

만성 신부전 환자에서 PFA (Platelet
function analyzer)-100 을 이용한
혈소판 기능장애의 평가

연세대학교 대학원
의 학 과
김 영 섭

만성 신부전 환자에서 PFA (Platelet
function analyzer)-100을 이용한
혈소판 기능장애의 평가

지도교수 한 병 근

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2013년 6월 13일

연세대학교 대학원
의 학 과
김 영 섭

김영섭의 석사 학위논문으로 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2013년 6월 13일

감사의 글

전공의 과정은 물론 학위과정의 시작부터 지금에 이르기까지 항상 아낌없는 관심과 격려로 부족한 저를 이끌어주신 최승옥 교수님, 한병근 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 본 논문의 연구 계획에서부터 완성에 이르기까지 세심한 지적과 조언으로 방향을 잡아주시고 따뜻한 마음으로 격려해 주신 양재원 교수님께 감사드립니다. 항상 많은 관심을 갖고 지도해 주신 이종인 교수님께도 진심으로 감사드립니다.

마지막으로 저를 지금 이 자리에 있게 해주신 부모님께 고마움과 감사의 마음을 전하며, 항상 저를 지지해주는 아내와 곧 태어날 아이에게도 사랑의 마음을 전합니다.

저자 드림

차 례

그림 차례	iii
표 차례	iii
국문요약	iv
제1장 서론	1
제2장 대상 및 방법	3
2.1. 환자군의 선정	3
2.2. 검사 방법	3
2.2.1. 혈소판 기능검사 (Collagen/Epinephrine)	3
2.2.2. 혈소판 기능검사 (Collagen/ADP)	3
2.2.3. 일반 혈액검사	4
2.2.4. 혈청 검사	4
2.2.5. 사구체 여과율의 측정	4
2.2.6. 통계 처리	4
제3장 결과	5
3.1. 전체 대상자의 인구통계학적 자료 및 검사 결과	5
3.2. PFA-CEPI 증가군과 정상군간의 특징 및 검사 결과 비교	7
3.3. PFA-CADP 증가군과 정상군간의 특징 및 검사 결과 비교	7
3.4. Overt CKD군과 early CKD군간의 특징 및 검사 결과 비교	7
3.5. 신기능에 따른 PFA-CEPI과 PFA-CADP 폐색 시간 비교	11
3.6. 응고 인자에 영향을 미치는 인자들의 선형 회귀 분석	13
3.7. PFA-CEPI 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 선형 회귀 분석	15
3.8. PFA-CADP 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 선형 회귀 분석	15
3.9. PFA 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 다변량 회귀 분석	18
제4장 고찰	19
제5장 결론	24
참고문헌	25
영문요약	28

그림 차례

Fig. 1	PFA-100 closing times between early CKD and overt CKD-----	11
Fig. 2	PFA-100 closing times among CKD stages-----	12
Fig. 3	Linear regression test between clotting factor and GFR-MDRD-----	14
Fig. 4	Linear regression test of factors affecting on PFA-CEPI closing time-----	16
Fig. 5	Linear regression test of factors affecting on PFA-CADP closing time-----	17

표 차례

Tab. 1	Epidemiologic data of total patients-----	5
Tab. 2	PFA-100 closing time and laboratory data of total patients-----	6
Tab. 3	The comparison of characteristics and laboratory data between normal and high PFA-CEPI group-----	8
Tab. 4	The comparison of characteristics and laboratory data between normal and high PFA-CADP group-----	9
Tab. 5	The comparison of characteristics and laboratory data between early and overt CKD group-----	10
Tab. 6	Multivariate regression test of factors affecting on increasing PFA-CEPI closing time-----	18
Tab. 7	Multivariate regression test of factors affecting on increasing PFA-CADP closing time-----	18

국 문 요 약

배경: 만성신부전환자에서 응고 장애는 많은 연구를 통해 알려져 있으며, 이는 응고 인자의 정상적인 또는 증가된 수치에도 불구하고 발생하며, 또한 정상적인 혈소판 수에도 발생한다고 알려져 있다. Platelet function analyzer-100 (PFA-100)은 혈소판 응괴 (plug)를 형성하는 동안 혈소판 부착과 응집의 고전단력 (shear)을 측정하는 방법으로 혈소판 기능 평가를 위해 현재 많이 사용되고 있다. 본 연구는 만성신부전 환자에서 신기능의 변화에 따른 PFA-100의 폐색 시간 변화의 상관 관계 및 이에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위한 연구이다.

방법: 2010년 3월부터 2010년 9월까지 6개월 동안 신장내과를 내원한 환자 중 만성신부전으로 진단된 환자 65명을 대상으로 하였다. 대상 환자에서 PFA-100 검사 (PFA-CEPI, PFA-CADP) 및 일반 혈액 검사, 혈액 응고인자 (vWF, factor VIII, factor IX, fibrinogen), 혈액 응고 검사 (PT, aPTT), 신기능 검사 (BUN, creatinine), 24시간 소변 단백뇨 검사를 측정하였다.

결과: 총 65명의 환자 중 아스피린 복용군을 제외한 51명에서 분석을 시행하였다. 연령은 평균 52.67 ± 19.84 세이었고, 성별은 남자가 22명 (43.1%)이고 여자가 29명 (56.9%)이었다. 기존질환은 당뇨병이 19명 (37.3%), 고혈압은 35명 (68.6%)이었고, PFA-CEPI가 증가된 환자는 15명 (29.4%), PFA-CADP가 증가된 환자는 18명 (35.3%)이었다. early CKD 군에 비하여 overt CKD 군에서 PFA-CADP ($p=0.010$)의 폐색 시간이 통계학적 의미 있게 증가 하였다. PFA-CEPI 폐색 시간에 연령, 혈색소, 혈소판수, 신기능이 미치는 영향을 확인하기 위하여 시행한 선형회귀분석 상 PFA-CEPI 폐색 시간은 혈색소가 감소할수록 ($p=0.018$), 혈소판수가 감소할수록 ($p=0.041$), 신기능이 감소할수록 ($p=0.041$) 증가하였다. PFA-CADP 폐색 시간에 연령, 혈색소, 혈소판수, 신기능이 미치는 영향을 확인하기 위하여 시행한 선형회귀분석 상 PFA-CADP 폐색 시간은 혈색소가 감소할수록 ($p=0.025$), 혈소판수가 감소할수록

($p=0.016$), 신기능이 감소할수록 ($p=0.038$) 증가하였다. PFA closing time에 영향을 미치는 인자들을 다변량 분석을 시행한 결과 연령, 기저질환, 혈색소, 사구체여과율은 통계학적 의미를 보이지 않았으나 혈소판수는 PFA-CEPI와 PFA CADP 모두 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다 ($p=0.005$, $p=0.037$)

결론: PFA-CEPI 및 PFA-CADP 두 가지 검사 모두 만성신부전 환자에서 신기능 감소 정도와 상관없이 혈소판 기능 이상을 확인하는데 도움을 줄 수 있으나 아스피린 사용 여부, 혈소판수에 영향을 받아 해석상의 주의가 필요하다.

