

Çocuklarda Kronik Böbrek Yetersizliği ve Anemi

Anemia in Children With Chronic Renal Failure

Harika Alp, Neşe Karaaslan Bıyıklı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji BD, İstanbul

ÖZET

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızının 35 mL/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile böbreğin eritropoetin üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak anemi görülür. Renal anemi normokrom normositik karakterdedir. KBY'li çocuklar demir eksikliği, rekombinant insan eritropoetin doz yetersizliği, intestinal kan kaybı, akut ya da kronik enflamasyon, sekonder hiperparatiroidizm, nutrisyonel eksiklikler nedeni ile anemiktirler. Anemi çocuğun yaşam kalitesini ciddi olarak etkiler ve tedavisiz kalırsa kardiyak komplikasyonlar, hastaneye yatış ve mortalitede artışa yol açabilir. Çocuklarda ideal hedef hemoglobin 11-12 g/dL, hematokrit %33-36 olarak belirlenmiştir. Aneminin uygun yaklaşım ve tedavisi ile çocukların iştahsızlık, egzersiz intoleransı, kalp fonksiyonlarında bozulma, okul başarısında azalma gibi klinik bulgularında düzelmeye beklenmektedir. Bu derlemede KBY'li çocuklarda anemiye yaklaşım ve tedavisi konusunda güncel bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar sözcükler: kronik böbrek yetersizliği, anemi, çocuk, demir, eritropoetin

ABSTRACT

Anemia is a common finding in children with chronic renal failure (CRF) due to the decreased production of erythropoietin when glomerular filtration rate diminishes below 35 mL/min/1.73m². Red blood cells are normocytic and normochromic in renal anemia. Causes of anemia in children with CRF are iron deficiency, recombinant human erythropoietin dose insufficiency, intestinal blood losses, acute and/or chronic inflammation, secondary hyperparathyroidism and nutritional deficiencies. Anemia has significant effects on the quality of life. Untreated anemia may lead to cardiac complications, increased risk of hospitalization and serious mortality. Ideal hemoglobin and hematocrit levels for children with CRF are 11-12 g/dL and 33-36% respectively. Clinical findings of anemia, such as decreased appetite, loss of energy, impaired cardiac functions and poor school performance, may improve with appropriate approach and therapy of renal anemia. Management of renal anemia is discussed in this article.

Keywords: chronic renal failure, anemia, child, iron, erythropoietin

2006;15 (4) 191-196

Anemi, hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal sınırların altına inmesi olarak tanımlanır. Tablo I'de çocuklarda yaşa göre normal Hb ve Hct değerleri verilmektedir (1).

Kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 35 mL/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile böbreğin eritropoetin üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak anemi görülür (2,3). Anemi çocuğun yaşam kalitesini ciddi olarak etkiler. Renal fonksiyonlar bozuldukça anemi derinleşir ve semptomatik hale gelerek transfüzyon gereksinimi doğu-

rabilir. Renal anemiye eritropoetin eksikliği dışında katkıda bulunan diğer faktörler eritrosit ömründe kısalma, kemik iliği inhibisyonu, intestinal kan kayıpları ve intestinal demir emiliminde azalma, iştahsızlık, diyetdeki kısıtlılıklar, demir ve folik asit eksikliği, iyatrojenik kan kayıpları, eritropoezi olumsuz yönde etkileyen durumların varlığı (enfeksiyon, akut ya da kronik enflamasyon, ağır derece hiperparatiroidi, hemoliz) olarak sıralanabilir (2). Renal anemi normokrom, normositik karakterdedir.

Klinik Bulgular

Renal aneminin pek çok klinik bulgusu üremi belirtileri ile benzerdir. Renal anemide görülen klinik bulgular Tablo II'de sıralanmaktadır (3).

Anemi tedavisiz kalırsa kardiyak komplikasyonlar, hastane yatışlar ve mortalitede ciddi artışlara yol açabilir (3).

