Jurnal Biologi Tropis

Original Research Paper

Hemostatic Disturbances in Uremic Syndrome: The Role of Platelet Dysfunction and Uremic Toxins — A Literature Review

M. Davi Arya Amri*, Balqiis El-Fayyaza Markuadi, Natalia Tantowi, Zulfa Hanna Azizah, Amelia Khairunnisa, Dinda Rahma Ayu, Ida Bagus Nanda Adi Putra, Raffi Aprilian Romeo Putra, Fachrizal Ahmad Haryo Radityo, Nagina Zanur Putri, Rasya Kirania Putri, Joko Anggoro

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia;

Article History

Received : October 28th, 2026

Revised : November 06th, 2026

Accepted : November 15th, 2026

*Corresponding Author: **M. Davi Arya Amri**, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: daviarya035@gmail.com

Abstract: Uremic syndrome develops in advanced kidney dysfunction as retained solutes and metabolic disturbances affect multiple organ systems. Hemostatic abnormalities in this condition are complex because patients may experience both bleeding and thrombotic complications. This review aimed to describe the pathophysiological mechanisms underlying hemostatic disturbances in uremic syndrome, with particular emphasis on platelet dysfunction, uremic toxins, and endothelial alterations. A narrative literature review was conducted using relevant research articles, review articles, systematic reviews, meta-analyses, and textbooks discussing hemostasis in chronic kidney disease and uremia. The reviewed evidence indicates that alterations in platelet adhesion, activation, granule secretion, and aggregation may impair primary hemostasis. However, platelet activity is not consistently reduced. Protein-bound uremic toxins, particularly indoxyl sulfate, may contribute to oxidative stress and enhance platelet reactivity in experimental models. Other findings demonstrate reduced secondary platelet responses in patients with advanced chronic kidney disease, suggesting that platelet dysfunction involves more than one mechanism. Uremic toxins may also contribute to endothelial dysfunction and inflammatory responses, further disturbing vascular homeostasis. In addition, anemia, dialysis-related factors, comorbidities, and antithrombotic treatment may influence the hemostatic balance. These findings indicate that hemostatic abnormalities in uremic syndrome arise from complex interactions among platelets, the vascular endothelium, and systemic factors. Understanding these mechanisms is important for assessing bleeding and thrombotic risks in patients with advanced kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease; Hemostasis; Platelet dysfunction; Uremic syndrome; Uremic toxins.

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan kondisi progresif yang pada tahap lanjut menyebabkan penurunan kemampuan ginjal dalam mengekskresikan produk sisa metabolisme. Akibatnya, berbagai senyawa mengalami retensi dalam darah dan jaringan sehingga menimbulkan toksisitas uremik yang dapat memengaruhi berbagai sistem organ, termasuk sistem kardiovaskular dan hematologis. Salah satu komplikasi penting pada kondisi tersebut adalah gangguan hemostasis yang ditandai oleh meningkatnya risiko perdarahan maupun trombosis. Kondisi ini menjadi tantangan klinis karena kedua komplikasi tersebut dapat terjadi pada pasien dengan gangguan ginjal lanjut (Rosner *et al.,* 2021; Baaten *et al.,* 2021).

Gangguan hemostasis pada sindrom

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

© 2026 The Author(s). This article is open access

uremik berkaitan dengan perubahan fungsi trombosit, akumulasi toksin uremik, dan disfungsi endotel. Akumulasi toksin uremik, khususnya *protein-bound uremic toxins* (PBUTs) seperti *indoxyl sulfate* (IS) dan *p-cresyl sulfate* (PCS), dapat memengaruhi keseimbangan vaskular melalui peningkatan stres oksidatif dan respons inflamasi. Selain itu, perubahan interaksi antara trombosit dan endotel dapat mengganggu pembentukan sumbat hemostatik serta memengaruhi proses pembentukan trombus (Rosner *et al.,* 2021; Harlacher *et al.,* 2022).

Meskipun disfungsi trombosit merupakan salah satu karakteristik gangguan hemostasis pada PGK, perubahan aktivitas trombosit tidak selalu menunjukkan pola yang sama. Beberapa penelitian melaporkan penurunan respons trombosit, sedangkan penelitian lain menunjukkan peningkatan aktivitas trombosit dalam kondisi tertentu. Yang *et al.*, (2017), misalnya, menunjukkan bahwa IS dapat meningkatkan aktivitas trombosit melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi jalur p38 MAPK pada model hewan dengan PGK. Sebaliknya, Baaten *et al.*, (2025) melaporkan adanya aktivasi trombosit sebelumnya yang diikuti oleh penurunan respons trombosit sekunder pada pasien dengan PGK lanjut. Perbedaan temuan tersebut menunjukkan bahwa gangguan hemostasis uremik tidak dapat dijelaskan hanya melalui penurunan fungsi trombosit, tetapi melibatkan mekanisme yang lebih kompleks (Baaten *et al.,* 2021).

Meskipun berbagai penelitian telah membahas gangguan trombosit dan dampak toksin uremik, keterkaitan antara perubahan fungsi trombosit, akumulasi toksin uremik, dan disfungsi endotel masih perlu dipahami secara lebih terintegrasi. Pemahaman terhadap interaksi ketiga komponen tersebut penting untuk menjelaskan mengapa pasien dengan sindrom uremik dapat mengalami komplikasi perdarahan dan trombosis secara bersamaan. Oleh karena itu, kajian ini bertujuan untuk menguraikan mekanisme patofisiologis gangguan hemostasis pada sindrom uremik dengan menitikberatkan pada disfungsi trombosit, peran toksin uremik, dan perubahan fungsi endotel.

Bahan dan Metode

Artikel ini disusun menggunakan metode tinjauan pustaka naratif (*narrative literature review*) untuk mengkaji mekanisme patofisiologis gangguan hemostasis pada sindrom uremik. Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah, yaitu PubMed, Scopus, dana Google Scholar. Literatur yang ditelusuri mencakup publikasi pada periode 1998–2025, dengan waktu pencarian pada Oktober 2026.