핵심 되는 말: 만성신부전, 출혈, 응고 장애, 혈소판 기능 검사

만성 신부전 환자에서 PFA (Platelet function analyzer)-100을 이용한 혈소판 기능장애의 평가

지도교수 한 병 근

연세대학교 대학원 의학과

김 영 섭

제1장 서 론

만성신부전 (Chronic kidney disease; CKD) 환자에서 응고 장애는 이미 많은 연구에서 보고되어 있으며 이는 응고 인자의 정상적인 또는 증가된 수치에도 불구하고 발생하며, 또한 정상적인 혈소판 수에도 발생한다고 알려져 있다. 따라서 응고 장애의 일차적인 원인은 혈소판의 기능과 연관이 있으며, 이러한 장애는 혈소판과 혈관 내피세포의 상호작용의 장애가 주된 원인이고 그 결과 혈소판 부착과 응집이 방해 받게 되는 것이다. 이러한 혈소판 기능이상을 측정하는 방법으로는 고전적으로 출혈 시간을 이용해 왔으나 측정자의 경험과 천자 부위의 온도, 피부의 두께, 지방량, 모세혈관 밀도에 의해 영향을 받으며 재현성이 떨어진다는 단점이 있어 왔다.

Platelet function analyzer-100 (PFA-100)은 혈소판 응괴 (plug)를 형성하는 동안 혈소판 부착과 응집의 고전단력 (shear)을 측정하는 방법으로 von Willebrand Factor (vWF)와 헤마토크릿 및 혈소판수에 의해 영향을 받는다는 단점이 있으나, 전혈을 이용하고 적은 량의 혈액으로 간편하고 신속하게 측정 가능하다는 점 때문에 현재 많이 사용되고 있는 방법이다.

여러 연구에서 투석 환자에 있어서 PFA-100의 폐색시간 (Closure time)은 1차 응고

장애의 평가에 유용하며 이전까지 사용되던 출혈시간을 대체할 수 있다고 알려져 있으나 투석 전 CKD 환자를 대상으로 한 연구는 없다. 저자들은 본 연구를 통하여 CKD 환자에서 혈소판 기능 이상의 지표로서 PFA-100 폐색시간을 신기능과의 상관 관계를 확인하고 이에 영향을 미치는 인자들을 확인하고자 한다.

제2장 대상 및 방법

1. 환자군의 선정

2010년 3월부터 2010년 9월까지 6개월 동안 신장내과를 내원한 환자 중 신기능 저하가 3개월 이상 지속되어 만성 신부전으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 총 65명의 환자에서 PFA-100 검사 (PFA-CEPI, PFA-CADP) 및 일반 혈액 검사, 혈액 응고인자 (vWF, factor VIII, factor IX, fibrinogen), 혈액 응고 검사 (PT, aPTT), 신기능 검사 (BUN, creatinine), 24시간 소변 단백뇨 검사를 시행하였다.

2. 검사 방법

(1) Platelet function analyzer, Collagen/Epinephrine (PFA-CEPI)

PFA-100 (Siemens, Munchen, Germany)을 이용한 검사로서 혈소판 기능 이상이 의심될 때 일차적으로 시행하는 검사이며, 출혈시간보다 예민하고 신뢰성이 있으며, 결과가 신속하고 시행하기 쉽고, 비침습적이다. 아스피린에 대한 저항성 유무를 알기 위한 검사로도 이용할 수 있으며, 아스피린 중단 후 혈소판 기능이 정상으로 회복되었는지에 대한 평가도 가능한 것으로 알려져 있다.

(2) Platelet function analyzer, Collagen/ADP (PFA-CADP)

PFA-100을 이용하며 PFA-CEPI 검사에 이상이 있는 경우에 시행하는 검사로 PFA-CEPI는 연장되었으나 PFA-CADP가 정상이면 아스피린과 같은 약물에 의한 것임을 의미하고, PFA-CEPI와 PFA-CADP에 모두 이상이 있는 경우에는 다른 원인으로 혈소판 기능 이상이 있음을 의미한다. 하지만 다른 항혈소판 제제에 영향을 받을 수 있는 것으로 알려져 있다.

(3) 일반 혈액검사

일반 혈액검사는 ADVIA 2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Germany)을 이용한 흡광도를 통해 세포수를 계산하였고, 레이저 산란법을 통하여 세포 형태를 측정하였다.

(4) 혈청 검사

생화학 검사는 Modular 장비 (Hitachi High Technologies Corporation, Tokyo, Japan)를 이용하여 동역학 비색 분석법 (Kinetic colorimetric assay)으로 혈청요소질소, 크레아티닌, 24시간 소변 단백질 등을 측정하였다.

(5) 사구체 여과율의 측정

사구체 여과율은 혈청 크레아티닌을 이용한 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식을 통하여 산출하였다.

GFR-MDRD

$$= 186 \times [\text{serum creatinine (mg/dL)}]^{-1.154} \times [\text{age (years)}]^{-0.203} (\text{if female} \times 0.742)$$

(6) 통계 처리

결과들은 연속 변수에 대하여는 정규 검정을 시행하여 정규분포를 하는 경우 평균과 표준편차 그리고 백분율로 표시하였고 정규분포를 하지 않는 경우 중앙값을 사용하기로 하였다. 통계 분석은 SPSS 프로그램을 이용하며 비연속변수는 교차 분석의 Fischer's exact test를 사용하고, 연속변수는 평균비교에서 t-test를 사용하였다. 검사 결과에 영향을 미치는 인자는 로지스틱 회귀 분석을 이용하여 p 값이 0.05 미만인 경우 의미 있는 것으로 분석하였다.

제3장 결 과

1. 전체 대상자의 인구 통계학적 자료 및 검사 결과

총 65명의 환자에서 PFA-100이 시행되었으며 아스피린 복용군을 제외한 51명에서 분석을 진행하였다. 연령은 평균 52.67 ± 19.84 세이었고, 성별은 남자가 22명 (43.1%)이고 여자가 29명 (56.9%)이었다. 기존질환은 당뇨병이 19명 (37.3%), 고혈압은 35명 (68.6%)이었고, PFA-CEPI가 증가된 환자는 15명 (29.4%), PFA-CADP가 증가된 환자는 18명 (35.3%)이었다. 만성신부전은 정상 및 1기 11명 (21.5%), 2기 3명 (5.8%), 3기 10명 (19.6%), 4기 7명 (13.7%), 5기 20명 (39.2%) 이었다 (**Table 1**). 전체 환자의 검사결과는 PFA-CEPI 150.76 ± 60.51 sec, PFA-CADP 121.92 ± 55.81 sec 이었고, PT, aPTT, 혈소판수, 혈액 응고 인자 VIII, IX, vWF, fibrinogen은 정상 범위를 나타내었다. 혈색소 및 헤마토크릿은 정상보다 낮은 결과를 보였다 (**Table 2**).

Table 1. Epidemiologic data of total patients

Variable	Subjects (N=51)
Age (year)	52.67 ± 19.84
Sex (male)	22 (43.1%)
Diabetes mellitus	19 (37.3%)
Hypertension	35 (68.6%)
Advanced CKD (< GFR-MDRD 60 ml/min)	37 (72.5%)
High PFA-CEPI (85-165 sec)	15 (29.4%)
High PFA-CADP (71-118 sec)	18 (35.3%)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen/epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen/ADP

Table 2. PFA-100 closing time and laboratory data of total patients.