Yazışma Adresi: Dr. Neşe Karaaslan Bıyıklı
Sinanercan Cad. Öztör Sitesi C Blok No: 38/38
34736 Kozyatağı, İstanbul
Tel : 0 (216) 372 71 07
GSM : 0 (533) 425 79 09
E-posta : nesebiyikli@superonline.com

Table I. Çocuklar için yaşa göre normal Hb ve Hct değerleri		
Yaş	Hb (g/dL)	Hct (%)
2 hafta	13-20	42-66
3 ay	9.5-14.5	31-41
6 ay-6yaş	10.5-14	33-42
7-12 yaş	11-16	34-40
>12 yaş, kız	12-16	37-47
>12 yaş, erkek	14-18	42-52

Table II. Renal anemi klinik bulguları
Solukluk
Egzersiz intoleransı
Konsantrasyon yeteneğinde ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma
Baş ağrısı, uykusuzluk
Letarji, depresyon
Anoreksi
Soğuk intoleransı
Kalp ve solunum problemleri
Gastrointestinal sistem yakınmaları
İmmün fonksiyonlarda bozulma
Endokrin ve metabolik bozukluklar
Nöromusküler sorunlar
Kas, iskelet sistemine ait sorunlar
Libido kaybı, impotans

Renal anemili hastanın değerlendirilmesi

Hastanın tam kan sayımı yapılmalı, Hb ve Hct düzeyleri kaydedilmelidir. Bunun yanı sıra 1. basamak incelemede ortalama eritrosit hacmi, retikülosit, periferik yayma, dışkıda gizli kan, demir durumu [serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, transferrin saturasyonu indeksi (TSİ)], sistemik enflamasyon hastalığı ve hiperparatiroidi araştırılmalıdır. Serum eritropoetin düzeyine bakılması rutin olarak önerilmemektedir (2).

KBY anemisinde retikülositoz beklenmez. Retikülositoz varsa hemoliz düşünülmelidir. Periferik yaymada mikrositer anemi belirlenirse, hemoliz ve alüminyum toksisitesi; makrositer eritrositler görülürse, B₁₂ ve folik asit eksikliği düşünülmelidir (2).

Hedef Hb belirlenmesi

NKF/DOQI renal anemi önerileri Hb'in 11-12 g/dL, Hct'in %33-36, ferritinin >100 µg/L arasında tutulmasıdır (4). Bunun yanı sıra hedef Hb belirlemede önemli faktörler;

1. yaş
2. cinsiyet
3. meslek
4. fizik aktivite derecesi
5. KBY ve renal aneminin süresi
6. başlangıç Hb düzeyi
7. eşlik eden diğer durumlar
8. diyaliz modalitesi olarak sıralanabilir (5).

Hedef olarak subnormal Hb ve Hct değerlerinin tercih edilmesi daha yüksek Hb ve Hct düzeyleri ile hipertansiyon, damar yollarında pıhtılaşma ve tromboz ve konvülsiyon riskleri nedeniyledir (5). Ayrıca çalışmalarda normal Hct ile subnormal Hct arasında morbidite ve mortalite açısından fark olmadığı saptanmıştır. Eritropoetin tedavisinin çok pahalı olduğu da dikkate alınır, subnormal Hb, Hct'in neden tercih edildiği anlaşılabilir.

Eritropoetin

165 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı 34 000 dalton olan glikoprotein yapısında bir maddedir. Eritropoetin %85-90'ı böbreklerde, %10-15'i ise karaciğerde sentezlenir. Normal plazma düzeyi 15-25 mU/mL'dir (6). Kan kaybı olan hastalarda serum eritropoetin düzeyi yükselir, transfüzyon sonrasında ise düşer (6).

Renal Aneminin Tedavisi

Demir tedavisi

Hastanın demir durumu değerlendirilmelidir. Demir durumunu değerlendirirken serum demir, TDBK, ferritin, TSİ ve hipokrom eritrosit miktarına bakılmalıdır.

TSİ (%) = [Serum demir/TDBK] X 100 formülü ile hesaplanır (2).

TSİ'nin %16'dan küçük olması, eritropoetin yetersiz olduğunu gösterir; istenen değer, TSİ'nin > %20 olmasıdır.

• Ferritin <100 µg/L ve TSİ <%20 ise mutlak demir eksikliği;

• Ferritin >100 µg/L ve TSİ <%20 ya da Hct < %33 ise fonksiyonel demir eksikliği söz konusudur.

