

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANEMİ VE ERİTROPOETİN KULLANIMI

ANEMİ AND ERTYHROPOIETIN TREATMENT IN CHRONIC RENAL FAILURE

Sevcan Bakkaloğlu, Necmiye Tumer, Mesiha Ekim, Fatoş Yalçinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

Glomerül filtrasyon hızı (GFR) normalin %25'ine indiğinde asidoz, renal osteodistrofi, hipertansiyon, anemi ile karakterize son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir. Tedavi verilmezse, ilerleyen asidoz, anemi ve azotemi sonucu üremik tablo ortaya çıkar. Glomerül filtrasyon hızı %5'in altına indiğinde ise diyaliz tedavisi kaçınılmaz olur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda mortalite ve morbidite büyük oranda aneminin sekonder sonuçlarına bağlanabilir. Hatta üremiye bağlı olduğu sanılan pek çok semptomun da yine anemiye sekonder olduğu bilinmektedir.

Hematopoez ile KBY arasındaki ilişki bir asırdan uzun süredir bilinmektedir. İlk olarak 1835'te Richard Bright tarafından bu konuya dikkat çekilmiştir. Carnot ve Deflandre 1906'da eritropoezi stimüle eden humoral bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Erslev 1953'te anemik serumun eritropoetik etkisini göstermiş.

Jacobson ise kaynağın böbrekler olduğuna dikkati çekmiştir. Daha sonra KBY hastalarında, serumda eritropoezi stimüle eden bu faktörün olmadığı gösterilmiştir. Miyake ve arkadaşları 1977'de hormonu purifiye etmeyi başarmışlardır. Ekim 1983'de eritropoetin (EPO) geni klonlanmıştır. Aralık 1985'te Eschbach tarafından ilk defa bir hastada rekombinan EPO kullanılmıştır. Haziran 1986'da Seattle grubu ve Londra/Oxford grubu tarafından SDBY anemisini düzeltmede eritropoetin **etkili** olduğu gösterilmiştir(1,2).

Pluripotent kök hücre, IL-1 varlığında "committed" kök hücrelere (myeloid, lenfoid, eritroid ve megakaryoid serinin öncüllerine) diferansiye olur. Eritroid seride bu farklılaşma için büyüme faktörleri gereklidir. Sonraki farklılaşma basamağında, özellikle "colony forming unit-erythroid" eritropoetine ihtiyaç

vardır. Eritropoetin, eritroid serinin geç öncül hücreleri için büyüme ve "survival" faktörü olarak etki eder ve apoptozislerini önler, bu hücrelerin daha geç diferansiyasyon basamaklarına taşınmasını sağlar, sonuçta olgun eritrositler üretilir. Eritropoetin eritroid öncül hücrelerinin yüzeyindeki EPO reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterir (1,3).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrekte EPO üretimi veya regülasyonundan sorumlu hücrelerin hasara uğramasıyla hipoproliferatif bir anemi meydana gelir. Aneminin derecesi KBY'nin ağırlığıyla paralellik gösterir (4).

Eritropoetin geni ve molekülü:

Eritropoetini kodlayan gen 7. kromozom **üzerinde** yer alır ve 3000 baz çifti içerir. Dört intron ve beş ekzonlu 193 amino asitli (AA) li bir moleküldür. Salınımı sırasında 28 AA'ini yitirir, matür protein 165 AA içerir. Genin transkripsiyon hızı oksijen bağımlı bir mekanizma ile kontrol edilir. Sentezlendiği hücreden serbestlenirken yapısına karbohidrat zincirleri eklenir, bu glikozilasyon EPO'nin biyolojik aktivitesi için önem taşır ve antijenitesini sağlar. Molekül ağırlığı 34 kilodaltondur. İnsanda normal EPO serum konsantrasyonu 10-30mu/ml (1-7pmol/l)'dir. Endojen üretim hızı 2-4 u/kg/gündür (1).

Eritropoetin için en güçlü uyarı anemidir. Kanama ve eritrosit üretiminin azaldığı durumlarda, hipokside salınımı artar. Serum EPO ve hemoglobin (Hb) konsantrasyonları arasında ters bir ilişki vardır. Ağır anemilerde düzeyi çok artabilir (5).