Strategi penelusuran menggunakan kombinasi kata kunci berbahasa Inggris dan Indonesia, antara lain *uremic syndrome*, *chronic kidney disease*, *uremic toxins*, *platelet dysfunction*, *hemostasis*, *platelet activation*, *indoxyl sulfate*, *p-cresyl sulfate*, dan *endothelial dysfunction*. Kata kunci tersebut dikombinasikan menggunakan operator Boolean, seperti AND dan OR, untuk memperoleh literatur yang relevan dengan fokus kajian.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian primer, artikel tinjauan, *systematic review*, dan *meta-analysis* yang membahas mekanisme hemostasis, disfungsi trombosit, toksin uremik, atau perubahan fungsi endotel pada pasien dengan PGK dan kondisi uremia. Buku ajar yang relevan juga digunakan sebagai sumber pendukung konsep dasar. Literatur diprioritaskan apabila diterbitkan dalam rentang tahun penelusuran, tersedia dalam teks lengkap, dan ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Kriteria eksklusi meliputi publikasi yang tidak berkaitan langsung dengan tujuan kajian, memiliki informasi yang tidak memadai, atau merupakan duplikasi dari publikasi lain.

Seleksi literatur dilakukan melalui peninjauan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan topik, kemudian dilanjutkan dengan pembacaan teks lengkap pada publikasi yang memenuhi kriteria. Literatur terpilih dikelompokkan berdasarkan tema, meliputi klasifikasi toksin uremik, mekanisme adhesi, aktivasi, sekresi granula dan agregasi trombosit, disfungsi endotel, serta faktor lain yang memengaruhi keseimbangan hemostasis. Informasi dari penelitian klinis, eksperimental, dan artikel tinjauan selanjutnya dibandingkan dan disintesis secara deskriptif-naratif. Kajian ini tidak menggunakan penggabungan data secara statistik maupun meta-analisis.

Hasil dan Pembahasan

Disfungsi Trombosit sebagai Mekanisme Utama Gangguan Hemostasis pada Sindrom Uremik

Gangguan hemostasis pada sindrom uremik terutama berkaitan dengan perubahan fungsi trombosit dan interaksinya dengan dinding pembuluh darah. Dalam keadaan normal, trombosit berperan dalam hemostasis primer melalui tiga proses utama, yaitu adhesi, aktivasi, dan agregasi. Ketika terjadi kerusakan endotel, kolagen subendotel dan *von Willebrand factor* (vWF) akan terpapar sehingga trombosit dapat melekat pada area cedera. Trombosit yang telah melekat kemudian mengalami aktivasi, perubahan bentuk, serta pelepasan mediator dari granula, seperti adenosin difosfat (ADP). Trombosit juga menghasilkan tromboksan A2 yang berperan merekrut dan mengaktifkan trombosit lainnya. Selanjutnya, aktivasi reseptor glikoprotein IIb/IIIa memungkinkan fibrinogen menghubungkan antartrombosit hingga terbentuk sumbat trombosit primer (Periayah *et al.*, 2017).

Pada kondisi uremia, proses tersebut dapat terganggu pada beberapa tahap. Perubahan fungsi reseptor permukaan trombosit, gangguan pelepasan granula, serta penurunan respons terhadap berbagai agonis dapat menghambat adhesi dan agregasi trombosit. Akibatnya, pembentukan sumbat hemostatik pada area pembuluh darah yang mengalami cedera menjadi kurang optimal. Gangguan tersebut dapat terjadi meskipun jumlah trombosit tidak selalu mengalami penurunan. Hal ini menunjukkan bahwa kelainan hemostasis pada uremia lebih berkaitan dengan perubahan fungsi trombosit daripada sekadar perubahan jumlah trombosit (Mohapatra *et al.*, 2018; Jain *et al*., 2021).

Temuan tersebut sejalan dengan *systematic review* dan *meta-analysis* yang dilakukan oleh Baaten *et al.,* (2021) terhadap 73 studi. Hasil kajian tersebut menunjukkan bahwa fungsi trombosit pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) mengalami perubahan yang bervariasi. Sebagian besar penelitian melaporkan gangguan fungsi trombosit, terutama berupa penurunan adhesi dan agregasi. Namun, penelitian lainnya menemukan fungsi trombosit yang tidak berubah atau bahkan meningkat. Variasi tersebut menunjukkan bahwa disfungsi trombosit pada PGK tidak dapat digeneralisasi sebagai penurunan aktivitas trombosit secara menyeluruh. Perbedaan stadium penyakit, kondisi klinis pasien, penggunaan obat antiplatelet, status dialisis, dan metode pemeriksaan fungsi trombosit dapat menjadi faktor yang memengaruhi variasi hasil tersebut.

Perbedaan respons trombosit tersebut dijelaskan lebih lanjut oleh Baaten *et al.,* (2025). Pada pasien dengan PGK lanjut yang tidak menggunakan terapi antitrombotik, ditemukan tanda-tanda aktivasi trombosit yang telah terjadi sebelumnya. Kondisi tersebut berkaitan dengan penurunan respons trombosit berikutnya, terutama terhadap rangsangan kolagen melalui reseptor GPVI. Penelitian tersebut juga menunjukkan penurunan kemampuan pembentukan trombus pada pemeriksaan *ex vivo* seiring dengan peningkatan keparahan PGK. Temuan ini memperlihatkan bahwa peningkatan aktivasi trombosit pada tahap awal tidak selalu diikuti oleh peningkatan kemampuan agregasi secara berkelanjutan. Aktivasi yang telah berlangsung sebelumnya dapat diikuti oleh berkurangnya respons terhadap rangsangan berikutnya, sehingga fungsi trombosit yang terukur bergantung pada kondisi aktivasi dan jenis agonis yang digunakan.

Jika dibandingkan, Baaten *et al.,* (2021) memberikan gambaran umum mengenai variasi fungsi trombosit berdasarkan hasil berbagai penelitian, sedangkan Baaten *et al.,* (2025) memberikan penjelasan lebih spesifik mengenai kemungkinan mekanisme perubahan respons trombosit pada PGK lanjut. Kedua temuan tersebut tidak sepenuhnya bertentangan, tetapi menunjukkan bahwa aktivitas trombosit dapat berubah secara berbeda sesuai kondisi biologis dan tingkat keparahan penyakit. Penurunan adhesi atau agregasi dapat menghambat pembentukan sumbat hemostatik dan meningkatkan kecenderungan perdarahan. Sebaliknya, aktivasi trombosit yang berlebihan pada kondisi tertentu dapat mendukung pembentukan trombus. Dengan demikian, gangguan trombosit pada sindrom uremik lebih tepat dipahami sebagai ketidakseimbangan regulasi aktivitas trombosit daripada sekadar peningkatan atau penurunan fungsinya (Baaten *et al*., 2021; Lutz dan Jurk, 2020; Baaten *et al.*, 2025).