Demir tedavisi üç aşamalı olarak gerçekleştirilir (7).

1) Eritropoetin öncesi faz

Serum ferritini <200 µg/L ise demir replasmanı yapılmalıdır.

2) Düzeltme fazı

Eritropoetin tedavisinin başlanması ile retikülo-endotelyal sistemin depo demirini aşan demir gereksinimi olur, buna fonksiyonel demir eksikliği denir.

3) İdame fazı

Vücutta demir birikimi önlenmelidir. Bu nedenle hipokrom eritrositler <%10 ise, TSİ >%40 ise ve ferritin >600-1000 ng/mL ise demir tedavisi sonlandırılmaktadır.

Oral demir tedavisi elementer demir 2-3 mg/kg/g olacak şekilde, iki-üç dozda, yemeklerden bir saat önce ya da iki saat sonra alınmalıdır. Tedavinin üçüncü günü retikülositöz başlar ve yedinci günde maksimum değere ulaşır. Hb düzeyi bir aylık tedavi ile en az 1 g/dL yükselmelidir. Demir depolarının dolması için tedaviye bir-üç ay devam edilmelidir. Oral demir tedavisinin mide irritasyonu, konstipasyon, diyare gibi yan etkileri olabilir. Oral tedaviyi tolere edemeyen ya da oral tedavi ile yeterli demir emilimi sağlanamadığı için demir eksikliği devam eden hastalarda parenteral demir tedavisine geçilebilir. Genellikle prediyaliz hastalarda ve periton diyalizi hastalarında oral demir tedavisi yeterli olur (4). Hemodiyaliz hastalarında ise diyaliz seansları sırasında önemli kan kayıpları olması nedeniyle oral demir tedavisi demir depolarını sağlamada yetersiz kalır (8). Bu nedenle parenteral demir tercih edilir. Parenteral tedavide kullanılan ajanlar demir dekstran, demir glukonat ve demir sukrozdur. Demir dekstranın alerji ve anafilaksi riski vardır, bu nedenle uygulama öncesi test dozu yapılması önerilmektedir. Çocuklarda kullanımı onaylanmış tek ajan sodyum ferrik glukonat kompleksidir (9). Parenteral demir 1.5 mg/kg dozda (maksimum 125 mg), 25 mL serum fizyolojik içinde, bir saatlik infüzyonla, sekiz hemodiyaliz seansı boyunca verilebilir.

Demir, TDBK ve ferritin ilk üç ay boyunca aylık, sonra iki-üç aylık aralarla izlenmelidir. Hastaların iki-dört haftalık sürelerle Hb, Hct değerlerine bakılmalı, eritropoetin gereksinimi ve dozu düzenlenmelidir.

Eritropoetin tedavisi

Rekombinant insan eritropoetin (rHuEpo) tedavisine renal yetersizlik ile birlikte Hct <%30 altında

ise başlanabilir. Eritropoetin tedavisine başlamadan önce hastanın demir depolarının yeterli olduğu, folik asit eksikliğinin olmadığı, nutrisyon durumunun iyi ve sekonder hiperparatiroidinin kontrol altına alınmış olduğundan emin olunmalıdır.

rHuEpo intravenöz, subkütan ve intraperitoneal yollarla uygulanabilir. En sık subkütan yol tercih edilir. Subkütan uygulama sırasında yüksek hacim ağrı yapabilir, bunu önlemeye yönelik çok doz uygulaması ya da lidokain eklenmesi yapılabilir. Başlangıç dozu 50 U/kg/hf, haftada bir-iki kez olacak şekildedir. Çoğu çocuk hasta 100-200 U/kg/hf dozundaki tedaviye yanıt verir. Periton diyalizi hastalarında intraperitoneal yol tercih edilebilir. İlacın küçük hacimle kuru periton boşluğuna verilmesi ile en etkin emilim sağlanır.

Doz ayarlanması

Eritropoetin tedavisine başlandıktan iki-dört hafta sonra Hct'de yükselme <%2 ise eritropoetin dozu %50 artırılır, Hct'de yükselme >%8 ise eritropoetin dozu %25 azaltılır (2).

Tedavi başlangıcında haftalık, daha sonra iki haftalık ve aylık Hb ve Hct izlemi yapılmalıdır.