Eritropoetin üretim yerleri:

Organizmada önemli bir EPO deposu yoktur. Başlıca EPO üretim yeri böbreklerdir. Renal kortekste tübülüsler arasındaki dar interstisyel aralıklarda yer alan

fibroblast benzeri hücrelerce üretilir. Fetal hayat ve erken postnatal dönemde karaciğer daha önemli bir kaynaktır. Karaciğerde özellikle hepatositlerde olmak üzere, İto hücrelerinde de EPO varlığı gösterilmiştir (1,6). Beyin, testis, akciğer ve dalakta az miktarda parakrin fonksiyon gören EPO salgılanmaktadır. Ayrıca kemik iliği makrofajlarının da lokal olarak EPO ürettikleri öne sürülmektedir (1).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANEMİNİN KARAKTERİSTİĞİ VE PATOGENEZİ

Genellikle normokrom normositik bir anemi vardır. Beyaz küre sayısı genellikle normaldir. Trombositopeni görülebilir. Retikülosit sayısı aneminin derecesine oranla genellikle düşüktür. Kemik iliği sellülaritesi artmış, azalmış veya normal olabilir. Myeloid/eritroid oranında düşüş görülebilir. Kemik iliğinin eritroid aktivitesindeki artış, mevcut anemiyi kompanse etmede yetersiz kalır. Azalmış eritrosit kitlesine karşın, normal plazma hacmi vardır (7).

Üremik anemi, çoğunlukla azalmış eritropoez nedeniyle ortaya çıkar. Eritrosit yaşam süresinin kısalması daha az etkili bir faktördür.

A. Azalmış ve deprese olmuş eritropoezin nedenleri: (1,4,8-10)

1. Relatif EPO eksikliği
2. Üremik inhibitörler: (Parathormon, poliaminler, polar lipidler vs.)
3. Demir (Fe) eksikliği
4. Folat eksikliği
5. Alüminyum (Al) toksisitesi
6. Miyelofibrozis

Üremik anemi için kritik klirens 25 ml/dk/1.73m²'dir. Bu düzeyin altında, kreatinin klirensindeki azalmalar ile Hb düzeyindeki azalmalar arasında önemli bir ilişki vardır. Üremik olmayan kişilerde görülen Hb, hematokrit (Hct) düzeyleri ile EPO düzeyi arasındaki ters ilişki üremik anemide görülmez. Üremide, EPO üretimindeki yetersizlikten kaynaklanan aneminin ağırlığıyla orantısız derecede düşük EPO düzeyleri vardır (4,11). Buna, EPO üreten hücrelerin hasara uğraması, transformasyona uğrayarak hormon yapma yeteneklerini kaybetmeleri, oksijene duyarlı EPO üretimini sağlayan sistemin KBY'nde çok daha az duyarlı oluşu, immünomodülatör sitokinler (IL-1, IL-6, TNFa, γ -IFN), tübül fonksiyonların azalması, eritrosit süspansiyonu transfüzyonları nedeniyle endojen EPO'nun baskılanması yol açabilir (1,9).

B. Kısalmış eritrosit yaşam süresi;

1. Kan kaybı
2. Toksik hemoliz
3. Hipersplenizme bağlıdır (12).

ÜREMİK ANEMİ TEDAVİSİNDE REKOMBİNAN İNSAN ERİTROPOETİNİ (rHuEPO) KULLANIMI:

İlk olarak 12 yıl önce SDBY olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (13). Çocuklarda ilk deneyim 1989'dadır(14).

Eritropoetin başlıca iki sistem üzerindeki etkisinden yararlanılmaktadır. Serebral kan akımını arttırıp, oksijen metabolizmasını düzenlediğinden zihinsel fonksiyonlar üzerindeki depresyonu ortadan kaldırır. Bozulmuş kardiyak fonksiyonları iyileştirir veya normale döndürür. Eritropoetin etkileri; (1,3,9,15)

Kardiyovasküler etkileri:

- Egzersiz toleransında artış
- Artmış kalp debisinin normalizasyonu
- Periferel vasküler dirençte artış
- Kan basıncında artış (hastaların %30'unda)
- Anjina semptomlarında azalma
- Miyokard iskemisinde azalma
- Sol ventrikül hipertrofisinde azalma
- Kardiyomegalide küçülme

Diğer etkileri:

- Yaşam kalitesinde artış
- Zihinsel ve bilişsel fonksiyonlarda artış
- Üremik kanama eğiliminde azalma
- Trombosit fonksiyonlarında artma
- Seksüel fonksiyonlarda artış
- Endokrin fonksiyonlarda artış
- İmmün fonksiyonlarda düzelme
- Üremik pruritusta azalma

Özellikle çocukluk yaş grubu için çok önemli olan, iştahsızlık, anoreksi, malnutrisyon, büyüme geriliği üzerinde iyi etkileri görülmüştür. Boy uzaması, büyüme hızında artma, kemik yaşının büyümesi gibi somatik büyüme üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir (16,17).

