

Hemodiyaliz Hastalarında Hemostatik Sistemin Arteriyovenöz Fistül Trombozu Yönünden İncelenmesi

Evaluation of Hemostatic System in Patients with Arteriovenous Fistula Thrombosis on Hemodialysis

Erhan Ağca¹, Yunus Erdem²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Nefroloji Bilim Dalı², Ankara

Özet

Hemodiyalize giren hastalarda trombotik yöne doğru eğilim artmıştır. Bu nedenle bu hastaların hemostatik durum yönünden araştırılması planlanmıştır. Araştırma için hemodiyalize giren 45 hasta ile (27 erkek, 18 kadın) 15 sağlıklı kontrol grubu (8 erkek, 7 kadın) hemostatik parametreler açısından karşılaştırıldı. Hemodiyaliz hastalarında APC rezistansı ve rezistans oranının yüksek olduğu, AT-III ve tPA antijen düzeylerinin düşük olduğu saptandı. AVF trombozu olan vakalarda tromboz öyküsü olmayan AVF hastalarına göre anlamlı bir şekilde vWF antijen seviyelerinin yüksek olduğu saptandı. Hemodiyalize giren hastalarda APC rezistansının yüksek olduğunu, bu yüksekliğin pre-trombotik duruma yardımcı olabileceğini, AT III düşüklüğünün de yine pre-trombotik durum yönünden etkiyebileceğini, tPA düşüklüğünün hipofibrinolizi yansıttığını ve bu yüzden pre-trombotik durum olarak etki edebileceğini, AVF problemi olan hastalarda vWF yüksekliğinin bunlardaki vasküler endotel hasarının daha fazla olduğunu ve bunun da trombojenik bir faktör olarak pre-trombotik duruma katkı edebileceğini gösterdi. Hemodiyalize giren hastalarda trombotik AVF problemlerinde pre-trombotik durumların taranması ve araştırılması, AVF sağkalımı açısından önemli bir yaklaşımdır.

Anahtar kelimeler: Trombotik AVF problemi, vWF antijeni, anti-thrombin III, Aktive protein C rezistansı, tPA

Abstract

Hemodialysis patients have a tendency toward to thrombosis. AVF thrombosis is frequent in those patients. Study was aimed to evaluate patients by means of hemostatic state at our study, hemostatic parameters in haemodialysis patients with respect to healthy group were evaluated. Haemodialysis group (HDG) consisted of 45 patients (27 male, 18 female) and control group (CG) consisted of 15 healthy persons (8 male, 7 female). These parameters were evaluated whether contributing to thrombosis APC resistance is found to be higher in patient group. AT III and tPA antigen levels are low in patient group, while vWF antigen levels are high in patients with AVF problem compared to healthy subjects. Hypofibrinolysis and pre-thrombotic state were thought to play role in contributing vascular endothelial injury and AVF thrombosis. These findings reflect the pre-thrombotic state and injured vascular endothelium in HDG with AVF problems. Thus, Hemodialysis patients must be screened and evaluated by means of pre-thrombotic events for better AVF survival and outcome.

Key words: Thrombotic AVF problem, vWF antigen, anti-thrombin III, activated protein C resistance, tPA

Giriş

Hemodiyaliz, hızlı ekstrakorporeal dolaşımı sağlamak için uygun damar erişimi gerektiren bir işlemdir. Bu vasküler erişim ise genellikle primer veya sentetik arteriyovenöz fistüller sayesinde karşılanır. Ancak zamanla bu erişim birtakım komplikasyonlar sebebiyle yetmezliğe doğru gidebilir (1,2). Vasküler erişim ile ilişkili komplikasyonlar, kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda önemli bir morbidite ve hospitalizasyon sorunu teşkil etmektedir. Vasküler erişim yetmezliğinin en önemli sebebi trombozdur.