Variable	Subjects (N=51)
PFA-CEPI (sec)	150.76 ± 60.51
PFA-CADP (sec)	121.92 ± 55.81
PT (sec)	10.78 ± 1.06
PT-INR	0.97 ± 0.09
aPTT (sec)	29.90 ± 4.14
Hemoglobin (g/dL)	11.22 ± 2.17
Hematocrit (%)	33.32 ± 6.29
Platelet (E9/L)	271.90 ± 96.41
24hr urine protein (mg)	3,556.73 ± 4,658.51
BUN (mg/dL)	34.03 ± 22.88
Creatinine (mg/dL)	3.47 ± 5.15
GFR-MDRD (mL/min)	46.89 ± 45.31
CRP (mg/dL)	1.54 ± 2.47
Fibrinogen (mg/dL)	482.65 ± 123.74
Factor VIII (60-140) (%)	108.02 ± 33.21
Factor IX (60-140) (%)	100.02 ± 22.64

*mean±SD. Abbreviations: PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen/epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen/ADP; PT, Prothrombin time; INR, International Normalized Ratio; aPTT, Activated partial thromboplastin time; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease

2. PFA-CEPI 증가군과 정상군간의 특징 및 검사결과 비교

PFA-CEPI 정상군에 비하여 증가군은 연령, 성별, 기저질환의 차이는 없었으며, 혈색소, 혈액 응고 인자는 차이를 보이지 않았으나 혈소판 수 ($p=0.001$)와 단백뇨량 ($p=0.020$)은 더 낮은 수치를 보였다 (Table 3).

3. PFA-CADP 증가군과 정상군간의 특징 및 검사결과 비교

PFA-CADP 정상군에 비하여 증가군은 연령, 성별, 기저질환의 차이는 없었으며, 혈색소, 혈액 응고 인자는 차이를 보이지 않았으나 혈소판 수 ($p=0.034$)와 단백뇨량 ($p=0.006$)은 더 낮은 수치를 보였다 (Table 4).

4. Overt CKD군과 early CKD 군간의 특징 및 검사결과 비교

Early CKD 군에 비하여 Overt CKD 군은 연령이 많고 ($p=0.002$), 기저질환에서 당뇨 및 고혈압의 빈도가 높았다 ($p=0.000$, $p=0.000$). 또한 혈색소는 낮았고 ($p=0.000$), 혈액 응고 인자 중 fibrinogen, Factor VIII의 증가를 보였다 ($p=0.015$, $p=0.005$). 혈소판, 단백뇨량은 차이를 보이지 않았다 (Table 5).

Table 3. The comparison of characteristics and laboratory data between normal and high PFA-CEPI group.

Variable	Normal PFA-CEPI (N=36)	High PFA-CEPI (N=15)	<i>p</i> value
Age (year)	50.14 ± 20.59	58.73 ± 17.03	NS
Sex (male)	14 (38.8%)	8 (53.3%)	NS
Diabetes mellitus	14 (38.8%)	5 (33.3%)	NS
Hypertension	22 (61.1%)	13 (86.6%)	NS
PFA-CEPI (sec)	119.91 ± 27.65	224.80 ± 53.37	0.000
PFA-CADP (sec)	96.44 ± 21.76	183.06 ± 65.33	0.000
PT (sec)	10.92 ± 1.03	10.44 ± 1.07	NS
PT-INR	0.98 ± 0.09	0.94 ± 0.09	NS
aPTT (sec)	29.55 ± 3.87	30.73 ± 4.77	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.54 ± 2.34	10.44 ± 1.51	NS
Hematocrit (%)	34.16 ± 6.85	31.30 ± 4.19	NS
Platelet (E9/L)	299.25 ± 80.32	206.26 ± 102.63	0.001
24hr urine protein (mg)	4,103.68 ± 5,066.44	1,505.66 ± 1,508.91	0.020
BUN (mg/dL)	36.27 ± 24.24	28.65 ± 18.87	NS
Creatinine (mg/dL)	3.27 ± 3.17	3.97 ± 3.14	NS
GFR-MDRD (mL/min)	52.28 ± 46.35	33.98 ± 41.34	NS
CRP (mg/dL)	1.52 ± 2.51	1.60 ± 2.45	NS
Fibrinogen (mg/dL)	468.62 ± 130.72	530.00 ± 87.03	NS
Factor VIII (%)	112.37 ± 31.11	94.42 ± 38.92	NS
Factor IX (%)	102.07 ± 21.15	91.85 ± 28.19	NS

*mean±SD. Abbreviations: PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen/epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen/ADP; PT, Prothrombin time; INR, International Normalized Ratio; aPTT, Activated partial thromboplastin time; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NS, non-significant.

Table 4. The comparison of characteristics and laboratory data between normal and high PFA-CADP group.

Variable	Normal PFA-CADP (N=33)	High PFA-CADP (N=18)	P value
Age (year)	49.58 ± 20.41	58.33 ± 17.92	NS
Sex (male)	14 (38.8%)	8 (53.3%)	NS
Diabetes mellitus	13 (39.3%)	6 (33.3%)	NS
Hypertension	21 (63.6%)	14 (77.7%)	NS
PFA-CEPI (sec)	121.42 ± 25.97	204.55 ± 69.04	0.000
PFA-CADP (sec)	91.51 ± 15.35	177.66 ± 60.29	0.000
PT (sec)	10.92 ± 1.03	10.44 ± 1.07	NS
PT-INR	0.97 ± 0.09	0.95 ± 0.09	NS
aPTT (sec)	29.56 ± 3.80	30.52 ± 4.77	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.53 ± 2.30	10.65 ± 1.85	NS
Hematocrit (%)	34.13 ± 6.78	31.84 ± 5.11	NS
Platelet (E9/L)	292.84 ± 84.70	233.50 ± 106.87	0.034
24hr urine protein (mg)	4,469.23 ± 5,245.31	1,316.95 ± 1,251.75	0.006
BUN (mg/dL)	36.27 ± 24.24	28.65 ± 18.87	NS
Creatinine (mg/dL)	3.61 ± 3.50	3.23 ± 2.44	NS
GFR-MDRD (mL/min)	50.89 ± 46.80	39.57 ± 42.75	NS
CRP (mg/dL)	1.23 ± 1.56	2.26 ± 3.81	NS
Fibrinogen (mg/dL)	468.62 ± 130.72	530.00 ± 87.03	NS
Factor VIII (%)	110.22 ± 31.88	103.66 ± 37.89	NS
Factor IX (%)	99.38 ± 23.51	101.88 ± 21.10	NS

*mean±SD. Abbreviations: PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen/epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen/ADP; PT, Prothrombin time; INR, International Normalized Ratio; aPTT, Activated partial thromboplastin time; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NS, non-significant.

Table 5. The comparison of characteristics and laboratory data between early and overt CKD group.