Klasifikasi Toksin Uremik dan Kaitannya dengan Gangguan Hemostasis

Akumulasi toksin uremik merupakan salah satu faktor yang berperan dalam perubahan fungsi trombosit pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat. Toksin uremik terdiri atas berbagai senyawa dengan karakteristik fisikokimia dan aktivitas biologis yang berbeda. Berdasarkan karakteristik tersebut, toksin uremik secara umum dikelompokkan menjadi *small water-soluble solutes*, *middle molecules*, dan *protein-bound uremic toxins* (PBUTs). Pengelompokan ini didasarkan pada ukuran molekul, kelarutan, ikatan dengan protein plasma, serta karakteristik eliminasi melalui dialisis (Rosner *et al.,* 2021).

Tabel 1. Klasifikasi Toksin Uremik Berdasarkan Karakteristik Fisikokimia

Kelompok toksin uremik	Karakteristik umum	Contoh senyawa
Small water-soluble solutes	Memiliki ukuran molekul kecil dan larut dalam air. Secara umum relatif lebih mudah dieliminasi melalui hemodialisis konvensional dibandingkan toksin yang terikat protein.	Urea, kreatinin
Middle molecules	Memiliki ukuran molekul lebih besar sehingga eliminasi melalui membran dialisis konvensional lebih terbatas. Efektivitas eliminasi dipengaruhi oleh karakteristik membran dan teknik dialisis yang digunakan.	β_2-mikroglobulin
Protein-bound uremic toxins (PBUTs)	Berikatan dengan protein plasma, terutama albumin, sehingga fraksi bebas yang dapat melewati membran dialisis relatif terbatas.	*Indoxyl sulfate* (IS), *p-cresyl sulfate* (PCS), *indole-3-acetic acid* (IAA)

Sumber: Diadaptasi dari Rosner et al. (2021).

Di antara ketiga kelompok tersebut, PBUTs menjadi perhatian karena ikatannya dengan protein plasma menyebabkan eliminasi melalui hemodialisis konvensional menjadi terbatas. Beberapa senyawa dalam kelompok ini berasal dari metabolisme senyawa aromatik oleh mikrobiota usus. Salah satu contohnya adalah *indoxyl sulfate* (IS), yang terbentuk melalui metabolisme triptofan, sedangkan *p-cresyl sulfate* (PCS) berkaitan dengan metabolisme tirosin dan fenilalanin. Senyawa tersebut dapat mengalami akumulasi ketika fungsi ginjal menurun sehingga berpotensi memengaruhi berbagai proses biologis, termasuk fungsi vaskular dan trombosit (Rosner *et al.,* 2021; Harlacher *et al.,* 2022).

Pengelompokan dalam tabel tersebut menunjukkan karakteristik fisikokimia dan kemampuan eliminasi setiap kelompok toksin, bukan berarti semua senyawa di dalamnya memiliki efek biologis yang sama. Hal ini penting karena pengaruh toksin uremik terhadap hemostasis dapat berbeda bergantung pada jenis senyawa dan mekanisme biologis yang terlibat. Salah satu senyawa yang telah diteliti secara khusus terhadap fungsi trombosit adalah IS, sedangkan pengaruh langsung PCS dan IAA terhadap adhesi, aktivasi, dan agregasi trombosit masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Peran Toksin Uremik terhadap Perubahan Fungsi Trombosit

Salah satu toksin uremik yang telah diteliti secara khusus terkait perubahan fungsi trombosit adalah *indoxyl sulfate* (IS). Senyawa ini merupakan metabolit yang terbentuk dari triptofan melalui aktivitas mikrobiota usus dan selanjutnya mengalami metabolisme di dalam tubuh. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, penurunan kemampuan eliminasi menyebabkan IS berpotensi terakumulasi dalam sirkulasi. Selain itu, ikatan IS dengan protein plasma, terutama albumin, membatasi fraksi bebas yang dapat dieliminasi melalui hemodialisis konvensional (Rosner *et al.,* 2021; Yang *et al.,* 2017).

Yang *et al.,* (2017) menunjukkan bahwa paparan IS dapat meningkatkan aktivitas trombosit melalui peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi jalur *p38 mitogen-activated protein kinase* (p38 MAPK). Mekanisme tersebut berkaitan dengan peningkatan respons trombosit terhadap kolagen dan trombin. Penelitian yang sama juga melaporkan peningkatan pelepasan *platelet-*

derived microparticles serta pembentukan agregat trombosit-monosit. Selain itu, peningkatan pembentukan trombus ditemukan pada model hewan dengan penyakit ginjal kronis (PGK). Hasil tersebut menunjukkan adanya kemungkinan keterlibatan IS dalam perubahan reaktivitas trombosit melalui mekanisme stres oksidatif dan aktivasi jalur pensinyalan intraseluler.

Namun, hasil penelitian Yang et al. (2017) perlu diinterpretasikan berdasarkan karakteristik dan model penelitian yang digunakan. Bukti mengenai peningkatan aktivitas trombosit akibat IS terutama berasal dari pengujian *in vitro*, *ex vivo*, dan model hewan. Dengan demikian, temuan tersebut memberikan penjelasan mengenai mekanisme biologis yang mungkin berkontribusi terhadap perubahan fungsi trombosit pada PGK, tetapi belum membuktikan bahwa peningkatan konsentrasi IS secara langsung menyebabkan hiperaktivitas trombosit atau trombosis pada seluruh pasien. Respons trombosit pada manusia juga dapat dipengaruhi oleh stadium penyakit, konsentrasi toksin, kondisi inflamasi, serta faktor klinis lainnya.

Pengaruh toksin uremik lainnya, seperti *p-cresyl sulfate* (PCS) dan *indole-3-acetic acid* (IAA), perlu dibedakan dari IS. Meskipun ketiganya termasuk dalam kelompok PBUTs, masing-masing senyawa memiliki karakteristik dan potensi aktivitas biologis yang berbeda. PCS dan IAA telah dikaitkan dengan perubahan proses inflamasi dan fungsi vaskular pada PGK, tetapi bukti mengenai pengaruh langsung keduanya terhadap adhesi, aktivasi, dan agregasi trombosit masih terbatas. Harlacher *et al.,* (2022) menjelaskan bahwa PBUTs dapat berkontribusi terhadap disfungsi endotel melalui mekanisme yang melibatkan stres oksidatif dan inflamasi. Oleh karena itu, keterlibatan toksin uremik dalam gangguan hemostasis tidak hanya perlu dilihat dari kemungkinan pengaruh langsungnya terhadap trombosit, tetapi juga dari perubahan lingkungan vaskular yang dapat memengaruhi interaksi antara trombosit dan endotel.