Pekçok sistem üzerine olan faydalı, iyileştirici ve istenen etkilerinin yanısıra EPO tedavisinin yan etkileri de vardır:

- Hipertansiyon
- Vasküler giriş yeri trombozu
- Diyaliz setlerinde pıhtılaşma
- Hiperkalemi, daha az olarak hiperfosfatemi, üre, kreatinin düzeylerinde artış
- Miyalji, influenza benzeri semptomlar (1,3,9)

Eritropoetin için genel olarak kabul edilen başlangıç Hb/Hct düzeyleri 9,5 gr/dl ve %30'un altındaki düzeylerdir. Farklı serilerde %30-36 arasında değişen Hct düzeyleri bildirilmiştir. Ülkemizde genel olarak Hb 8 gr /dl'nin ve Hct %24'ün altında olduğunda EPO başlanmaktadır. Bunda ilacın maliyetinin yüksek oluşunun rolü büyüktür. Belirtilen kritik düzeylere ek olarak, hastada anjina, anemiye sekonder kalp yetmezliği, anemiye bağlı diğer semptomlar ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı varsa EPO tedavisi başlanmalıdır (3,9,18).

Rekombinan insan eritropoetini üç yolla uygulanabilmektedir. İntravenöz (iv) yol en eski ve en sık kullanılan yoldur. Damar girişinin olması nedeniyle hemodiyaliz (HD) hastalarında daha sık kullanılmaktadır. Bu yolla uygulandığında EPO'in eliminasyon yarı ömrü daha kısadır. Yüksek pik değerleri daha kısa sürede sağlanır. Subkutan (sc) uygulama daha çok periton diyalizi ve prediyaliz dönemdeki hastalarda kullanılmaktadır. Bu yolda EPO daha yavaş absorbe olur ve yarı ömrü daha uzundur. Daha uzun sürede sağlanan daha düşük kan seviyeleri, fizyolojik ve daha güçlü bir eritropoetik etki sağlar. Bu şekilde rHuEPO dozu %40 oranında azaltılabilir ve maliyette önemli bir düşüş sağlanır. Ayrıca düşük doz sc uygulama ile Hct düzeylerinde yavaş ve kademeli bir yükselme sağlamak suretiyle ağır hipertansiyon gelişmesi de önlenir (3,9,18).

Hedef Hct'e ulaşmayı sağlayan EPO dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Genellikle küçük çocuklarda dağılım volümü daha büyük olduğundan gereken EPO dozu daha yüksek olmaktadır (9). Dozun bireysel olarak ayarlanması önerilse de genel olarak kabul gören uygulamaya göre: Hemodiyaliz programındaki çocuklarda iv yolla ortalama doz, haftada 3 defa 50 u/kg (150 u/kg/hafta)'dır. Asıl tercih edilen, hedef Hct'e ulaşmayı sağlayan ve o düzeyde idame ettiren en düşük EPO dozudur. Hematokrit %30 olunca doz 75 u/kg/haftaya inilir. Hematokriti %35'te idame ettirecek şekilde 12.5-25 u/kg ile devam edilir. Bazı hastalarda düşük dozla başlanıp, takiben doz yükseltilebilir. İntravenöz uygulamada 50 u/kg/hatta ve sc uygulamada 25 u/kg/haftalık dozlarla başlanıp, haftada 12.5-25 u/kg'lık doz artırımı yapılabilir (1,9,18).

Rekombinan insan EPO tedavisine yanıtı izlerken Tedavinin 4-6. haftasında Hct artışı %3, Hb artışı 1 gr/dl olmalıdır.

Tedavinin 4. haftasında Hct artışı %5'ten Hb artışı 1.5 gr/dl'den fazlaysa doz azaltılmalıdır (19).

Rekombinan insan eritropoetini kullanımı sırasında aneminin düzelmeye başlaması boyunca 2 haftada bir Hct bakılmalı, hedefe ulaşıncaya bu süre 4 haftaya çıkarılmalıdır. Serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu ise düzelmeye başladıktan sonra ayda bir, daha sonra 3 ayda bir denetlenmelidir (19,20).