Variable	Early CKD (N=14)	Overt CKD (N=37)	P value
Age (year)	38.86 ± 23.41	57.89 ± 15.70	<i>0.002</i>
Sex (male)	8 (57.1%)	14 (37.8%)	NS
Diabetes mellitus	0 (0%)	19 (51.3%)	<i>0.000</i>
Hypertension	3 (21.4%)	32 (86.4%)	<i>0.000</i>
PFA-CEPI (sec)	132.14 ± 26.86	157.81 ± 68.12	NS
PFA-CADP (sec)	99.71 ± 18.89	130.32 ± 62.72	<i>0.010</i>
PT (sec)	10.65 ± 0.84	10.83 ± 1.13	NS
PT-INR	0.95 ± 0.07	0.97 ± 0.09	NS
aPTT (sec)	30.77 ± 4.48	29.57 ± 4.03	NS
Hemoglobin (g/dL)	13.68 ± 1.61	10.29 ± 1.54	<i>0.000</i>
Hematocrit (%)	39.89 ± 5.59	30.84 ± 4.53	<i>0.000</i>
Platelet (E9/L)	305.71 ± 63.03	259.10 ± 104.23	NS
24hr urine protein (mg)	3,475.96 ± 5,218.70	3,589.63 ± 4,517.12	NS
BUN (mg/dL)	15.12 ± 5.37	41.18 ± 22.91	<i>0.000</i>
Creatinine (mg/dL)	0.78 ± 0.15	4.49 ± 3.14	<i>0.000</i>
GFR-MDRD (mL/min)	113.10 ± 27.76	21.84 ± 14.97	<i>0.000</i>
CRP (mg/dL)	0.35 ± 0.42	2.01 ± 2.78	<i>0.002</i>
Fibrinogen (mg/dL)	417.69 ± 119.44	521.04 ± 111.72	<i>0.015</i>
Factor VIII (%)	90.71 ± 33.13	122.82 ± 26.12	<i>0.005</i>
Factor IX (%)	102.71 ± 25.86	98.23 ± 21.14	NS

*mean±SD. Abbreviations: PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen/epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen/ADP; PT, Prothrombin time; INR, International Normalized Ratio; aPTT, Activated partial thromboplastin time; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NS, non-significant.

5. 신기능에 따른 PFA-CEPI 와 PFA-CADP 폐색 시간 비교

정상 신기능부터 만성신부전 2기까지의 early CKD 군에 비하여 만성 신부전 3기 이상의 overt CKD 군에서 PFA-CEPI는 차이를 보이지 않았으나 PFA-CADP ($p=0.010$)의 폐색 시간이 통계학적 의미 있게 증가 하였다 (Table 5, Figure 1).

신기능에 따라 5기로 나누어 PFA-100 closing time을 비교하였을 때 평균치는 신기능 감소에 따라 증가하는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다 (Figure 2).

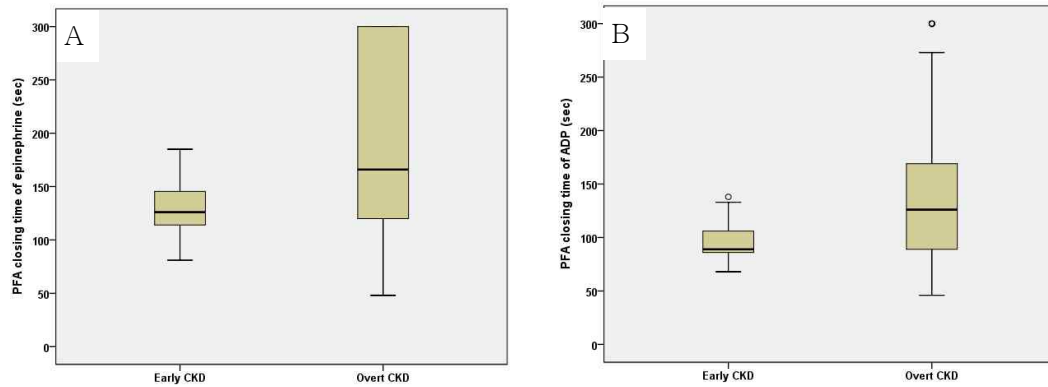


Figure 1. PFA-100 closing times between early CKD and overt CKD. A. PFA-CEPI, B. PFA-CADP (CKD, chronic kidney disease; PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen / epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen / ADP)

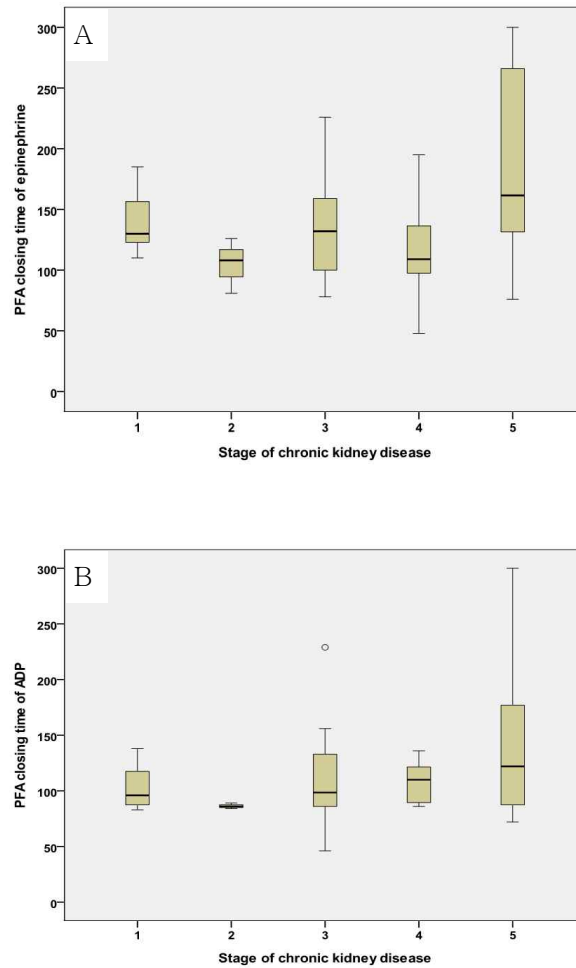


Figure 2. PFA-100 closing times among CKD stages. A. PFA-CEPI, B. PFA-CADP (CKD, chronic kidney disease; PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen / epinephrine; PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen / ADP)

6. 응고 인자에 영향을 미치는 인자들의 선형 회귀 분석

응고 인자와 연령, 혈색소, 혈소판, 신기능의 상관관계를 확인하기 위하여 시행한 선형회귀분석상 응고인자 VIII이 신기능이 감소할수록 증가하였으나 ($p=0.018$) fibrinogen, 응고인자 IX는 통계학적 차이를 보이지 않았다 (**Figure 3**). vWF의 검사 결과에서는 이상소견을 보인 환자는 없었다.