Variasi pengaruh toksin uremik terhadap fungsi trombosit juga terlihat dalam kajian Baaten et al. (2021), yang melaporkan adanya hasil penelitian dengan efek stimulasi maupun inhibisi terhadap aktivitas trombosit. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa respons trombosit terhadap lingkungan uremik tidak bersifat seragam. Selain jenis toksin, konsentrasi dan lama paparan, stadium PGK, kondisi klinis pasien, serta metode pengujian dapat memengaruhi hasil yang diperoleh. Dengan demikian, pengaruh IS, PCS, dan IAA terhadap hemostasis perlu dibahas secara spesifik berdasarkan kekuatan bukti masing-masing senyawa. Secara keseluruhan, IS memiliki bukti eksperimental yang lebih jelas terkait peningkatan reaktivitas trombosit, sedangkan pengaruh langsung PCS dan IAA terhadap fungsi trombosit masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Keterlibatan Disfungsi Endotel dalam Gangguan Hemostasis

Selain trombosit, endotel pembuluh darah memiliki peran penting dalam mempertahankan keseimbangan hemostasis. Pada kondisi normal, endotel berfungsi sebagai permukaan antitrombotik yang membantu mencegah aktivasi trombosit secara berlebihan. Sel endotel menghasilkan mediator seperti *nitric oxide* (NO) dan prostasiklin (PGI_2) yang berperan menghambat adhesi, aktivasi, serta agregasi trombosit melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan cGMP dan cAMP. Endotel juga mengekspresikan CD39 yang berfungsi menguraikan ADP sehingga membatasi aktivasi trombosit. Sebaliknya, ketika endotel mengalami kerusakan atau aktivasi, sifat antitrombotik tersebut dapat berubah dan lingkungan pembuluh darah menjadi lebih mendukung proses inflamasi serta pembentukan trombus (Neubauer & Zieger, 2022; Jin *et al.,* 2005).

Pada PGK, akumulasi toksin uremik dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan inflamasi yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel. Stres oksidatif terjadi ketika pembentukan spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species/ROS) melebihi kemampuan sistem antioksidan untuk menetralisasinya. Kondisi tersebut dapat mengurangi bioavailabilitas NO melalui peningkatan degradasi NO dan gangguan aktivitas endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Selain itu, toksin uremik seperti indoxyl sulfate dan p-cresyl sulfate dapat mengaktifkan jalur persinyalan inflamasi, termasuk aryl hydrocarbon receptor (AhR), MAPK, dan NF-κB. Aktivasi jalur tersebut dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, VCAM-1, dan E-selectin, sehingga memperkuat interaksi antara

leukosit dan endotel (da Cunha *et al.,* 2020; Cho *et al.,* 2025).

Perubahan tersebut dapat memengaruhi proses hemostasis melalui dua mekanisme. Pertama, gangguan fungsi endotel dapat mengurangi kemampuan pembuluh darah dalam mempertahankan lingkungan yang menghambat aktivasi trombosit akibat penurunan mediator antiplatelet, terutama NO dan prostasiklin. Kedua, aktivasi atau kerusakan endotel dapat meningkatkan ekspresi faktor prokoagulan, seperti *tissue factor* (TF) dan *von Willebrand factor* (vWF), serta mengubah regulasi fibrinolisis. Perubahan tersebut dapat meningkatkan interaksi antara trombosit, leukosit, dan permukaan vaskular sehingga mendukung proses inflamasi dan pembentukan trombus. Dengan demikian, disfungsi endotel tidak hanya berkontribusi terhadap gangguan hemostasis primer, tetapi juga dapat memperkuat keadaan protrombotik pada PGK (Neubauer & Zieger, 2022; Harlacher et al., 2022; Cho et al., 2025).

Interaksi antara endotel dan trombosit tersebut menunjukkan bahwa gangguan hemostasis pada sindrom uremik tidak disebabkan oleh perubahan satu komponen secara terpisah. Toksin uremik dapat memengaruhi trombosit secara langsung, sedangkan perubahan endotel dapat memperburuk regulasi aktivitas trombosit dan respons pembuluh darah terhadap cedera. Kedua mekanisme tersebut berlangsung dalam lingkungan yang juga dipengaruhi oleh inflamasi, anemia, dan perubahan sistem koagulasi. Oleh karena itu, disfungsi endotel merupakan salah satu komponen penting yang menjelaskan kompleksitas gangguan hemostasis pada pasien PGK (da Cunha *et al.,* 2020; Harlacher *et al*., 2022; Cho *et al*., 2025).

Perubahan Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis

Hemostasis tidak hanya melibatkan pembentukan sumbat trombosit, tetapi juga memerlukan aktivasi sistem koagulasi untuk menghasilkan fibrin yang menstabilkan sumbat tersebut. Pada hemostasis sekunder, aktivasi faktor koagulasi melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik menghasilkan trombin yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Selanjutnya, fibrin membentuk jaringan yang memperkuat sumbat trombosit sehingga perdarahan dapat dihentikan secara lebih stabil. Sebaliknya, sistem fibrinolisis berperan dalam menguraikan fibrin melalui aktivitas plasmin yang terbentuk dari plasminogen dengan bantuan *tissue plasminogen activator* (tPA). Keseimbangan antara pembentukan dan pemecahan fibrin diperlukan untuk mempertahankan hemostasis serta mencegah pembentukan trombus yang berlebihan (Periayah *et al*., 2017).

Pada pasien PGK, keseimbangan sistem koagulasi dapat berubah akibat interaksi antara inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disfungsi endotel. Salah satu mekanisme yang terlibat adalah peningkatan ekspresi tissue factor (TF) pada sel endotel yang teraktivasi dan monosit. TF berikatan dengan faktor VII/VIIa sehingga membentuk kompleks yang mengaktifkan faktor IX dan X. Aktivasi faktor X selanjutnya mendorong pembentukan trombin dan meningkatkan produksi fibrin. Mekanisme tersebut dapat berkontribusi terhadap kondisi protrombotik pada sebagian pasien PGK, terutama ketika disertai inflamasi sistemik dan gangguan vaskular (Qiu *et al.,* 2023).