Feldman ve arkadaşlarının çalışmalarında arteriyovenöz fistül ile ilişkili morbiditenin son dönem böbrek hastalarında hastanede yatış sürelerinin %25'ine isabet ettiği ve hastane harcamalarının % 50'sini oluşturduğu rapor edilmektedir (3-6). Bu yönden trombotik risk faktörlerinin belirlenmesi klinik

olarak değer taşımaktadır (6).

Hemodiyaliz hastalarında bu sebeple trombotik olaylara yol açan, pre-trombotik durum olarak bilinen durumların araştırılması ve bu bilgiler ışığında gerekli klinik tedbirlerin alınması gerekir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde ayaktan ve düzenli olarak hemodiyalize giren 45 hasta alındı (27 erkek, 18 kadın). Kontrol grubu olarak 15 sağlıklı erişkin çalışmaya alındı (8 erkek, 7 kadın). Kontrol grubunda serum kreatinin ve idrar analizleri tamamen normal olan, herhangi bir renal veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopatisi olmayan, veya koagülasyon sistemini etkileyecek ilaç alımı olmayan bireyler çalışmaya alındı.

Hastalarda hemodiyalize bağlı olarak geliştiği düşünülen akkiz tromboz sebeplerini kesitsel olarak araştırmak için doku plazminojen aktivatör düzeyleri (tPA), von Willebrand Faktör (vWF), aktive protein C rezistansı ve rezistans düzeyi, antitrombin III (AT-III) düzeyleri, anti-fosfolipid antikörlerinden Antikardiyolipin IgG ve IgM (ACA-IgG ve ACA-IgM) hasta ve kontrol grubunda araştırıldı.

Serum örnekleri, ELİSA, kromojenik yöntem, immünotürbidimetrik yöntem ve clotting assay yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar median ve range olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için non-parametrik testler kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 10.0 kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. İstatistiksel anlam için kriter olarak p değeri <0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubunun ortalama yaşları 43 ± 13 yıl idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 34 ± 12 yıl idi. Hemodiyalize giren hastalarda primer sorunlar olarak; 11 hastada glomerülonefrit, 7 hastada pyelonefrit, 3 hastada fokal glomerüloskleroz, 6 hastada hipertansiyona bağlı olarak gelişen hipertansif nefropati, 2 hastada polikistik böbrek hastalığı, 3 hastada nefrolithiazis, 2 hastada amiloidoz, 1 hasta berger hastalığı, 1 hasta renal tüberküloz, 1 hasta hipernefroma, 1 hastada SLE öyküsü vardı, 7 hastada primer sorun bilinmiyordu. Diyalize giren hastaların diyalize girme süreleri ortalama 93.4 ± 59.7 ay idi. 32 hastada hipertansiyon vardı.

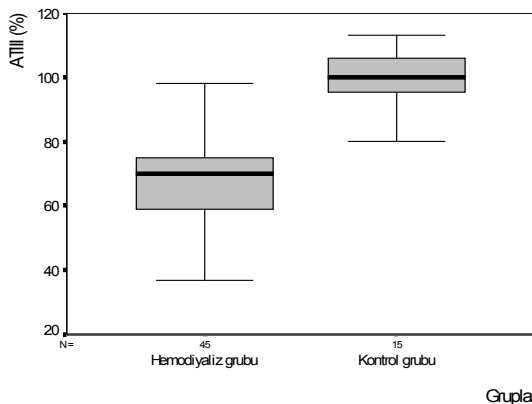
Hemodiyalize giren hastaların 34'ünde herhangi bir tromboz problemi yokken 11 hastada tromboza bağlı fistül sorunları oluşmuştu. Problemlili hastaların 7'sinde 1 kez tromboz öyküsü varken, 4'ünde de multipl sayıda tromboz öyküsü vardı. Hemodiyalize giren hastalarda ortalama fistül survival süresi 72.1 ± 51.1 ay idi. Bu süre tromboz sebebiyle fistül problemi yaşayan hastalarda belirgin bir şekilde kısalmıştı (16 ± 7 ay, $p=0.044$).

