguanidine และ GSA มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ nitric oxide และนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ cGMP ดังที่ได้กล่าวข้างต้น⁽⁶⁾ นอกจากนั้นจากการศึกษาพบว่า GSA และ phenolic acid มีผลต่อการยับยั้งการทำงานของ ADP ทำให้เกิดการเกาะของเกล็ดเลือดผิดปกติ (inhibit ADP-induced platelet aggregation)⁽⁷⁾ ขณะที่สารพิษยูรีเมียตัวอื่น ๆ เช่น urea แม้ว่าจะเป็น surrogate marker ที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไต แต่พบว่าไม่ใช่ปัจจัยหลักที่ส่งผลให้เกิดภาวะ uremic bleeding นอกจากนั้นยังพบว่าระดับของ urea ไม่สามารถพยากรณ์การเกิดการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติจากการวัด bleeding time ได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁸⁾

5. ความผิดปกติของสารในเกล็ดเลือด (subnormal dense granule content)

จากการศึกษาพบว่าเกล็ดเลือดของผู้ป่วยโรคไตมีความผิดปกติในขั้นตอนการเก็บ (storage) และการหลั่งสาร (secretion) ADP และ serotonin จาก dense granule ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นเกล็ดเลือดที่สำคัญ⁽³⁾

6. ภาวะโลหิตจาง (anemia)

กลไกของภาวะโลหิตจางที่ส่งเสริมภาวะ uremic bleeding นั้นมีความสัมพันธ์กับการไหลของเลือดเป็นแนวนานกับหลอดเลือด (laminar blood flow) กล่าวคือเป็นการไหลของเลือดที่เป็นแนวตรงไปตามความยาวของหลอดเลือดขนานกันเป็นชั้น ๆ ในภาวะที่ความเข้มข้นเลือดมีค่าปกติการไหลของเลือดจะเป็นแบบ laminar blood flow โดยมีเม็ดเลือดแดงไหลอยู่กลางของหลอดเลือด และผลักให้เกล็ดเลือดไปอยู่ด้านข้างของหลอดเลือดและอยู่ใกล้กับเซลล์บุผิวหลอดเลือด เมื่อเกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด เกล็ดเลือดจึงถูกกระตุ้นและสามารถทำงานเพื่อหยุดเลือดออกได้มีประสิทธิภาพ ในผู้ป่วยไตวายจะมีการผลิตเม็ดเลือดแดงลดลง โดยมีสาเหตุหลักมาจากขาดฮอร์โมน erythropoietin (EPO) ทำให้เกล็ดเลือดไหลอยู่บริเวณกลางหลอดเลือดและอยู่ห่างจากผนังหลอดเลือดมากขึ้น เมื่อเกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดเกล็ดเลือดจึงทำงานได้มีประสิทธิภาพน้อยกว่าภาวะปกติ นอกจากนั้นเม็ดเลือดแดงสามารถหลั่งสารกลุ่ม ADP และ TXA2 ซึ่งเป็นสารกระตุ้นเกล็ดเลือดที่สำคัญ เมื่อปริมาณเม็ดเลือดแดงลดลงการสร้างสารเหล่านี้จึงลดลงตามไปด้วย เม็ดเลือดแดงยังสามารถในการจับกับ nitric oxide และช่วยลดระดับ nitric oxide ในเลือด⁽⁹⁾ มีการศึกษาพบว่าเมื่อปริมาณความเข้มข้นเลือด (hematocrit) มากกว่าร้อยละ 30 ไม่ว่าจากการให้เลือด (transfusion) หรือจากการให้ recombinant EPO จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเกล็ดเลือดให้ดีขึ้น^(10, 11)

การรักษาภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวาย

ในผู้ป่วยไตวายที่ไม่มีภาวะเลือดออกและไม่มีแผนที่จะทำการหัตถการนั้นไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกหรือมีความจำเป็นต้องเข้ารับการทำหัตถการที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดออก เช่น การผ่าตัด การเจาะชิ้นเนื้อไต จำเป็นต้องได้รับการป้องกันและแก้ไขภาวะ uremic bleeding โดยมีวิธีการรักษา ดังนี้ (ตารางที่ 1)