Selain peningkatan aktivitas prokoagulan, PGK juga dapat memengaruhi sistem antikoagulan alami yang berfungsi membatasi pembentukan trombus. Antitrombin berperan menghambat aktivitas trombin dan faktor Xa, sedangkan sistem protein C dan protein S membantu menginaktivasi faktor Va dan VIIIa. Perubahan aktivitas atau keseimbangan sistem antikoagulan tersebut dapat mengurangi kemampuan tubuh dalam mengendalikan proses koagulasi. Namun, besarnya perubahan tidak selalu seragam karena dipengaruhi oleh stadium PGK, kondisi inflamasi, proteinuria, komorbiditas, serta terapi yang digunakan pasien (Qiu *et al*., 2023).

Gangguan juga dapat terjadi pada sistem fibrinolisis. Dalam kondisi normal, tPA mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin yang berfungsi memecah fibrin menjadi produk degradasi fibrin, termasuk D-dimer. Proses ini dikendalikan oleh inhibitor, terutama *plasminogen activator inhibitor*-1 (PAI-1), yang menghambat aktivitas tPA. Pada kondisi inflamasi dan disfungsi endotel, peningkatan PAI-1 dapat menekan aktivasi plasminogen sehingga proses pemecahan fibrin menjadi kurang efektif. Keadaan tersebut berpotensi menyebabkan penumpukan fibrin dan

meningkatkan kecenderungan trombosis. Meskipun demikian, perubahan aktivitas fibrinolisis pada PGK dapat bervariasi bergantung pada derajat gangguan ginjal, kondisi metabolik, inflamasi, dan penyakit penyerta (Qiu *et al.,* 2023).

Dengan demikian, gangguan hemostasis pada PGK merupakan kondisi kompleks yang melibatkan interaksi antara trombosit, endotel, sistem koagulasi, antikoagulan alami, dan fibrinolisis. Kecenderungan perdarahan, khususnya pada kondisi uremia, terutama berkaitan dengan gangguan fungsi trombosit. Sebaliknya, kecenderungan trombosis dapat melibatkan peningkatan aktivitas prokoagulan, perubahan mekanisme antikoagulan alami, dan penurunan efektivitas fibrinolisis. Kedua kondisi tersebut dapat ditemukan pada pasien PGK, bahkan dalam konteks klinis tertentu dapat terjadi secara bersamaan. Oleh karena itu, gangguan hemostasis pada PGK tidak dapat dijelaskan hanya melalui satu jalur mekanisme, tetapi perlu dipahami sebagai akibat interaksi berbagai komponen sistem hemostasis.

.

Paradoks Peningkatan Risiko Perdarahan dan Trombosis

Salah satu karakteristik penting gangguan hemostasis pada PGK adalah adanya peningkatan risiko perdarahan dan trombosis. Kedua kondisi tersebut tampak bertentangan, tetapi dapat terjadi karena perubahan fungsi trombosit, endotel, dan sistem koagulasi tidak selalu bergerak ke arah yang sama. Disfungsi trombosit yang menyebabkan penurunan adhesi atau agregasi dapat menghambat pembentukan sumbat hemostatik dan meningkatkan risiko perdarahan. Sebaliknya, aktivasi trombosit sebelumnya, peningkatan mediator proinflamasi, serta perubahan fungsi endotel dapat menciptakan lingkungan yang mendukung pembentukan trombus (Lutz dan Jurk, 2020; Baaten *et al*., 2021).

Kecenderungan perdarahan lebih berkaitan dengan gangguan hemostasis primer, khususnya ketika trombosit tidak mampu memberikan respons yang memadai terhadap cedera pembuluh darah. Manifestasi klinisnya dapat berupa perdarahan mukosa, seperti epistaksis dan perdarahan gusi, mudah mengalami memar, perdarahan saluran cerna, serta perdarahan yang memanjang setelah tindakan invasif. Pada kondisi tertentu, gangguan tersebut dapat menjadi lebih berat apabila disertai anemia, trombositopenia, atau penggunaan obat yang memengaruhi hemostasis (Mohapatra *et al.,* 2018; Lutz dan Jurk, 2020).

Sebaliknya, kecenderungan trombosis dapat terjadi akibat peningkatan aktivitas trombosit, aktivasi endotel, inflamasi, dan perubahan faktor koagulasi. Pada pasien PGK, komplikasi trombotik dapat berupa trombosis akses vaskular pada pasien hemodialisis, trombosis vena dalam, emboli paru, serta kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular iskemik. Proses tersebut tidak hanya ditentukan oleh aktivitas trombosit, tetapi juga oleh perubahan sistem koagulasi dan mekanisme antikoagulan alami (Qiu *et al.,* 2023; Parul *et al.,* 2025).

Dengan demikian, paradoks perdarahan dan trombosis pada PGK dapat dijelaskan melalui perubahan hemostasis yang bersifat multifaktorial. Pasien tidak selalu mengalami kedua komplikasi tersebut secara bersamaan, tetapi dapat memiliki risiko terhadap keduanya. Besarnya risiko dapat berubah sesuai stadium penyakit, kondisi klinis, terapi yang diterima, serta faktor penyerta. Pemahaman terhadap kondisi ini penting agar penilaian risiko perdarahan tidak mengabaikan risiko trombosis, begitu pula sebaliknya.

Faktor yang Memperberat Gangguan Hemostasis pada Sindrom Uremik

Gangguan hemostasis pada sindrom uremik dapat diperberat oleh berbagai faktor yang memengaruhi fungsi trombosit, endotel, dan sistem koagulasi. Salah satu faktor penting adalah anemia akibat penyakit ginjal. Anemia menyebabkan penurunan hematokrit sehingga mengubah distribusi trombosit dalam aliran darah. Dalam keadaan normal, eritrosit membantu mendorong trombosit ke arah perifer aliran darah (efek platelet margination), sehingga trombosit lebih mudah berinteraksi dengan dinding pembuluh darah dan mencapai lokasi cedera. Ketika jumlah eritrosit menurun, proses tersebut menjadi kurang optimal dan dapat mengurangi adhesi trombosit pada area cedera vaskular. Selain itu, anemia juga dapat mengganggu pembentukan sumbat trombosit sehingga memperberat kecenderungan perdarahan pada pasien uremia. Oleh karena itu,

anemia merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap gangguan hemostasis primer pada PGK (Mohapatra *et al*., 2018; Lutz & Jurk, 2020).