Çalışılan parametrelerden Antitrombin III seviyeleri hemodiyalize giren hasta grubunda $\% 67.18\pm 13.30$ iken kontrol grubunda $\% 99.67\pm 9.19$ olarak bulundu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$) (Şekil 1). AVF problemi olan vakalar ile AVF problemi olmayan vakalarda AT III karşılaştırıldığında ise belirgin bir anlam taşııyordu. Bu grupların kontrol grubuna göre karşılaştırıldıklarında ise AT III seviyeleri AVF problemi olmayan vakalarda daha düşük bulundu ve bu düşüklük anlamlıydı ($p<0.0001$).

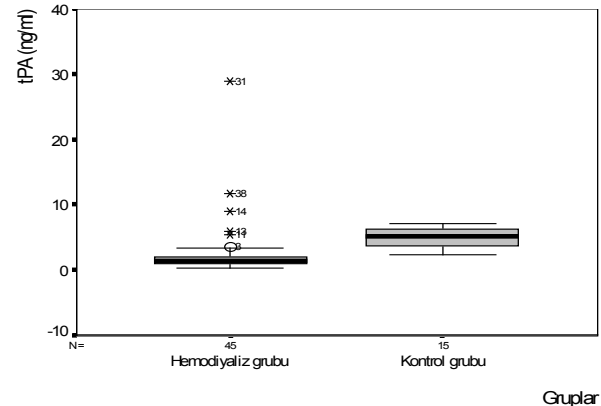
tPA antijen düzeyleri hemodiyaliz grubunda 2.68 ± 4.58 ng/ml olarak saptanırken kontrol grubunda 4.87 ± 1.47 ng/ml idi ($p<0.0001$). Bu da istatistiksel yönden anlam taşıyan bir değeri. (Şekil 2) Hemodiyaliz hastalarında tPA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük saptandı. AVF problemi olan vakalar ile AVF problemi olmayan vakalar karşılaştırıldığında belirgin bir anlam taşııyordu. Bu gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında AVF problemlili vakalarda tPA düzeyleri biraz yüksekti ve bu yükseklik anlamlıydı ($p<0.0001$). Bu yönden tPA'nın hemodiyaliz hastalarında indirekt hipofibrinolitik yönüyle pre-trombotik duruma katkısı olabileceği düşünüldü.

Aktive protein C rezistansı (APCr) ve rezistans oranları hemodiyaliz grubunda sırayla 1.83 ± 0.21 ve $\% 0.94\pm 0.11$ saptanırken bu oranlar kontrol grubunda 2.00 ± 0.21 ve $\% 1.03\pm 0.11$ şeklinde saptandı ($p=0.027$ ve $p=0.028$). APCr'na sahip hasta sayısı 7 kadın hasta, 7 erkek hasta olmak üzere toplam 14 kişide saptandı ($\% 31.1$ percent). Bu değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi (Şekil 3, 4). Hemodiyaliz hastalarında APCr ve APCr oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında bu rezistansın daha fazla olduğu saptandı. Ancak AVF problemi olana vakalar ile AVF problemi olmayan vakalar karşılaştırıldığında belirgin bir anlam taşııyordu. Bu grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında da bir anlam saptanmadı. Bu yönden APCr'nın indirekt pre-trombotik bir faktör olarak etki edebileceği düşünüldü.