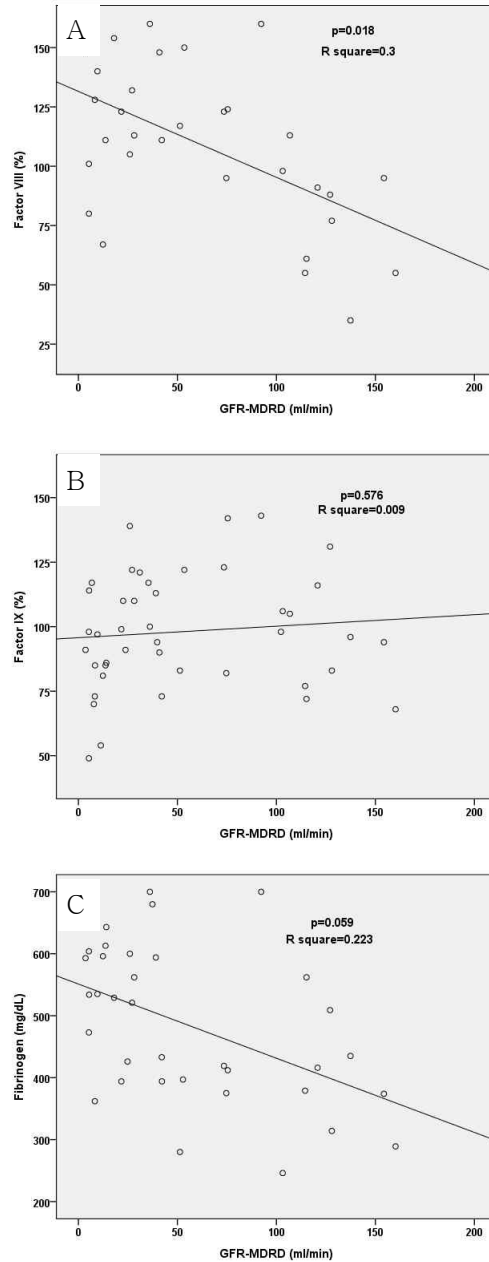


Figure 3. Linear regression test between clotting factors and GFR-MDRD. A. Factor VIII, B. Factor IX, C. Fibrinogen (GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease)

7. PFA-CEPI 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 선형 회귀 분석

PFA-CEPI 폐색 시간에 연령, 혈색소, 혈소판수, 신기능이 미치는 영향을 확인하기 위하여 시행한 선형회귀분석 상 PFA-CEPI 폐색 시간은 혈색소가 감소할수록 ($p=0.018$), 혈소판수가 감소할수록($p=0.041$), 신기능이 감소할수록 ($p=0.041$) 증가하였다 (Figure 4).

8. PFA-CADP 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 선형 회귀 분석

PFA-CADP 폐색 시간에 연령, 혈색소, 혈소판수, 신기능이 미치는 영향을 확인하기 위하여 시행한 선형회귀분석 상 PFA-CADP 폐색 시간은 혈색소가 감소할수록 ($p=0.025$), 혈소판수가 감소할수록 ($p=0.016$), 신기능이 감소할수록 ($p=0.038$) 증가하였다 (Figure 5).

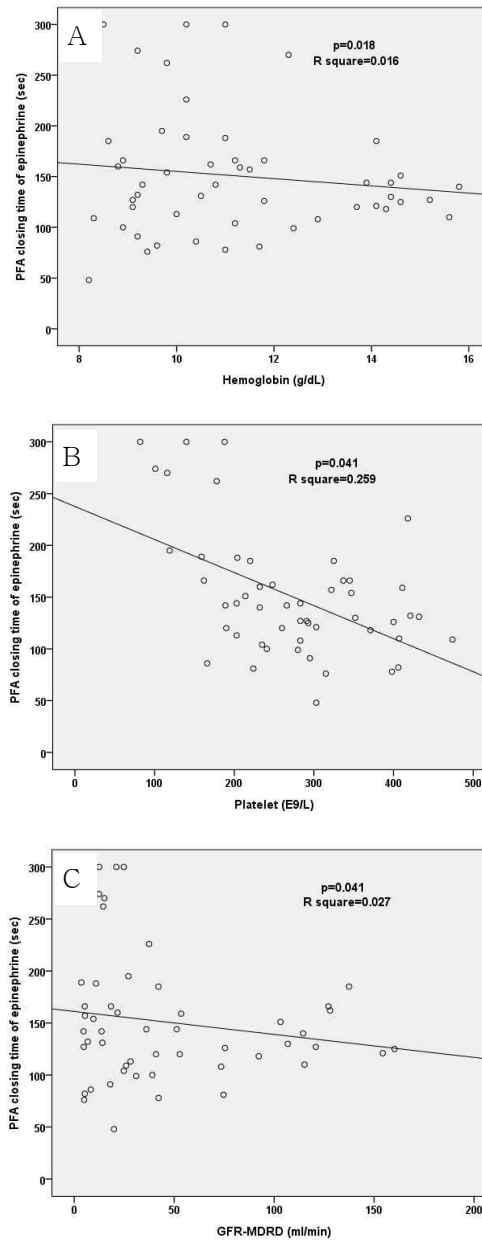


Figure 4. Linear regression test of factors affecting on PFA-CEPI closing time. A. hemoglobin, B. platelet count, C. GFR-MDRD (PFA-CEPI, Platelet function analyzer-collagen / epinephrine; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease)

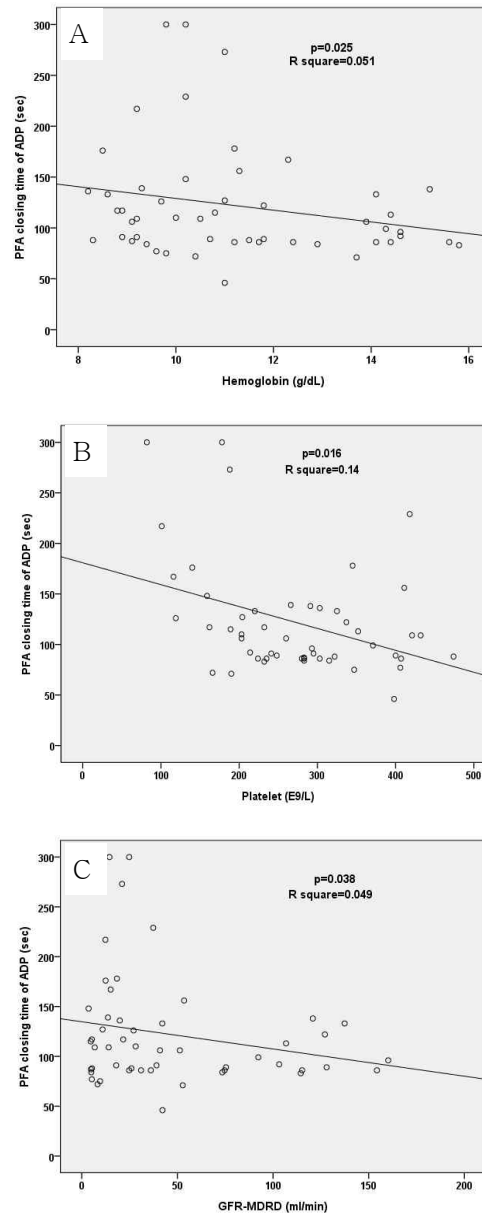


Figure 5. Linear regression test of factors affecting on PFA-CADP closing time. A. hemoglobin, B. platelet count, C. GFR-MDRD (PFA-CADP, Platelet function analyzer-collagen/ADP; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease)

9. PFA closing time 에 영향을 미치는 인자들의 다변량 회귀 분석

PFA closing time에 영향을 미치는 인자들을 다변량 분석을 시행한 결과 연령, 기저 질환, 혈색소, 사구체여과율은 통계학적 의미를 보이지 않았으나 혈소판수는 PFA-CEPI와 PFA-CADP 모두 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다 ($p=0.005$, $p=0.037$)(Table 6-7).