1. Desmopressin

Desmopressin หรือ DDAVP (1-deamino-8-d-arginine vasopressin) เป็นสารสังเคราะห์ของ vasopressin ใช้ในการรักษาโรคเบาจืด (diabetes insipidus) และ mild type I von Willebrand's disease ออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้นให้เกิดการปล่อยของ vWF และ factor VIII ที่เก็บไว้ในเกล็ดเลือดและเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดออกมา ทำให้การทำงานของเกล็ดเลือดดีขึ้น จากการศึกษาพบว่า desmopressin สามารถลด bleeding time ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁾ มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ desmopressin เทียบกับ placebo ก่อนการเจาะชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไต พบว่าการให้ desmopressin สามารถลดภาวะแทรกซ้อนด้านเลือดออกได้มากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญ^(13, 14) desmopressin มีการออกฤทธิ์ที่รวดเร็วภายใน 1 ชั่วโมง จึงเหมาะกับผู้ป่วยไตวายที่ต้องการแก้ไขภาวะเลือดออกอย่างรวดเร็วหรือจำเป็นต้องได้รับการหัตถการที่เร่งด่วน ระยะเวลาในการออกฤทธิ์อยู่ที่ประมาณ 6-12 ชั่วโมง หลังการให้ desmopressin dose แรก จะเกิดภาวะ tachy-

phylaxis เนื่อง vWF ที่เก็บไว้ถูกปล่อยออกจนหมด ทำให้อาจจะไม่เหมาะสมกับการนำไปใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีเลือดออกที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ เนื่องจากการให้ desmopressin ซ้ำนั้นอาจจะได้ประโยชน์เพิ่มเติมสำหรับอาการข้างเคียงจาก desmopressin ที่อาจพบได้ ได้แก่ อาการปวดศีรษะ อาการร้อนวูบที่ใบหน้า และภาวะโซเดียมต่ำ

การให้ desmopressin

DDAVP 0.3 - 0.4 mcg/kg in normal saline 50-100 mL iv drip in 15 minutes (ก่อนการทำหัตถการ 30-60 นาที)

2. Cryoprecipitate

Cryoprecipitate เป็นส่วนประกอบของเลือดที่ประกอบไปด้วย factor VIII, factor XIII, fibrinogen และ vWF การให้ cryoprecipitate จึงสามารถเพิ่มระดับของ vWF และช่วยเพิ่มการทำงานของโปรตีน clotting factor ในพลาสมา การศึกษาแบบ prospective พบว่าการให้ cryoprecipitate ในคนไข้ไตวายสามารถลด bleeding time และภาวะเลือดออกจากการผ่าตัดได้⁽¹⁵⁾ ปัจจุบันมีการใช้ cryoprecipitate ทั้งในการรักษาภาวะเลือดออกเฉียบพลันและการป้องกันเลือดออกก่อนทำหัตถการ cryoprecipitate สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง และมีระยะเวลาออกฤทธิ์ 24-36 ชั่วโมง ข้อควรระวังในการใช้ คือความเสี่ยงการติดเชื้อจากการรับส่วนประกอบของเลือด (transfusion-related infection) หรือเกิดภาวะแพ้ส่วนประกอบของเลือด (allergic reaction/anaphylaxis)

การให้ cryoprecipitate

Cryoprecipitate 10 bags iv drip over 30 minutes (ขณะมีเลือดออก หรือ 30-60 นาทีก่อนทำหัตถการ)