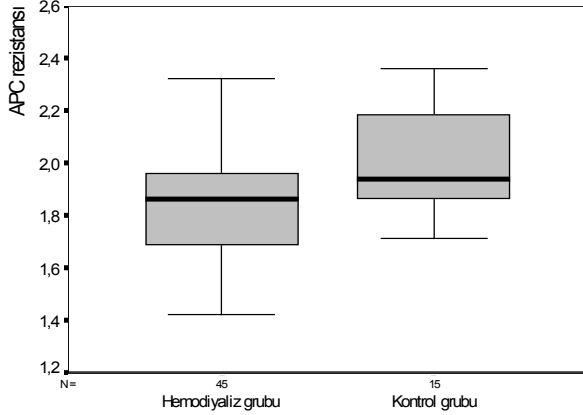
Hemodiyaliz hastalarında vWF açısından ortalama değerler $\%90.76\pm 27.18$ iken kontrol grubunda $\%101.73\pm 31.39$



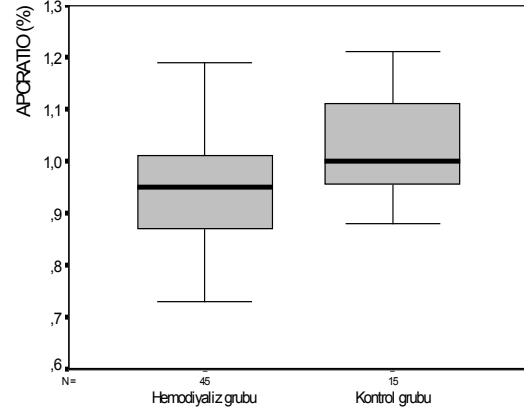
Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında Antitrombin III seviyeleri ($p<0.0001$)



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında tPA antijen düzeyleri ($p<0.0001$)



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında Aktive protein C rezistansı değerleri (p=0.027)



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında APC rezistans oranı (p=0.028)

idi ve istatistiki bir anlam taşımıyordu ($p=0.242$). Ancak hemodiyalize giren-AVF tromboz öyküsü olan hastalar ile hemodiyalize giren-AVF tromboz öyküsü olmayan hastalar, kontrol grubuna göre karşılaştırıldıklarında, hemodiyaliz hastalarında düşük olan vWF değerleri, AVF trombozu olan hastalarda biraz daha yüksekti ($p<0.0001$).

Yine antifosfolipid antikorları olan ACA-IgG ve ACA-IgM seviyeleri için hasta grubunda değerler sırayla 0.43 ± 0.73 GPL ve 0.11 ± 0.48 MPL iken kontrol grubunda bu değerler sırayla 0.21 ± 0.43 GPL ve 0.00 ± 0.00 MPL olarak bulundu, ancak istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0.334$ ve $p=0.309$). AVF problemi olan ve AVF problemi olmayan vakalar arasında da fark gözlenmedi. Yine bu gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu.

Dikkati çeken bir nokta da fistül trombozu öyküsü olan hastalarda serum Alkalen fosfataz (ALP) değerlerinin fistül problemi olmayan hastalara oranla daha yüksek olmasıydı

($p=0.023$). Buna benzer bir şekilde fistül problemi olan hastalarda PTH değerleri, fistül problemi olmayan hastalara göre istatistiki olarak ta anlamlı bir şekilde yüksekti ($p=0.007$). Hemodiyalize giren hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda bakılan parametreler ve bu parametrelerin ortalama değerleri ve p değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, hematolojik yönden birçok bulgusu olan bir hastalıktır (7). Klinik olarak üremiye bağlı kanama problemleri ve tromboza eğilim, sık görülen problemlerdir (8).

Hemodiyaliz hastalarında AVF'lerde vasküler endotelin morfolojik olarak değişikliğinin ve luminal kan akımının artışının hem koagülasyon sistemini, hem de fibrinolitik sistemi aktive ettiği bilinmektedir (9).