Table 6. Multivariate regression test of factors affecting on increasing PFA-CEPI closing time

Variables(PFA-CEPI)	B	Standard error	p value	Exp(B)	95% Confidence Interval	
					Lower limit	Upper limit
Age	0.000	0.024	0.984	1.000	0.954	1.049
Hemoglobin	-0.229	0.276	0.406	0.795	0.465	1.566
Platelet	-1.015	0.005	0.005	0.985	0.975	0.996
GFR-MDRD	0.015	0.014	0.859	1.018	0.985	1.041
Diabetes mellitus	-1.114	1.056	0.282	0.828	0.048	2.499
Hypertension	2.298	1.255	0.068	9.958	0.851	116.531

Table 7. Multivariate regression test of factors affecting on increasing PFA-CADP closing time

Variables(PFA-CADP)	B	Standard error	p value	Exp(B)	95% Confidence Interval	
					Lower limit	Upper limit
Age	0.011	0.019	0.582	1.011	0.975	1.049
Hemoglobin	-0.195	0.256	0.418	0.824	0.519	1.509
Platelet	-0.008	0.004	0.037	0.992	0.985	1.000
GFR-MDRD	0.008	0.012	0.502	1.008	0.985	1.051
Diabetes mellitus	-0.990	0.854	0.248	0.571	0.070	1.979
Hypertension	0.947	0.912	0.299	0.571	0.451	15.418

제4장 고 찰

만성 신부전 환자에서 나타나는 혈액학적 합병증은 빈혈이 가장 흔하지만, 혈소판 장애로 발생하는 출혈 경향 또한 심각한 문제이다¹. 만성 신부전 또는 투석환자에 있어 출혈 경향은 혈소판 자체의 이상 및 혈소판과 혈관벽 사이의 상호작용 이상 등 복합적인 원인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다². 혈소판 자체의 장애는 신기능 저하로 인하여 혈소판 과립 내 아데노신 2인산 (ADP) 및 세로토닌의 감소로 추가적인 혈소판의 활성화를 제한하게 되고, ADP, collagen, thrombin에 대해 Thromboxane A2의 합성이 감소하는 것으로 알려져 있다². 혈소판과 혈관벽 사이의 상호작용 장애는 신부전에서 혈소판이 혈관내피에 부착할 때 중요한 von Willebrand Factor (vWF)의 구조적 변화가 일어나는 것으로 알려져 있으며, 당단백 1b (GP1b) 또는 당단백 IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 등 수용체의 양적인 변화는 없는 것으로 알려져 있다². 최근 한 보고에서는 유전적으로 요소 (Urea) 배설 장애가 있는 가족에서 혈소판 기능 이상이나 출혈 경향이 존재하지 않아 신부전 환자에서 혈소판 장애는 요소 외에 여러 가지 요독 물질이 관여하는 것으로 추측하고 있다³.

만성 신부전에 환자에서 출혈 경향은 임상적으로 쉽게 멍이 드는 것 정도부터 뇌출혈에 이르기 까지 다양한 임상 증상을 보이게 되지만 출혈정도를 정확히 예측할 상용화된 검사법은 출혈 시간 측정 외에는 없었다. 혈소판 기능 검사는 1985년 “thrombostat 4000”으로 혈소판의 콜라겐코팅 표면에 강한 전단력을 주어 혈소판의 부착과 집착능을 평가하는 것으로 소개되었다⁴. 이후 1995년 상용화된 PFA-100 (platelet function analyzer)으로 발전하여 Epinephrine (PFA-EPI), ADP (PFA-ADP) 코팅 막을 이용하는 두 가지 검사를 통칭하게 되었다. 중앙의 틈을 통해 흐르는 혈액이 두 가지 물질이 코팅된 막을 통과하면서 혈소판 부착 및 응집반응을 일으키게 되는데 걸리는 시간 즉 폐색 시간 (closure time)을 측정하는 원리이다. 혈소판 기능검사 (PFA-100)는 기존의 출혈 시간에 비해 간편하고 보다 정확한 것으로 알려져 다양한 분야에서 사용되고 있다. Ralf Karger 등의 메타 분석에 의하면 출혈경험이 있는 환자군에서 일차성 출혈장애를 확인하였을 때 PFA-EPI는 민감도 82.5, 특이도 88.7를

보였고, PFA-ADP는 민감도 66.9, 특이도 85.5를 보여 진단적 가치를 가진 것으로 확인되었다⁵. 하지만 Hayward CP 등의 메타 분석에 의하면 선천성 혈소판 이상, 항혈소판제제 사용, 요독증, 간경화, 심폐 우회로의 사용의 경우 등에서 PFA가 혈소판 질환의 진단 및 기능 평가에 있어 충분한 민감도 및 특이도를 보이지 못한다고 보고하였다⁶.

Ho Shir-Jing에 의하면 만성 신부전 환자에서 나타나는 출혈 경향의 검사로 피부 출혈시간 (Skin bleeding time)은 신기능이 저하정도에 따라 연장되지 않았으며 PFA-100 또한 출혈 시간과 연관성이 없음을 보고하였다⁷. 하지만 Zupan IP 등은 투석환자와 대조군간 비교하였을 경우 혈소판 기능 검사의 폐색 시간이 통계학적으로 의미 있게 증가하였으나 피부출혈시간은 차이가 없음을 보고하였다⁸. 또한 Escolar Gines 등은 말기 신부전이나 간경화 환자에서 헤마토크릿을 보정하였을 때도 추가적인 폐색시간의 연장을 보여 신기능 감소에 따른 혈색소 감소 외에 출혈경향을 반영할 수 있음을 확인하였다⁹. 요독증과의 연관성에 있어서도 Bilgin AU 등에 의하면 혈액 투석 환자에서 PFA-EPI와 PFA-ADP 모두 투석 후 폐색 시간이 감소하는 것을 확인하였다¹⁰. 본 연구에서는 만성신부전 정도에 따른 PFA 폐색 시간의 변화는 일정하지 않았으나 초기 만성신부전군에 비해 후기 만성신부전군의 PFA 폐색 시간은 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 즉 만성신부전 3기 이상의 군에서는 출혈 경향의 정도가 증가함을 알 수 있었다 (**Fig. 1**).

혈소판 기능검사에 영향을 미치는 인자들에 관한 연구에서 Favalaro EJ, Haubelt H 등에 의하면 성별, 연령, 경구피임약, 채혈방법 등은 유의한 영향을 미치지 않으나 흡연, 임신, 채취시간, 본 빌레브란트 인자 (vWF), 혈액형 등과 유의한 상관관계를 보인다고 하였다¹¹⁻¹². Cho YU 등¹³은 연령, 채취시간, 혈액형에 대해서는 보정이 필요하다고 보고하였고, Harle CC 등¹⁴은 혈색소, Citrate 농도, 채취부터 검사까지 걸린 시간에 영향을 받는다고 하였다. Harrison P는 혈소판수는 80,000/L 이상, 헤마토크릿은 30% 이상에서 검사를 시행하도록 권고하였다⁴. 본 연구에서는 혈소판수를 기준에 맞는 환자군을 선정하였으나 만성신부전 환자에서 발생하는 만성 빈혈을 고려하여 헤마토크릿의 기준을 25%로 낮추어 선정하였다. 채취시간은 오전에 동일한 시간에 시행하

여 조정하였고, 혈액형의 경우는 검사 결과에 영향을 미치지 않아 분석에서 제외하였다. 최종적으로 혈소판 기능검사는 혈색소, 혈소판수, GFR-MDRD 에 통계학적 의미 있는 상관관계를 보였고 (**Fig.4-5**), 다변량 분석에서는 혈소판수만 통계학적 의미를 보였다 (**Tab. 6-7**). 혈소판수를 150,000/L이상으로 제한한 경우에도 혈소판 기능검사는 혈소판수에 영향을 받는 것으로 확인되었다.