Inflamasi kronis juga berperan dalam memperburuk gangguan hemostasis pada PGK. Kondisi inflamasi yang berlangsung terus-menerus dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species/ROS), yang selanjutnya memengaruhi fungsi endotel dan regulasi aktivitas trombosit. Aktivasi endotel dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi serta faktor prokoagulan, termasuk *tissue factor* (TF), sehingga mendukung aktivasi jalur koagulasi. Selain itu, stres oksidatif dapat menurunkan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) yang dalam kondisi normal berfungsi menghambat aktivasi trombosit. Interaksi antara inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi endotel tersebut dapat meningkatkan kecenderungan protrombotik pada sebagian pasien PGK, terutama apabila disertai penyakit kardiovaskular dan gangguan metabolik (Harlacher *et al*., 2022; Qiu *et al.,* 2023; da Cunha *et al.,* 2020).

Terapi hemodialisis juga dapat memengaruhi keseimbangan hemostasis. Di satu sisi, hemodialisis membantu mengurangi akumulasi sebagian zat uremik sehingga dapat memperbaiki beberapa gangguan fungsi trombosit. Namun, proses dialisis melibatkan kontak darah dengan membran dan sirkuit ekstrakorporeal yang dapat memicu aktivasi trombosit serta sistem koagulasi. Penggunaan antikoagulan selama prosedur, seperti heparin, juga diperlukan untuk mencegah pembentukan bekuan dalam sirkuit dialisis, tetapi dapat meningkatkan risiko perdarahan pada kondisi tertentu. Selain itu, toksin uremik yang terikat protein (*protein-bound uremic toxins*/PBUTs), seperti indoxyl sulfate dan p-cresyl sulfate, relatif sulit dieliminasi melalui hemodialisis konvensional. Akibatnya, sebagian gangguan hemostasis dapat tetap berlangsung meskipun pasien telah menjalani dialisis secara teratur (Lutz & Jurk, 2020; Rosner *et al.,* 2021).

Penggunaan obat antiplatelet dan antikoagulan juga perlu diperhatikan dalam penilaian gangguan hemostasis. Pasien PGK sering memiliki penyakit penyerta kardiovaskular yang memerlukan terapi antitrombotik untuk mencegah kejadian tromboemboli. Meskipun obat tersebut memberikan manfaat pada indikasi tertentu, penggunaannya dapat meningkatkan risiko perdarahan, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi trombosit, anemia, dan penurunan fungsi ginjal berat. Selain itu, penurunan fungsi ginjal dapat memengaruhi eliminasi dan paparan beberapa jenis antikoagulan sehingga diperlukan penyesuaian dosis berdasarkan karakteristik farmakokinetik obat. Oleh karena itu, pemilihan terapi antitrombotik tidak dapat didasarkan hanya pada diagnosis PGK, tetapi harus mempertimbangkan indikasi pengobatan, risiko perdarahan, risiko tromboemboli, fungsi ginjal, dan karakteristik obat yang digunakan (Parul *et al.,* 2025; Qiu *et al.,* 2023).

Selain faktor-faktor tersebut, usia lanjut, diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan kelainan vaskular turut memengaruhi keseimbangan hemostasis pada pasien PGK. Diabetes dan hipertensi, misalnya, dapat memperburuk kerusakan endotel melalui stres oksidatif, inflamasi, dan perubahan struktur pembuluh darah. Sementara itu, usia lanjut dan penyakit kardiovaskular dapat meningkatkan kompleksitas risiko perdarahan maupun trombosis. Berbagai faktor tersebut dapat saling berinteraksi sehingga gangguan hemostasis pada sindrom uremik tidak dapat dinilai hanya berdasarkan kadar satu jenis toksin atau satu parameter pemeriksaan laboratorium. Dengan demikian, penilaian risiko perdarahan dan trombosis perlu mempertimbangkan keseluruhan kondisi biologis, penyakit penyerta, dan terapi yang diterima pasien.

Manifestasi Klinis dan Implikasi terhadap Penatalaksanaan

Gangguan hemostasis pada sindrom uremik memiliki implikasi klinis penting karena dapat meningkatkan risiko perdarahan, terutama pada pasien yang menjalani tindakan invasif atau pembedahan. Manifestasi perdarahan dapat berupa perdarahan mukosa, epistaksis, ekimosis, perdarahan saluran cerna, serta perdarahan berkepanjangan setelah trauma atau prosedur medis. Namun, derajat manifestasi klinis tidak selalu sejalan dengan hasil pemeriksaan koagulasi rutin. Pemeriksaan waktu protrombin (PT) dan activated partial thromboplastin time (aPTT), misalnya, dapat tetap berada dalam

rentang normal meskipun pasien mengalami gangguan fungsi trombosit. Hal ini terjadi karena kedua pemeriksaan tersebut terutama mengevaluasi jalur koagulasi plasma dan tidak secara langsung menggambarkan kemampuan adhesi maupun agregasi trombosit. Oleh karena itu, hasil PT dan aPTT yang normal tidak dapat digunakan secara terpisah untuk menyingkirkan kemungkinan gangguan hemostasis akibat uremia (Mohapatra *et al.,* 2018).

Penilaian gangguan hemostasis perlu mempertimbangkan riwayat perdarahan, kondisi klinis, jumlah trombosit, kadar hemoglobin, fungsi ginjal, serta penggunaan obat yang memengaruhi fungsi trombosit atau sistem koagulasi. Pemeriksaan fungsi trombosit dapat dipertimbangkan apabila terdapat indikasi klinis, terutama pada pasien dengan perdarahan yang tidak dapat dijelaskan melalui pemeriksaan laboratorium rutin atau pasien yang akan menjalani prosedur invasif. Pemeriksaan tersebut dapat mencakup *platelet function analyzer* (PFA) maupun agregometri trombosit, bergantung pada ketersediaan fasilitas dan kebutuhan klinis. Interpretasi hasilnya juga perlu mempertimbangkan pengaruh anemia, jumlah trombosit, dan faktor klinis lainnya. Dengan demikian, evaluasi hemostasis pada pasien PGK tidak cukup hanya berdasarkan satu parameter laboratorium, tetapi harus mengintegrasikan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang (Baaten *et al.,* 2021; Mohapatra *et al.,* 2018).