Ancak, hemodiyaliz hastalarında fibrinolitik sistemde

Tablo 1. Hemodiyalize giren hastalarda ve kontrol grubunda seçilmiş parametreler

| Parametreler | Hemodiyaliz hastaları | Kontrol grubu | p değeri |
|---------------------|-----------------------|-------------------|----------|
| ACA-IgG | | | |
| Normal (0-1.10 GPL) | 0.43 ± 0.73 | 0.21 ± 0.43 | 0.334 |
| ACA-IgM | | | |
| Normal (0-1.10 MPL) | 0.11 ± 0.48 | 0.00 ± 0.00 | 0.309 |
| AT-III | | | |
| Normal (% 80-120) | 67.18 ± 13.30 | 99.67 ± 9.19 | <0.0001 |
| tPA | | | |
| Normal (1-12 ng/ml) | 2.68 ± 4.58 | 4.87 ± 1.47 | <0.0001 |
| APCr | | | |
| Normal (1.7-2.4) | 1.83 ± 0.21 | 2.00 ± 0.21 | 0.027 |
| APCr ratio | | | |
| Normal (>0.80) | 0.94 ± 0.11 | 1.03 ± 0.11 | 0.028 |
| vWF | | | |
| Normal (%50-160) | 90.76 ± 27.18 | 101.73 ± 31.39 | 0.242 |

APC, rezistans dolayısıyla faktör V'i çok yavaş bir şekilde degrade edeceği için trombin üretiminin inhibisyonu fazla etkili olamayabilir ve olay aşırı trombin üretimine doğru gider. Bu durum klinik olarak AVF'lerde tıkanma şeklinde ortaya çıkabilir. Ancak koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem birçok faktörün etkileşimine bağlı olarak bir denge halinde olduğundan sadece bir faktörün aktivitesinin değişmesi dengeyi değiştirmeyebilir ve her zaman tromboz olayı gelişmeyebilir. Bu da çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında görülen yüksek APC rezistansına rağmen, neden her zaman AVF trombozu olmadığını açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda ise, APC rezistansına sebep olabilecek faktör V Leiden mutasyonunun homozigot veya heterozigot karakterde olup olmadığı bilinmediği için AVF trombozuyla APC rezistansının ilişkisi net olarak ortaya konulamamaktadır. AVF trombozu olan vakalarda APC rezistansının anlamlılığı olmadığı için sonuçlarda APC rezistansını gösteren aPTT yüksekliğinin, başka faktörlere bağımlı olduğu da düşünülebilir (heparin, koagülasyon faktör eksiklikleri, oral antikoagülanlar, inhibitör antikorlar örn; lupus antikoagülanı gibi). Hemodiyaliz sırasında kullanılan heparinin fonksiyonel APC rezistans ortamına etkidiği örnek olarak düşünülebilir. Heparin, aPTT sürelerinin uzamasına sebep olduğu için fonksiyonel bir APC rezistansı oluşturduğu düşünülebilir.

Vasküler endotelial fonksiyonların ve lokal fibrinolitik sistemin önemli bir parçası olan tPA antijen düzeylerinin, hemodiyalize giren hastalarda anlamlı bir şekilde düşük olması bu çalışmada elde edilen önemli bulgulardan birisidir. Kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olan tPA antijen düzeyleri, hemodiyaliz hastalarında fibrinolitik sistemin koagülasyon sisteminin lehine bir şekilde bozulduğunu gösteriyordu. Bu durum hemodiyaliz hastalarında trombotik yöne doğru bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Hemodiyaliz süreci içerisinde aktive olan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinin tPA yönünden dengesinin bozulması (tPA ve PAI-1 arasındaki dengenin tPA aleyhine bozulması) sonucunda tromboembolik komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bu durum diyalize giren hastalarda, luminal akımın oluşturduğu yüksek gerilme kuvvetlerine karşı endotelial yapının bozulması ve endotelial hasara bağlı olarak koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve sonuçta tromboza kadar giden durumlara yol açmaktadır (10). Bu nedenle tPA düzeylerindeki düşüklüğün bozulmuş bir vasküler endotelial ve bozulmuş bir fibrinolitik sistemi yansıtabildiği akılda tutularak gerekli önlemler alınmalı ve hastalar daha yakından izlenmelidir.