3. Estrogen

Estrogen เป็นหนึ่งในยาที่มีการศึกษารองรับเกี่ยวกับการใช้รักษาภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวายทั้งในเพศหญิงและเพศชายได้อย่างปลอดภัย กลไกการลดภาวะ uremic bleeding เชื่อว่าเกิดจากการลดการสร้างของ L-arginine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ nitric oxide ส่งผลให้ nitric oxide ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดมีปริมาณลดลง ทำให้เกล็ดเลือดสามารถเกาะตัวกันได้ดีขึ้น^(16, 17) มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ estrogen ทั้งรูปแบบ intravenous, oral และ transdermal โดยสามารถลดภาวะเลือดออกได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งในการลด bleeding time การลดภาวะเลือดออกทางคลินิก และการลดการให้เลือด⁽¹⁸⁾ การออกฤทธิ์ของ estrogen จะใช้เวลาเริ่มต้น 6 ชั่วโมงและออกฤทธิ์สูงสุดในวันที่ 5-7 วัน รวมถึงมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน คือประมาณ 14-21 วัน⁽¹⁹⁾ จึงเหมาะจะใช้เป็นการรักษาในผู้ป่วยที่มีเลือดออกและไม่ตอบสนองกับวิธีอื่นหรือเหมาะกับการใช้ป้องกันภาวะเลือดออกก่อนการทำหัตถการที่มีการกำหนดวันอย่างชัดเจน มีรายงานใช้ transdermal estrogen ในขนาดต่ำ (≤ 50 mcg/day) ในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยไตวายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นได้มีประสิทธิภาพและไม่มีผลข้างเคียง⁽²⁰⁾ ข้อควรระวังจากการใช้ estrogen คือภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke) และภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) ซึ่งพบรายงานจากการใช้ estrogen ในรูปแบบ intravenous และ oral

การให้ estrogen

Estrogen 0.6 mg/kg IV drip in 30 min daily for 5 consecutive days

Oral estrogen 50 mg daily for 7 days

Transdermal estrogen 50-100 mcg/day for 5-7 days

4. Recombinant erythropoietin (rEPO) และการให้เลือด (blood transfusion)

การให้ rEPO เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจาง โดยนอกจากจะช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงแล้ว ยังพบว่า การให้ rEPO อาจจะมีผลกระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือด โดยใช้เวลาหลังจากการให้อย่างน้อย 7 วัน และยังสามารถเพิ่มการทำงานของการทำงานของเกล็ดเลือดและเกล็ดเลือดที่มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้นด้วย มีการศึกษาที่พบว่า การให้ recombinant EPO สามารถทำให้ค่า bleeding time ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังกลับสู่ปกติได้⁽²¹⁾ อย่างไรก็ตาม การให้ rEPO เพื่อเพิ่มความเข้มข้นเลือดต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์ จึงอาจพิจารณาให้เลือดเพื่อเพิ่มความเข้มข้นเลือดมากกว่าร้อยละ 30 ขณะที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก หรือเพื่อป้องกัน uremic bleeding ก่อนทำหัตถการได้

การให้ rEPO

Recombinant erythropoietin 40-150 unit/kg IV or SC 3 ครั้งต่อสัปดาห์

5. การบำบัดทดแทนไต (dialysis)

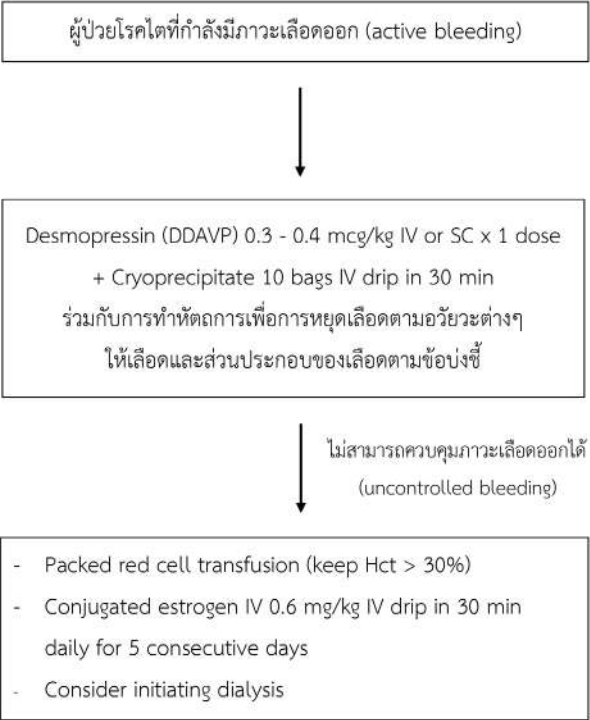
การบำบัดทดแทนไตทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และการฟอกทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) สามารถกำจัดสารพิษยูรีเมียออกจากร่างกายของผู้ป่วย ส่งผลให้การทำงานของเกล็ดเลือดมีประสิทธิภาพมากขึ้น⁽²²⁾ อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการฟอกเลือดและการล้างไตทางหน้าท้องในการลดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยไตวาย

ภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเป็นภาวะที่พบได้บ่อย ความรู้และความเข้าใจในกลไกการเกิดความผิดปกติ รวมทั้งการให้การป้องกันรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มีประสิทธิภาพ

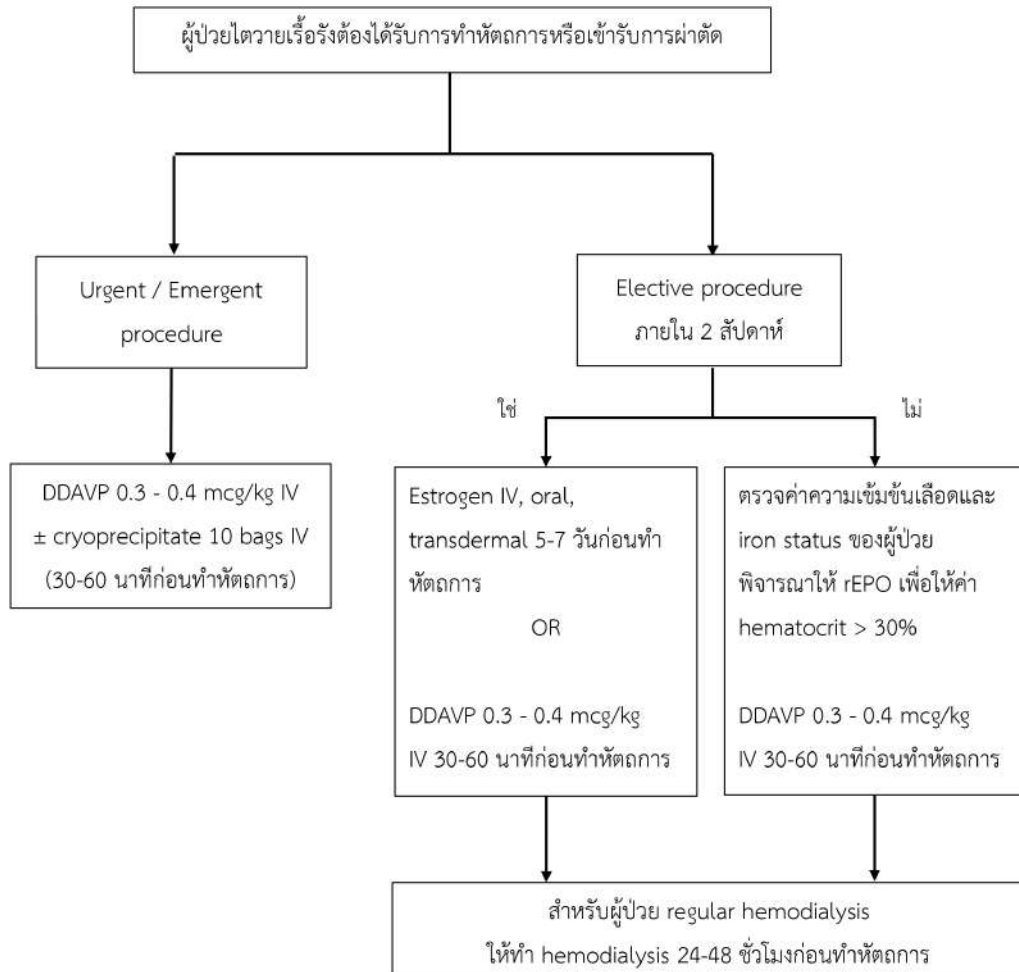
ตารางที่ 1. วิธีการรักษาภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวาย

การรักษา	Prescription	Onset	Duration	Adverse effect
Desmopression (DDAVP)	0.3 - 0.4 mcg/kg IV or SC	1 hour	6-12 hours	- Tachyphylaxis - Headache, flushing - Hyponatremia
Cryoprecipitate	10 bags IV drip over 30 min	1 hour	24-36 hours	- Transfusion-related infection - Allergic reaction

การรักษา	Prescription	Onset	Duration	Adverse effect
Estrogen	- IV: 0.6 mg/kg IV drip in 30 min daily for 5 consecutive days - Oral: 50 mg daily for 7 days - Transdermal 50-100 mcg/day for 5-7 days	6 hours	14 - 21 days	- Hepatitis - Stroke, VTE - Risk of endometrial and breast cancer
Erythropoietin	40-150 unit/kg IV 3 ครั้ง/week (Goal hematocrit >30%)	4-8 weeks	N/A	- Hypertension - Potential progression of tumorigenesis - Pure red cell aplasia
Dialysis	Adequate and regular peritoneal dialysis or hemodialysis (last hemodialysis session within 48 hours before procedure)			



แผนภูมิที่ 1. แนวทางการรักษาภาวะเลือดออกใน uremic bleeding



แผนภูมิที่ 2. แนวทางการป้องกันภาวะ uremic bleeding

เอกสารอ้างอิง

1. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, et al. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* 2011 Jul;25(4):155-67.
2. Hedges S, Dehoney S, Hooper J, Amanzadeh J, Busti A, Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007;3(3):138-53.
3. Di Minno G, Martinez J, Mckean ML, et al. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 1985, 79:552-559
4. Escolar G, Dias-Ricart M, Cases A. Uremic Platelet Dysfunction: Past and Present. *Curr Hematol Rep* 2005;4:359-67.
5. Noris M et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993;44: 445-50
6. Horowitz HI et al. Further studies on the platelet inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding. *Am J Med* 1960;49: 336-45

- 7. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, et al. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res.* 2006;118(3):417-22
- 8. O’Grady JA. Bleeding tendency in uremia. *JAMA.* 1959;169(15):1727–30.
- 9. Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martinez-Sales V, Portoles M, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood* 1991;78:154-62
- 10. Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low hematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: Effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985, 59:139-148.
- 11. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, et al. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1987, 2:1227–29.
- 12. Kohler M et al. Subcutaneous injection of desmopressin (DDAVP): evaluation of a new, more concentrated preparation. *Hemostasis.* 1989,1:38–44
- 13. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena F, Desmopressin Acetate in Percutaneous Ultrasound-Guided Kidney Biopsy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57(6):850-55.
- 14. Peters B, Hadimeri H, Molne J, Nasic S, Jensen G, Stegmayr B. Desmopressin (Octostim®) before a native kidney biopsy can reduce the risk for biopsy complications in patients with impaired renal function: A pilot study. *Nephrology* 2018;23:366-70.
- 15. Janson PA et al. Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med.* 1982, 303: 1318–22
- 16. Zoja C, Noris M, Corna D, et al. L-Arginine, the precursor of nitric oxide, abolishes the effect of estrogen on bleeding time in experimental uremia. *Lab Invest* 1991;65:479–83.
- 17. Noris M, Todeschini M, Zappella S, et al. 17Beta-Estradiol corrects hemostasis in uremic rats by limiting vascular expression of nitric oxide synthases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:626-35.
- 18. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum S, Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 1984;324:887–90.
- 19. Livio M, Sci B, Mannuccio P, Vigano G, Mingardi G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med*
- 20. Gonzales J, Bryant S, Hermes-DeSantis ER. Transdermal estradiol for the management of refractory uremic bleeding. *Am J Heath-Syst Pharm* 2018;75(9):177-83.
- 21. Zwaginga JJ et al. Treatment of uremic anemia with recombinant erythropoietin also reduces the defects in platelet adhesion and aggregation caused by uremic plasma. *Thromb Haemost.* 1991, 66: 638–47
- 22. Stewart JH and Castaldi PA. Uraemic bleeding: a reversible platelet defect corrected by dialysis. *Q J Med.* 1967, 36: 409–23