Penatalaksanaan perdarahan pada pasien dengan uremia pada prinsipnya diarahkan untuk mengurangi kondisi uremik dan memperbaiki faktor yang memperberat gangguan hemostasis. Hemodialisis dapat membantu mengurangi akumulasi zat uremik yang berkontribusi terhadap disfungsi trombosit, sehingga pada sebagian pasien dapat memperbaiki fungsi hemostasis. Namun, perbaikan tersebut tidak selalu berlangsung sempurna karena disfungsi trombosit dapat tetap ditemukan meskipun pasien telah menjalani dialisis. Selain itu, koreksi anemia sesuai indikasi klinis dapat membantu memperbaiki hemostasis primer melalui peningkatan interaksi trombosit dengan dinding pembuluh darah. Pemberian terapi untuk anemia harus mempertimbangkan penyebab, derajat anemia, kondisi kardiovaskular, dan status penyakit ginjal pasien (Lutz & Jurk, 2020; Qiu *et al.*, 2023; Hedges *et al.,* 2007).

Pada pasien dengan gangguan hemostasis uremik yang mengalami perdarahan atau akan menjalani prosedur invasif, desmopresin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin/DDAVP) dapat dipertimbangkan sebagai terapi jangka pendek. Desmopresin bekerja dengan merangsang pelepasan *von Willebrand factor* (vWF) dan faktor VIII dari sel endotel, sehingga meningkatkan adhesi trombosit pada lokasi cedera pembuluh darah. Penggunaannya terutama dipertimbangkan pada kondisi yang memerlukan perbaikan hemostasis secara cepat, misalnya sebelum prosedur invasif pada pasien tertentu dengan disfungsi trombosit uremik. Meskipun demikian, efek desmopresin bersifat sementara dan dapat mengalami penurunan respons pada pemberian berulang akibat fenomena tachyphylaxis. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah retensi air dan hiponatremia, sehingga status natrium dan keseimbangan cairan pasien perlu dipantau. Oleh karena itu, desmopresin bukan terapi rutin bagi seluruh pasien PGK dan penggunaannya harus berdasarkan pertimbangan klinis (Mohapatra *et al.*, 2018; Hedges *et al.,* 2007; Qiu *et al.,* 2023).

Kriopresipitat merupakan produk darah yang mengandung fibrinogen, vWF, faktor VIII, dan faktor XIII. Pada pasien dengan perdarahan akibat disfungsi trombosit uremik, kriopresipitat terkadang dipertimbangkan apabila perdarahan tetap berlangsung dan terapi lain tidak memberikan respons yang memadai atau tidak dapat digunakan. Kandungan vWF dan faktor VIII di dalamnya berpotensi membantu proses adhesi trombosit dan pembentukan bekuan darah. Namun, penggunaannya memiliki keterbatasan karena memerlukan produk darah dari donor, memiliki risiko reaksi transfusi dan paparan terhadap produk darah, serta tidak secara langsung mengatasi penyebab uremia. Selain itu, kriopresipitat bukan terapi rutin untuk gangguan fungsi trombosit uremik dan tidak boleh diberikan hanya berdasarkan diagnosis PGK tanpa indikasi klinis yang jelas. Pertimbangannya harus memperhatikan sumber perdarahan, kondisi koagulasi, ketersediaan terapi alternatif, dan penilaian dokter (Mohapatra *et al.,* 2018; Hedges *et al*., 2007; Qiu *et al.,* 2023).

Di sisi lain, penatalaksanaan pasien yang memiliki risiko trombosis memerlukan pertimbangan yang berbeda. Penggunaan

antiplatelet atau antikoagulan tidak dapat diberikan maupun dihentikan hanya berdasarkan adanya diagnosis PGK. Keputusan terapi perlu disesuaikan dengan indikasi, risiko tromboemboli, risiko perdarahan, fungsi ginjal, serta karakteristik farmakokinetik dan dosis obat yang digunakan. Hal ini penting karena pasien dengan PGK lanjut dapat memiliki risiko perdarahan yang tinggi, sementara penghentian terapi antitrombotik pada pasien dengan indikasi yang kuat juga dapat meningkatkan risiko kejadian tromboemboli. Oleh sebab itu, pemilihan dan penyesuaian terapi antitrombotik memerlukan evaluasi individual oleh tenaga medis dengan mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat dan risiko pengobatan (Parul *et al*., 2025; Qiu *et al*., 2023).

Secara keseluruhan, penatalaksanaan gangguan hemostasis pada sindrom uremik harus dilakukan secara individual berdasarkan kondisi klinis pasien. Pendekatan terapi tidak hanya berfokus pada pengendalian perdarahan, tetapi juga mempertimbangkan risiko trombosis yang dapat terjadi akibat perubahan fungsi trombosit, endotel, dan sistem koagulasi. Desmopresin dan kriopresipitat bukan merupakan terapi yang diberikan secara rutin, melainkan intervensi yang dipertimbangkan pada kondisi tertentu berdasarkan indikasi, manfaat, risiko, dan respons klinis pasien. Dengan demikian, pemahaman terhadap mekanisme patofisiologis dan evaluasi klinis yang menyeluruh menjadi dasar penting dalam menentukan strategi penatalaksanaan yang tepat.

Keterbatasan Bukti dan Arah Penelitian Selanjutnya

Meskipun berbagai penelitian telah menjelaskan hubungan antara penyakit ginjal, toksin uremik, dan gangguan hemostasis, masih terdapat keterbatasan dalam memahami mekanisme tersebut secara menyeluruh. Salah satu kendala utama adalah perbedaan hasil penelitian fungsi trombosit. Perbedaan stadium PGK, karakteristik pasien, metode pemeriksaan, penggunaan obat antitrombotik, dan status dialisis dapat memengaruhi hasil penelitian sehingga perbandingan antarpublikasi menjadi lebih sulit (Baaten *et al.,* 2021; Baaten *et al*., 2025).

Selain itu, bukti mengenai pengaruh langsung toksin uremik terhadap trombosit masih banyak berasal dari penelitian *in vitro*, *ex vivo*, dan model hewan. Penelitian Yang *et al.*, (2017), misalnya, memberikan bukti mekanistik mengenai peran IS dalam meningkatkan aktivitas trombosit dan pembentukan trombus pada model hewan. Namun, hasil tersebut masih memerlukan penelitian klinis lebih lanjut untuk mengetahui sejauh mana mekanisme yang sama terjadi pada pasien dengan berbagai stadium PGK. Bukti mengenai efek langsung PCS dan IAA terhadap fungsi trombosit juga masih memerlukan penguatan.