Çalışmamızda belirgin bir şekilde azalmış olarak saptanan AT III seviyelerinin trombotik AVF problemlili hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olmamasının sebebinin altında, literatürde olduğu gibi, AVF trombozuyla AT III düşüklüğünün kesin bir ilişkisinin gösterilememiş olmasından kaynaklanabileceği hatırla tutulmalıdır. Çünkü AVF patentliğini sağlayan tek faktör AT III olmadığı gibi, çalışmamızdaki hastalarda AVF trombozuna yol açabilecek başka durumların da olabileceği akılda tutulmalıdır. Bunların arasında sıklıkla, hemodiyaliz sırasında fazla sıvı çekilmesine bağlı olarak gelişen hipotansiyonun AVF tıkanmalarına yol açabileceği, hastaların kullandığı ilaçlar (oral kontraseptif

kullanımı, vb) veya Eritropoietin tedavisi, diyalizde kullanılan membran tipi gibi durumların da AVF trombozu ile ilişkili olabileceği düşünülmelidir. Ancak hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona oranla AT III düzeylerinin çok düşük olmasının, bozulmuş bir hemostaz dengesini gösterdiği ve bu sebeple hiperkoagülabilitate durumu oluşturarak tromboza doğru eğilimi artırdığı akılda tutulmalıdır.

Vasküler endotelial hasarın bir göstergesi ve koagülasyon basamağının başlangıcında trombositlerin endotelial hücrelere adhezyonunu sağlayan vWF (11, 12), çalışmamızdaki hastalarda özellikle AVF sorunu olan hastalarda seviyeleri biraz yüksek idi. Bu durum hastalarda endotelial hasarın daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Vasküler tromboz mekanizmalarında önemli bir rol oynayan vasküler endotelial yapısının bozulması, trombotik süreçleri başlatan bir tetik görevi yaparak klinik olarak venöz tromboemboli ile giden durumlara yol açabilir. AVF problemi olan vakalarda da aynı durumun olayı başlattığını düşünmek olasıdır. Hemodiyaliz esnasında yüksek kan akımının oluşturduğu damar duvarındaki gerilme kuvvetleri, damar duvarının hasara uğramasına yol açmaktadır. Bu ve benzeri mekanizmalar trombotik AVF tıkanmaları patogenezini açıklamaktadır. Literatürdeki verilerde, hemodiyalize giren hastalarda vWF antijen konsantrasyonlarında belirgin ve anlamlı bir şekilde yükselmeler olduğu görülmüştür (10). Bu veriler daha önceki literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuş olup, vWF antijen seviyelerinin artışının endotelial stresin bir göstergesi olduğu görüşünü ön plana çıkarmıştır. Bu bulgular aynı zamanda nefrotik sendrom, unstabil angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, fatal kardiyovasküler hastalık ve esansiyel hipertansiyonlu hastalar gibi pre-trombotik durum den endotelial stresin fazla olduğu vWF yüksekliğiyle giden birtakım hastalıklarda da yüksek olarak bulunmuştur (13- 16). Ancak AVF sorunu olan hastalarda vWF düzeylerinin yüksekliği hemostaz balansının bu hastalarda trombotik yöne doğru kaydığını düşündürmektedir. Bu yönden hastaların sık sık vWF parametresi açısından tetkik edilmesi ve pre-trombotik durum yönünden tedbir alınması gerekebilir. Bu sayede AVF survival süreleri daha da uzatılabilir.

Oksidatif mekanizmaların antifosfolipid antikorlarının oluşumunda önemli bir rol oynadığı ve bu antikorların okside olmuş fosfolipidlere karşı yönlendirildiği ileri sürülmektedir. Hatta hemodiyaliz hastalarında yükselmiş olarak bulunabilen ACA-IgG düzeylerinin oksidatif stresin bir markeri olduğu söylenmektedir (17). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AVF problemi olan hastalarda fistül sorunu olmayan diğer hasta grubuna göre ACA-IgG ve ACA-IgM düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum AVF trombozu olan hemodiyaliz hastalarında oksidatif stresin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu stresin olması ise hemodiyaliz hastalarında artmış olarak bulunan pre-trombotik duruma bir katkı olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda elde edilen verilerden önemli olarak AVF problemi olan hastalarda, AVF sorunu olmayan hastalardan anlamlı bir şekilde parathromon ve alkalen fosfataz değerlerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Üremik toksinler arasında bulunan PTH'nin kemik iliğindeki progentiör hücreler üzerine inhibitör yönde etkileri olduğu bilinmektedir