Eritropoetin tedavisi ile iştah ve fizik aktivitede artış, okula devam, bilişsel fonksiyonlarda düzelme, performans testlerinde başarı, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, üremik koagülopatide azalma, transfüzyon gereksiniminde azalma sağlandığı bildirilmiştir (2)

Eritropoetin yan etkileri miyalji, influenza benzeri semptomlardır (6). Bu etkiler genellikle infüzyondan bir-iki saat sonra ortaya çıkar ve 10-12 saatte kendiliğinden düzelir. En önemli yan etkisi hipertansiyondur. Genellikle tedavinin ilk dört ayında Hct'de yükselme sırasında ortaya çıkar (6). Çalışmalarda hipertansiyonun eritropoetin dozu ya da Hct artış hızı ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (6). Hipertansiyon gelişme mekanizmaları olarak periferik damar direncinin artması, kan viskozitesinin artması, endotelin ve endotelin türevi vazokonstriktör peptidler sorumlu tutulmaktadır (10). Diğer önemli bir yan etkisi, antieritropoetin antikörlerinin gelişmesi sonucu ortaya çıkan saf eritrositer aplazidir (6).

Darbepoetin alfa

Yapısında beş karbonhidrat zinciri vardır, eritropoetinden farklı olarak iki karbonhidrat zinciri fazladan vardır ve metabolik stabilitesi daha fazladır. Yarı ömrü rHuEpo'ın üç katıdır (11,12). Çocuklarda

önerilen doz 0.25-0.75 µg/kg/haftadır (12). Yarı ömrünün rHuEpo'den daha uzun olması nedeni ile tedavi uyumu daha kolay, iş yükü daha azdır. IV ya da subkütan olarak uygulanabilir. Yan etkileri hipertansiyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı ya da damar yolunda trombozdur. Bu ajana karşı antikor oluşumu henüz bildirilmemiştir.

Sürekli eritropoetin reseptör aktivatörü

Üçüncü kuşak eritropoetik ajan olarak geliştirilmiştir. Faz III klinik çalışmaları devam eden ilacın insanlarda eliminasyon yarı ömrünün eritropoetin ve darbepoetin alfadan daha uzun olduğu bildirilmiştir (13). Farmakokinetik özellikleri ve reseptör bağlanma özellikleri diğer eritropoetik ajanlardan farklıdır (13).

Eritropoetin direnci

300 U/kg/hf üzerinde eritropoetin ya da 1.5 µg/kg/hafta üzerinde darbepoetin alfa gereksiniminde eritropoetin direncinden bahsedilir (7,14). Eritropoetin tedavisine yanıtızsızlık nedenleri demir eksikliği, enfeksiyon ya da enflamasyon varlığı, kan kaybı, diyaliz yetersizliği, malnutrisyon ve vitamin eksiklikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı ve antieritropoetin antikor varlığı olarak sıralanabilir.

Kan transfüzyonu

Hastanın klinik durumuna göre eritrosit transfüzyonu kararı verilmelidir. KBY hastalarında transfüzyonun ciddi sakıncaları vardır. Bunlar:

1. Demir birikimi
2. HLA antijenlerine maruziyet
3. Enfeksiyon ajanlarına maruziyet riski
4. Rezidüel eritropoetik uyarının baskılanmasıdır (2).

Bu durumlar dikkate alınarak ve hastanın yararına olduğu düşünülürse, bireysel değerlendirme ile transfüzyon yapılabilir.

Diğer Tedaviler

C vitamini

C vitamininin, demir emilimini artırma, demirin depo dokulardan mobilizasyonu, demir kullanımını artırmaya yönelik etkileri ile özellikle fonksiyonel demir eksikliği olan hastalarda eritropoetin direncinin kırılmasında etkin olduğu bildirilmiştir (15). Erişkin çalışmalarında, subklinik C vitamini eksikliği dü-

şünüldüğünde oral 50-200 mg/gün C vitamini ya da hemodiyaliz hastalarına intravenöz yoldan haftada 3 kez diyaliz sırasında 300 mg C vitamini verilebildiği bildirilmektedir (15). Uzun dönemde yüksek doz C vitamini oksalat birikimine yol açabilir (16). B₆ vitamini eksikliğini önleyerek bu komplikasyondan kaçınmak olasıdır.