Penelitian selanjutnya perlu mengevaluasi hubungan antara konsentrasi masing-masing toksin uremik, fungsi trombosit, aktivitas endotel, dan kejadian klinis perdarahan maupun trombosis. Penggunaan metode pemeriksaan yang lebih seragam serta pengendalian faktor perancu, seperti anemia, status dialisis, dan penggunaan obat antitrombotik, diharapkan dapat membantu menjelaskan variasi hasil penelitian. Pendekatan tersebut penting untuk mengidentifikasi mekanisme yang paling berperan dan mengembangkan strategi pencegahan maupun penatalaksanaan gangguan hemostasis yang lebih tepat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis.

Kesimpulan

Gangguan hemostasis pada sindrom uremik terutama berkaitan dengan perubahan fungsi trombosit, meliputi proses adhesi, aktivasi, sekresi granula, dan agregasi yang dapat mengganggu pembentukan sumbat hemostatik. Toksin uremik, khususnya indoxyl sulfate, turut berkontribusi terhadap perubahan tersebut melalui mekanisme stres oksidatif dan aktivasi jalur ROS/p38 MAPK, serta dapat memengaruhi fungsi endotel dan regulasi koagulasi. Interaksi antara disfungsi trombosit, perubahan endotel, inflamasi, anemia, terapi hemodialisis, penggunaan obat antitrombotik, dan komorbiditas menyebabkan gangguan hemostasis pada pasien penyakit ginjal kronis memiliki karakteristik yang kompleks. Kondisi tersebut menjelaskan mengapa risiko perdarahan dan trombosis dapat ditemukan pada populasi pasien yang sama, meskipun manifestasi dan mekanismenya berbeda. Oleh karena itu, evaluasi hemostasis dan penatalaksanaan perlu

disesuaikan dengan mekanisme yang dominan serta kondisi klinis masing-masing pasien.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Mataram serta tim yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan artikel ini.

Referensi

Baaten, C. C. F. M. J., Sternkopf, M., Henning, T., Marx, N., Jankowski, J., & Noels, H. (2021). Platelet function in CKD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology,* 32(7), 1583–1598. https://doi.org/10.1681/ASN.2020101440

Baaten, C. C. F. M. J., Wollenhaupt, J., Henning, T. M., Vondenhoff, S., Schröer, J. R., Stamellou, E., et al. (2025). Impaired secondary platelet response in chronic kidney disease as a consequence of prior platelet activation. *JACC: Basic to Translational Science,* 10(9), Article 101355. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2025.101355

Cho, M. E., Brunt, V. E., Shiu, Y.-T., & Bunsawat, K. (2025). Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: A clinical perspective. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,* 329(1), H135–H153. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00908.2024

da Cunha, R. S., Santos, A. F., Barreto, F. C., & Stinghen, A. E. M. (2020). How do uremic toxins affect the endothelium? Toxins, 12(6), Article 412. ttps://doi.org/10.3390/toxins12060412

Daugirdas, J. T., & Bernardo, A. A. (2012). Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney International*, 82(2), 147–157. https://doi.org/10.1038/ki.2012.130

Harlacher, E., Wollenhaupt, J., Baaten, C. C. F. M. J., & Noels, H. (2022). Impact of uremic toxins on endothelial dysfunction in chronic kidney disease: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences,* 23(1), Article 531. https://doi.org/10.3390/ijms23010531

Hedges, S. J., Dehoney, S. B., Hooper, J. S., Amanzadeh, J., & Busti, A. J. (2007). Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 3, 138–153. https://doi.org/10.1038/ncpneph0421

Jain, N., Corken, A. L., Kumar, A., Davis, C. L., Ware, J., & Arthur, J. M. (2021). Role of platelets in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology,* 32(7), 1551–1558. https://doi.org/10.1681/ASN.2020121806

Jin, R. C., Voetsch, B., & Loscalzo, J. (2005). Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. Microcirculation, 12(3), 247–258. https://doi.org/10.1080/10739680590925493

Lutz, J., & Jurk, K. (2020). Platelets in advanced chronic kidney disease: Two sides of the coin. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis,* 46(3), 342–356. https://doi.org/10.1055/s-0040-1708841

Mihai, S., Codrici, E., Popescu, I. D., Enciu, A. M., Rusu, E., Zilisteanu, D., et al. (2018). Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *Journal of Immunology Research,* 2018, Article 2180373. https://doi.org/10.1155/2018/2180373

Mohapatra, A., Valson, A. T., Gopal, B., Singh, S., Nair, S. C., Viswabandya, A., et al. (2018). Hemostatic abnormalities in severe renal failure: Do they bark or bite? Indian *Journal of Nephrology*, 28(2), 135–142. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_104_17

Neubauer, K., & Zieger, B. (2022). Endothelial cells and coagulation. *Cell and Tissue Research,* 387, 391–398. https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2

Parul, F., Ratnani, T., Subramani, S., Bhatia, H., Ashmawy, R. E., Nair, N., et al. (2025). Anticoagulation in patients with end-stage renal disease: A critical review. *Healthcare,* 13(12), Article 1373. https://doi.org/10.3390/healthcare131213

73

Periayah, M. H., Halim, A. S., & Mat Saad, A. Z. (2017). Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research,* 11(4), 319–327.

Qiu, Z., Pang, X., Xiang, Q., & Cui, Y. (2023). The crosstalk between nephropathy and coagulation disorder: Pathogenesis, treatment, and dilemmas. *Journal of the American Society of Nephrology*, 34(11), 1793–1811. https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000199

Rosner, M. H., Reis, T., Husain-Syed, F., Vanholder, R., Hutchison, C., Stenvinkel, P., et al. (2021). Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(12), 1918–1928. https://doi.org/10.2215/CJN.02660221

Weigert, A. L., & Schafer, A. I. (1998). Uremic bleeding: Pathogenesis and therapy. *The American Journal of the Medical Sciences*, 316(2), 94–104.

Yang, K., Du, C., Wang, X., Li, F., Xu, Y., Wang, S., et al. (2017). Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood,* 129(19), 2667–2679. https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-744060