혈소판 기능검사에 영향을 미치는 인자들 중 혈색소와 혈소판수 외에도 항혈소판 제제가 중요한 역할을 한다. Favalaro EJ 등은 PFA가 본 빌레브란트씨 병 환자의 감별에 한계를 보인다고 하였고 코팅막에 따라서는 PFA-EPI 가 아스피린 등의 약물에 영향을 받았으나 PFA-ADP는 아스피린의 영향을 받지 않는다고 보고하였다¹⁵. Jámbor C 등은 PFA-EPI는 아스피린 투여에 영향을 받기 때문에 출혈시간 보다 아스피린 저항성이나 아스피린 중단 후 혈소판기능의 회복을 확인하는데 유용하다고 보고하였다¹⁶. 하지만 Can MM등은 52명의 고위험군에서 PFA-EPI는 아스피린 투여 후에 폐색시간의 연장이 일어나며 환자군에서 아스피린 투여 전의 PFA-EPI 결과는 아스피린 저항성을 예측하기는 힘들다고 보고하였다¹⁷. Crescente M 등은 53개의 임상 연구를 대상으로 아스피린 저항성 환자를 분석하여 PFA는 연령, 기저질환 등에 따라 영향을 받을 수 있다고 보고하였다¹⁸. 본 연구에서 아스피린 복용군을 제외하지 않는 경우에는 다변량 분석에서 다른 인자의 영향을 확인할 수 없었다. 아스피린 복용군을 포함하면 PFA-EPI 뿐만 아니라 PFA-ADP 모두 폐색시간의 연장이 나타났으며 기존의 연구 결과와는 다르게 PFA-ADP 가 아스피린 복용군에서 선별검사로 적용하기 힘들 것으로 생각된다.

본 연구에서 추가적으로 측정한 응고인자들은 기존에 알려진 것처럼 혈소판 기능검사에 영향을 미칠 수 있는 응고인자 VIII, 응고인자 IX, fibrinogen, vWF를 선정하였다. 특히 만성 신부전 환자에서 일차 응고의 장애는 응고인자 VIII의 장애가 관여하는 것으로 알려져 있으며 Winter M 등¹⁹은 만성 신부전환자 20명에서 시행한 연구에서 응고인자 VIII의 생산능력의 문제가 아니며 단백분해 시 발생하는 응고인자 VIII의 구조적인 변화로 보고하였다. Weinstein MJ 등²⁰은 만성 신부전에서 응고인자 VIII 항원의 구조적인 변화가 생기며 신기능 저하에 따라 그 양이 증가함을 보고하였다. Keller

C 등은 다인종 6,814명의 동맥경화 코호트 연구에서 신기능과 염증 인자들의 관계를 보고하였고 응고인자 VIII는 정상군에 비해 만성신부전 환자에서 증가해 있다고 보고하였다²¹. 본 연구의 결과에서도 신기능이 감소함에 따라 응고인자 VIII는 증가하였다. 하지만 응고인자 VIII이 증가함에 따라 혈소판 기능검사의 결과는 영향을 받지 않았으며 응고인자 VIII이 낮은 경우에 PFA 폐색시간은 더 연장되는 경향을 보였다 (**Fig. 3**). Baskin E 등에 의하면 응고인자 VIII는 혈액투석 환자에서 과응고 상태의 원인이 될 수 있음을 보고하였고, 만성신부전 환자에서 출혈경향과 동반된 혈전 생성 경향을 설명하는 중요한 인자로 볼 수 있겠다²². 본 빌레브란트씨 병 (vWD)는 본 빌레브란트 인자 (vWF)의 유전성 결핍 또는 이상으로 발생하는 응고 장애 질환으로 vWF는 혈소판이 손상된 혈관벽에 부착하고 응고인자 VIII의 안정화시키는 역할을 한다¹¹. Gralnick HR 등은 만성신부전 환자에서 보이는 출혈경향을 vWF의 양적인 변화나 기능적 변화로는 증명할 수 없었다고 보고하였다²³. 본 연구에서는 vWF의 이상소견을 확인을 시도하였으나 대상군에서 특이 이상소견을 보인 결과는 보이지 않아 혈소판 기능검사와의 연관성을 확인할 수 없었다.

신증후군은 24시간 3.5g 이상의 단백뇨를 보이는 질환군으로 혈액학적 변화로 과응고 상태를 보이는 특징을 가지고 있다. Kendall AG 등은 요독증이 없는 신증후군 환자에서 fibrinogen, 응고인자 V, VII, X, VIII, 혈소판수의 증가 및 antithrombin III 및 protein S의 감소가 그 기전이며 치료 후 정상화됨을 보고하였다²⁴. Sirolli V 등²⁵은 신증후군 환자에서 혈소판의 활성화를 증명하였고, Akoglu H 등²⁶은 신증후군 환자에서 아스피린 저항성 환자가 증가되어 있음을 혈소판 기능검사를 통하여 보고하였다. 본 연구에서는 PFA 폐색 시간이 증가된 군에서 통계학적으로 의미 있는 단백뇨의 감소를 보였다 (**Tab. 3-4**). 선형회귀분석에서는 상관관계를 보이지는 않았으나 신증후군 환자에서 혈소판 기능검사를 시행할 때 폐색시간의 감소시키는 영향에 대해서는 추가적인 확인이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 혈소판 기능검사는 신기능 감소 정도와 상관 없이 출혈 경향을 판단하는 척도로 사용될 수 있으며 결과에 영향을 미치는 인자로 혈소판수가 가장 중요하다고 생각된다. 향후 혈소판 기능검사와 단백뇨 및 신기능 저하에 따라 변화된 응고인자와

의 연관성에 관한 연구가 시행되어야 할 것이다.

제5장 결 론

1. 초기 만성신부전 환자군에 비해 후기 만성신부전 환자군에서 PFA-CADP 의 폐색 시간은 통계학적으로 의미 있게 증가하였다 ($p=0.010$).
2. PFA-CEPI 폐색 시간의 증가군은 정상군에 비해 혈소판수 ($p=0.001$), 24시간 단백뇨량 ($p=0.020$)이 통계학적으로 의미 있게 감소하였다.
3. PFA-CADP 폐색 시간의 증가군은 정상군에 비해 혈소판수 ($p=0.034$), 24시간 단백뇨량 ($p=0.006$)이 통계학적으로 의미 있게 감소하였다.
4. 만성 신부전 단계에 따라 PFA-CEPI 및 PFA-CADP 폐색 시간은 증가하는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다.
5. 응고 인자와 신기능의 선형회귀분석에서는 응고인자 VIII이 신기능 저하에 따라 통계학적으로 의미 있게 증가하였다 ($p=0.018$).
6. PFA-CEPI 폐색 시간은 선형회귀분석 상 혈색소 ($p=0.018$), 혈소판수 ($p=0.041$), 신기능 ($p=0.041$)의 감소에 따라 통계학적으로 의미 있게 증가하였다.
7. PFA-CADP 폐색 시간은 선형회귀분석 상 혈색소 ($p=0.025$), 혈소판수 ($p=0.016$), 신기능 ($p=0.038$)의 감소에 따라 통계학적으로 의미 있게 증가하였다.
7. PFA-CEPI 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 다변량 분석에서 연령, 혈색소, 신기능, 당뇨 유무, 고혈압 유무는 통계학적 의미가 없었으며 혈소판수는 통계학적 의미 있는 영향을 주었다 ($p=0.005$).
8. PFA-CADP 폐색 시간에 영향을 미치는 인자들의 다변량 분석에서 연령, 혈색소, 신기능, 당뇨 유무, 고혈압 유무는 통계학적 의미가 없었으며 혈소판수는 통계학적 의미 있는 영향을 주었다 ($p=0.037$).