D vitamini

Sekonder hiperparatiroidi özellikle yaygın kemik iliği fibrozisi varsa anemiyi derinleştirebilir ve eritropoetin direncine neden olabilir (17). Sekonder hiperparatiroidinin subtotal paratiroidektomi ya da aktif D vitamini tedavisi ile aneminin iyileştiği bildirilmiştir (18). Bazı çalışmalarda eritropoetin dozunun azaldığı gösterilmiştir (7).

Aktif D vitamini metabolitlerinin Hb üzerine etkisi, hiperparatiroidinin baskılanması ya da kemik iliğindeki progenitör hücrelere doğrudan etkileri ile gerçekleşebilir (7,19). *In vitro* çalışmalarda, kalsitriolün kök hücrelerde proliferasyon ve matürasyonu indüklediği rapor edilmiştir (19). Ayrıca *in vivo* çalışmalarda PTH düşmeden ve eritropoetin dozu değişmeden aneminin iyileştiği gösterilmiştir (7).

B₆ vitamini

KBY hastalarında diyet kısıtlılıkları, idrarla ya da diyalizle kayıp olması ya da aktif formun metabolizmasının bozulması nedeni ile ciddi B₆ vitamini eksikliği görülebilir (7). B₆ vitamini hem sentezinde, demir-hem inkorporasyonunda ve eritropoezde ko-faktör olarak görev almaktadır. Eritropoetin alan diyaliz hastalarında B₆ vitamini gereksinimi artmıştır. B₆ vitamini eksikliği eritropoetin direncine yol açabilir. B₆ vitamini eksikliğinden kuşulanıldığında 100-150 mg/hafta B₆ vitamini replasmanı önerilmektedir (7).

B₁₂ vitamini

Hemodiyaliz hastalarında özellikle yüksek geçirgenlikli membranlarla diyaliz yapılanlarda diyalizat ile kayıp olasılığı nedeni ile B₁₂ vitamini eksikliği geliştiği bildirilmiştir (7). B₁₂ replasmanı düşünüldüğünde 0.25 mg/ay olarak verilebilir.

Folik asit

Eritropoetin tedavisi alan hastalarda folik asit gereksinimi artar. Folik asit depolarını sağlamak için 2-3 mg/hafta verilmesi yeterli olur (7).

L-karnitin

KBY'li hastalarda L-karnitinin renal tutulumunun bozulması ve hemodiyaliz hastalarında kas depolarından L-karnitin eksilmesi nedeni ile karnitin eksikliği görülebilir (7). L-karnitin verilmesi ile Hb'de yükselme, kas ve kalp fonksiyonlarında iyileşme, eritropoetin yanıtında iyileşme bildirilmiştir. Karnitin eritrosit Na/K ATPaz aktivitesini iyileştirerek, retikülosit membranında stabilizasyon sağlayarak ve eritrosit membranı frajilitesini azaltarak, eritropoetin yanıtını olumlu yönde etkiler (7). Erişkin çalışmalarında L-karnitin tedavisi ile eritropoetin gereksiniminin %28-50 azaldığı bildirilmiştir (20). Çocuklarda yapılmış tek çalışmada diyaliz hastalarına 20 mg/kg/g oral L-karnitin tedavisi ile plazma karnitin düzeylerinin supranormal seviyelere ulaştığı, ancak eritropoetin gereksiniminde ve Hb düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (21).

Androjenler

Rezidüel renal dokulardan endojen eritropoetin üretimini artırarak ya da eritroid progenitör hücrelerin eritropoetine duyarlılığını artırarak eritropoezi artırır. Yan etkilerinden dolayı sadece 50 yaşın üzerindeki erkek hastalarda kullanımı önerilmektedir, pediatrikte kullanımları yoktur (22).

Sitokinler ve büyüme faktörleri

- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)

Deneyisel çalışmalarda büyüme hormonunun IGF-1 yolu ile eritropoezi stimüle ettiği bildirilmiştir (23).

- IL-3

In vitro çalışmalarda IL-3'ün eritroid hücre proliferasyonu ve matürasyonu üzerine uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (24).