(18). Bu durum hemodiyaliz hastalarında kanamaya doğru eğilimin temel mekanizmalarını oluşturur (19). Ancak yüksek PTH seviyelerinin tromboza olan katkısı yönünden literatürde yeterli bir veri yoktur.

Önemli bir morbidite sebebi olan ve hastanede kalış süresini uzatan vasküler erişim problemleri yukarıda sayılan parametrelerin dışında koagülasyon ve fibrinolitik sistemi ilgilendiren daha birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Çalışmamızda koagülasyon ve fibrinolitik sistemin sadece bir kısmı incelenmiştir. Ancak incelediğimiz parametrelerin dışında AVF trombozuyla ilgili olabilecek birçok etken olabileceği için daha geniş hasta kitlesine sahip, koagülasyon ve fibrinolitik sistemi içeren çalışmaların yapılması gereklidir. Ancak bu küçük çalışmalar, yeni çalışmalara ışık tutacağı için anlamlı olarak saptanan verilerin daha geniş bir platform içerisinde ele alınması ve yorumlanması gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Fan P.Y, Schwab S.J. Vascular access: Concepts for the 1990's. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:1.
2. Windus D.W. Permanent vascular access: A nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:457.
3. Feldman H.I, Koblin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:523-535.
4. Feldman H.I, Held P.J, Hutchinson J.T, Stoiber H, et al. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993; 43:1091-1096.
5. Carlston D.M, Duncan D.A, Naessens J.M, Johnson W.J. Hospitalization in dialysis patients. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:769-775.
6. Schwab S.J, Besarab A, Beathard G, Bouwer D, et al. National Kidney Foundation DOQI Clinical practice guidelines for hemodialysis vascular access working group. *Am J Kidney Dis* 1997; S154-S196.
7. Hocking W.G. Hematologic abnormalities in Patients with renal disease. *Hematology/Oncology Clinic North America* 1987; 1(2):229-249.
8. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans H.A, Sixma JJ. Thrombosis and Hemostasis. *Kidney International* 1994; 46:287-296.
9. Erdem Y, Haznedaroğlu İC, Çelik İ, Yalçın AU, Yasavul Ü, Turgan Ç, Çağlar Ş. Coagulation, fibrinolysis and fibrinolysis inhibitors in haemodialysis patients: contribution of arteriovenous fistula. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1299-1305.
10. Vaziri N.D, Gonzales E.C, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in End-Stage Renal Disease: Effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6):828-835.
11. Winter M, Needham J, Mackie I, Cameron J.S. Impaired vessel wall response to venous occlusion in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1984; 22:307-313.
12. Deguchi K, Izumi K, Noguchi M, Wada H, Shirakawa S. Response of the cubital vein to occlusion and calcification of the abdominal aorta in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Throm Res* 1988; 49:69-77.
13. Vaziri ND, Kennedy S.C, Kennedy D. Coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Am J Med* 1992; 93:651-657.
14. Vaziri N.D. Nephrotic syndrome and coagulation and fibrinolytic abnormalities. *Am J Nephrol* 1983; 3:1-6.
15. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WRS, Thompson SG. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1:1050-1054.
16. Vaziri ND, Smith DHG, Winer RL, Weber MA, Gonzales E, Neutel JM. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:222-228.
17. Horkko S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss L.K, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. *J Clin Invest* 1996; 98:815-825.
18. Meytes D, Bogin A, Dukes P, et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981; 67:1263.
19. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppati A, et al. Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet* 1981; 11:1321-1323.