Yapılan ilk çalışmalarda diyaliz hastalarının %90'ında rHuEPO ile hedef Hct'e ulaşılabildiği bildirildiği halde, günümüzde EPO'ye cevap oranları %40-50 dolaylarında kalmaktadır. Bazen EPO dozunun artırılması ile cevap elde edilebilir, bazı durumlarda ise tam EPO direnci gelişimi söz konusu olabilir (20).

Eritropoetine yanıt azlığından bahsedebilmek için; haftada 150 u/kg EPO'ye rağmen 12 hafta sonunda Hb'deki artış 2 g/dl'nin altında veya haftada 200 u/kg EPO'ye rağmen 4 hafta sonunda Hb'deki artış 1 g/dl'nin altında olmalıdır (19).

Eritropoetine olan bu direncin çok sayıda nedeni (Tablo 1) olmakla beraber en sık saptanan neden Fe eksikliğidir (FE) ve KBY'nde başarılı anemi tedavisi ve rHuEPO'ya optimum cevap için Fe depolarının **yakın** takibi ve uygun Fe tedavisi zorunludur.

Tablo 1. EPO direncine neden olan faktörler: (1,20)

Majör	Minör
Fe eksikliği	Hiperparatiroidizm
Kan kaybı	Al toksisitesi
Enfeksiyon	Vit.B 12/folat eksikliği
İnflamasyon	Hemoliz
	Kemik iliği hastalıkları
	Hemoglobinopatiler
	Yetersiz diyaliz
	Karnitin eksikliği
	ACE* inhibitörleri
	EPO antikorları?
	Çinko eksikliği

*Anjiyotensin konvertir enzim

Kronik Böbrek Yetmezliği-Rekombinan İnsan Eritropoetini-Demir Eksikliği:

Yaşayan her hücre normal fonksiyonları ve metabolizması için Fe'e ihtiyaç duyar. Demirin yaklaşık %30'u depo havuzlarında yer alır. Fonksiyonel Fe, total vücut Fe'inin %65'ini oluşturur ve büyük kısmı hemoglobinin yapısındadır. Her gün vücuttan tüm vücut Fe'inin sadece %0.02'si (1 mg) atılır. Normal bir diyetle günlük Fe alımı oldukça yüksek (15 mg) olduğu halde, absorbe edilen miktar ancak ihtiyacı karşılayacak kadardır. Absorbsiyon, FE ve eritropoezin arttığı durumlarda artar, Fe yüklenmesi olduğunda ise azalır. Erişkinlerde ve üremik olmayan kişilerde kronik kanama yoksa FE zor gelişir. Üremik kişilerde normal Fe homeostazını bozan üç mekanizma vardır: Bunlar kronik kan kaybı, demirin kullanılabilirliğinin azalması, yetersiz intestinal demir absorpsiyonudur (19,20).

Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Demir ve Demir Eksikliğinin Değerlendirilmesi:

Nonüremik kişilerde FE tanısında kullanılan standart hematolojik testler oldukça diyagnostiktir. Fakat üremik hastalarda FE tanısını koymak kimi zaman hayli güç olabilmektedir. Kullanılan testler organizmada farklı yerleşim ve fonksiyonda olan Fe fraksiyonları hakkında fikir verir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Üremik hastalarda organizmadaki demiri değerlendiren testler (19)

re depoları	Serum ferritin Kemik iliği boyası
Dolaşımdaki Fe	Serum Fe Transferrin saturasyonu (TS)
Eritropoez için	Serum transferrin reseptörü
Fe desteğinin yeterliliği	KK * ferritin KK* protoporfirin
Fe kullanımı	KK* indeksleri Hipokromik KK*

• Eritrosit

Demir eksikliği tanısında en sık kullanılan iki tanısal test, serum ferritin düzeyi ve TS'dur. Üremik olmayan kişilerde depo Fe'inin en hassas göstergesi olan ve FE tanısında güvenle kullanılan serum ferritin düzeyinin KBY hastalarında kullanımını kısıtlayan iki önemli faktör vardır. İlki; inflamasyon varlığında serum ferritin düzeyi, depo Fe düzeylerinden bağımsız olarak yükselir, SDBY olan hastalarda da sıklıkla gizli inflamasyon bulunduğundan, serum ferritini

beklenenden yüksek bulunur. İkincisi; SDBY olan hastalarda Fe RES'te bloke edilme eğiliminde olduğundan yüksek bulunabilir ve gerçekte var olan FE'ni göstermede yetersiz kalır (3,9,19,20).