Renal Transplantasyondan Sonra Anemi

Renal transplantasyondan sonra anemi görülme sıklığı %12-39 arasında bildirilmektedir (25). Olası nedenler:

1. demir eksikliği
2. immün supresif ilaçların yan etkileri (azatioprin, mikofenolat mofetil, siklosporin A, takrolimus, OKT3)
3. ACE inhibitörlerinin kullanımı
4. gastrointestinal kayıplar
5. gizli enfeksiyonlar
6. kronik enflamasyon

7. B₁₂ vitamini eksikliği

8. viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, parvovirüs) olarak düşünülmelidir.

Tedavisinde etyolojiye yönelik yaklaşım uygulanmalıdır. Demir ve vitamin eksiklikleri varsa replasman yapılmalıdır. İlaç yan etkileri söz konusu ise ilacın kesilmesi, doz değişikliği yapılması söz konusu olabilir. Enfeksiyon saptanırsa etyolojik ajana yönelik özgün tedavi gündeme gelmelidir.

Kaynaklar

1. Camitta BM. The anemias. In: Behrman, Kliegman, Avin (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th edition. Philadelphia WB Saunders Company, 1996, pp 1379.
2. Fine RN, Whyte DA, Boydston II. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P (eds). Pediatric Nephrology. 5th edition. Philadelphia USA Lippincott Williams and Wilkins, 2004; p.1291-1311.
3. Peco-Antic A. Management of renal anemia. Turk J Pediatr 2005;47 Suppl:19-27.
4. Locatelli F, Pisoni RI, Akizawa T et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. Am J Kidney Dis 2004;44 Suppl 2:27-33.
5. Macdougall IC. Should the hematocrit be normalized in dialysis and in pre-dialysis patients? Blood Purif 2001;19:157-167.
6. Remuzzi G, Schieppati A, Minetti L. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner BM (ed), Brenner and Rector's The Kidney. Saunders 2004, Volume 2, chapter 49, pp 2165-2188.
7. Ritz E, Macdougall IC. Optimizing anemia therapy in CRF. 2nd European Epoetin Symposium. Excerpta Medica, Austria 1998, pp 1-28.
8. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI. An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. Clin Nephrol 1997;48:34-40.
9. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E. The Ferrlecit Pediatric Study Group. Sodium ferric gluconate therapy in anemic children on hemodialysis. Pediatr Nephrol 2005;20:1320-1327.
10. Shichiri M, Hirata Y, Ando K et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. Hypertension 1990;15:493-496.
11. Macdougall IC, Canaud B, Locatelli F. An overview of the development and clinical efficacy of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP), and practical guidelines for its use in treating renal anemia. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 3:1-28.
12. De Palo T, Giordano M, Palumbo F et al. Clinical experience with darbepoietin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. Pediatr Nephrol 2004;19:337-340.
13. Macdougall IC. CERA (Continuous erythropoietin receptor activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the

- treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4(6):436-440.
14. Schröder CH. The European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol* 2003;18:805-809.
 15. Tarnd DC, Huang TP. Improvement of anemia with ascorbic acid in iron overloaded hemodialysis patients with hyporesponsiveness to erythropoietin. *Nephrology* 1997;3:189.
 16. Rolton HA, McConnell KM, Modi KS, Macdougall AI. The effect of vitamin C intake on plasma oxalate in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:440-443.
 17. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-175.
 18. Barbour GL. Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1979;139:888-891.
 19. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG et al. Ca and 1, 25 (OH)2D3 regulate in vitro and in vivo the response to human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990;6:312-325.
 20. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;26:757-764.
 21. Lilien MR, Duran M, Quak JME, Frankuisen JJ, Schröder CH. Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:17-20.
 22. Ballal SH, Domoto DT, Polack DC et al. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17:29-33.
 23. Kurtz A, Zapf J, Eckardt KU et al. Insulin-like growth factor I stimulates erythropoiesis in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:7825-7829.
 24. Westwood NB, Chung R, Emmerson AJ, Pearson TC. The in vitro effects of stem cell factor, interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor on haemopoietic progenitor cells from premature infants. *Br J Haematol* 1994;86:468-474.
 25. Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ. Anemia in children after transplantation: etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant* 2003;7(4):253-264.