이상의 결과로 PFA-CEPI 및 PFA-CADP 두 가지 검사 모두 진행된 만성신부전 환자에서 신기능 감소 정도와 상관없이 혈소판 기능 이상을 확인하는데 도움을 줄 수 있으나 아스피린 사용 여부, 혈소판수에 영향을 받는 한계를 보였다.

참고 문헌

1. Schiller GJ, Berkman SA: Hematologic aspects of renal insufficiency. *Blood Rev.* Sep;3(3):141-6, 1989
2. Kaw D, Malhotra D: Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* Jul-Aug;19(4):317-22, 2006
3. Linthorst GE, Avis HJ, Levi M: Uremic thrombocytopathy is not about urea. *J Am Soc Nephrol.* May;21(5):753-5, 2010
4. Harrison P: The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol.* Jul;130(1):3-10, 2005
5. Karger R, Donner-Banzhoff N, Müller HH, Kretschmer V, Hunink M: Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history—a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* Jun;18(4):249-60, 2007
6. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK: Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost.* Feb;4(2):312-9, 2006
7. Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA: Platelet function testing in uraemic patients. *Hematology.* Feb;13(1):49-58, 2008
8. Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P: Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* Oct;42(4):746-51, 2003
9. Escolar G, Cases A, Viñas M, Pino M, Calls J, Cirera I, Ordinas A: Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica.* Jul;84(7):614-9, 1999
10. Bilgin AU, Karadogan I, Artac M, Kizilors A, Bligin R, Undar L: Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA-100. *Med Sci Monit.* Mar;13(3):CR141-5, 2007

11. Favalaro EJ, Facey D, Henniker A: Use of a novel platelet function analyzer (PFA-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders. *Am J Hematol.* Nov;62(3):165-74, 1999
12. Haubelt H, Anders C, Vogt A, Hoerdt P, Seyfert UT, Hellstern P: Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. *Br J Haematol* ;130:759-67, 2005
13. Cho YU, Chi HS, Jang S, Park CJ: Reconfirmation of preanalytical variables and establishment of reference intervals of platelet function analyzer-100 closure times in Korean adults. *Korean J Lab Med.* Oct;27(5):318-23, 2007
14. Harle CC: Point-of-care platelet function testing. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* Dec;11(4):247-51, 2007
15. Favalaro EJ: Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 9:407-15, 2002
16. Jámboř C, von Pape KW, Spannagl M, Dietrich W, Giebl A, Weisser H: Multiple electrode whole blood aggregometry, PFA-100, and in vivo bleeding time for the point-of-care assessment of aspirin-induced platelet dysfunction in the preoperative setting. *Anesth Analg.* Jul;113(1):31-9, 2011
17. Can MM, Tanboğa IH, Türkyilmaz E, Karabay CY, Akgun T, Koca F, Tokgoz HC, Keles N, Ozkan A, Bezgin T, Ozveren O, Sonmez K, Sağlam M, Ozdemir N, Kaymaz C: The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays. *Thromb Res.* Apr;125(4):e132-7, 2010
18. Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, Vermeylen J, Cerletti C, de Gaetano G: Response variability to aspirin as assessed by the platelet function analyzer (PFA)-100. A systematic review. *Thromb Haemost.* Jan;99(1):14-26, 2008
19. Winter M, Seghatchian MJ, Cameron JS: An abnormal factor VIII molecule in uraemia? *Lancet.* May 14;1(8333):1112, 1983

20. Weinstein MJ, Chute LE, Schmitt GW, Hamburger RH, Bauer KA, Troll JH, Janson P, Deykin D: Abnormal factor VIII coagulant antigen in patients with renal dysfunction and in those with disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest.* Oct;76(4):1406-11, 1985
21. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M: Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* Aug 5;9:9, 2008
22. Baskin E, Duman O, Beşbaş N, Ozen S: Hypercoagulopathy in a hemodialysis patient: are elevations in factors VII and VIII effective? *Nephron.* 83(2):180, 1999
23. Gralnick HR, McKeown LP, Williams SB, Shafer BC, Pierce L: Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia. *Am J Med.* Dec;85(6):806-10, 1988
24. Kendall AG, Lohmann RC, Dossetor JB: Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. *Arch Intern Med.* Jun;127(6):1021-7, 1971
25. Sirolli V, Ballone E, Garofalo D, Merciaro G, Settefrati N, Di Mascio R, Di Gregorio P, Bonomini M: Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function tests. *Nephron.* Jul;91(3):424-30, 2002
26. Akoglu H, Agbaht K, Piskinpasa S, Falay MY, Dede F, Ozet G, Odabas AR: High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* Aug 23. 2011

Abstract

Evaluation of Platelet Dysfunction Using PFA (Platelet function analyzer)-100 in Patients of Chronic Kidney Disease

Young Sub, Kim
Dept. of Medicine
The Graduate School
Yonsei University

Patients with end-stage renal disease (ESRD) develop hemostatic disorders mainly in the form of bleeding diatheses. The skin bleeding time (SBT) is the best established predictor of bleeding in uremic patients but suffers from poor reproducibility and accuracy. The Platelet Function Analyzer (PFA-100) is increasingly being used in the workup of patients with a bleeding diathesis. A profound knowledge of the possible diagnostic performance of this test is essential in order to make sound clinical decisions based on its results. We investigated that closure time of PFA-100 could have diagnostic value of bleeding diathesis in CKD patients independent of renal function.

PFA-CEPI and PFA-CADP were performed in 51 patients excluding 14 patients using aspirin. The age was average 52.67 ± 19.84 years old, 22 male (43.1%), 19 diabetes (37.3%), and 35 hypertension (68.6%) in basal characteristics. The increasing group of PFA-CEPI showed lower platelet count and lower proteinuria compared to normal group ($p=0.001$, $p=0.020$, respectively). The increasing group of PFA-CADP showed lower platelet count and lower proteinuria compared to normal group ($p=0.034$, $p=0.006$, respectively). In linear regression test, the closure time of PFA-CEPI and PFA-CADP showed negative correlation with hemoglobin ($p=0.016$,

p=0.025), platelet count (p=0.041, p=0.016), GFR-MDRD (p=0.041, p=0.038). In multivariate analysis of affecting factors (age, hemoglobin, platelet count, GFR-MDRD, Diabetes, Hypertension) on PFA-100, only platelet count showed statistical significance (p=0.005, p=0.037, respectively).

In conclusion, Platelet Function Analyzer-100 have a diagnostic value in CKD patients independent of renal function, and the platelet count affects on the closure time.