Rekombinan insan eritropoetini tedavisine başlamadan önce depo Fe alt sınırının 100 ng/ml olması gerektiği üzerinde durulmaktadır, fakat alt sınır 200, 300, hatta 600 ng/ml olsa dahi hastalarda fonksiyonel FE (depo Fe yeterli, doku Fe yetersiz) olabilmektedir. Eritropoetine direnç olan vakalarda, FE tanısını (özellikle FFE) atlamamak çok önemlidir. Bu hastalarda serum ferritini için alt sınır 300 ng/ml olarak alınmalıdır (20).

Serum demiri dolaşımdaki transferrine bağlı olan Fe'i gösterir, direkt ölçüm olarak kullanılmaz, TS ile değerlendirilir. Üremik hastalarda malnutrisiyondan dolayı Fe durumundan bağımsız olarak transferrinde ve bunun göstergesi olan total demir bağlama kapasitesinde azalma olur. Üremik olmayan kişilerde düzeyi %16'nın altında olduğunda FE'ne işaret eden TS'nun, üremik hastaların pekçoğunda FE olduğu halde daha yüksek düzeylerde bulunması ve FE'ni göstermede yetersiz kalması bu nedenledir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda TS<%20 ise mutlak veya fonksiyonel FE (FFE) olabilir (19,20). Eritrosit dağılım aralığı (RDW) KBY'deki FE'nde de normalin üstünde bulunur ve FE'nin tanısında yardımcı olabilir(20).

Transferrin reseptörü (TfR): Üremik hastalarda özellikle tanısında sorunlar olan FFE'ni göstermede güvenle kullanılacak bir testtir. Demir gereksinen hücreler, Fe uptake'i için majör mediyatör olan TfR'ünü yüzeylerinde eksprese ederler. Diferrik transferrini bağlayarak internalize eden TfR, daha sonra Fe'i sitozolda serbestler. Hem eritroid progenitor havuzunun büyüklüğünü, hem de sellüler Fe ihtiyacını gösterir. Standart hematolojik parametreler ve eritrosit indekslerinden daha erken dönemde bilgi verdiği için, rHuEPO tedavisinde en önemli suboptimal cevap veya EPO direnci nedeni olan FE'nin erken dönemde saptanıp, tedavi edilmesini sağlar, gereksiz EPO dozu artırımının önüne geçilmiş olur, bu da önemli bir maliyet kazancını getirir (21,22).

Son dönem böbrek yetmezliğinde Fe desteği iki şekilde olur:

1. Yoğun Fe tedavisi: Demir eksikliği varsa tedavi dozunda oral veya iv Fe

2. İdame Fe tedavisi: Mutlak FE giderilip, depo havuzlan doldurulduktan sonra, daha düşük dozda, genellikle oral Fe tedavisi. Tedavi başlangıcında Fe depoları yeterli gibi görünse de, rHuEPO tedavisi altında depo Fe'i hızla azalacağından idame Fe tedavisi

ilk günden başlanabilir.

Demir tedavisinde amaç TS'ünü %30, serum ferritinini 300 ng/ml'de tutmaktır.

İntravenöz Fe, uygulandıktan sonra 2 hafta içinde serum ferritinini yükseltir. Belirgin FE olan hastalarda iv Fe tedavisi ile FE'nin hızla düzeldiği ve güvenle kullanıldığı ifade edilmektedir. Serum ferritini seri olarak izlenmeli, ilk testler için tedavinin 2. haftasının dolması beklenmelidir. Serum ferritini 1000 ng/ml ve TS>%50 olduğunda iv Fe tedavisi mutlaka sonlandırılmamalıdır (9,20,23).

KAYNAKLAR:

1. Macdoughall IC, Eckardt KU. Haematological disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 1935-1954.
2. Winearls CG. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995;10:3-9.
3. Gahl GM, Eckardt KU. Erythropoietin 1997: A brief update. Perit Dial Int 1997;17:84-90.
4. McGonigle RJS, Wallin JD, Shadduk RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. Kidney Int 1984;25:437-444
5. Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, non-uremic patients. J Lab Clin Med 1987;109:429-433
6. Bondurant MC, Koury MJ. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. Molec Cell Biol 1986;6:2731-2733
7. Cotes PM, Pippard MJ, Reid CDL, et al. Characterization of the anaemia of chronic renal failure and the mode of its correction by a preparation of human erythropoietin (r-HuEPO). Quarterly J Med 1989;70:113-137
8. Vanholder R. Uremic toxins. Adv Nephrol 1997;26:143-163.
9. Warady BA, Jabs K. New hormones in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. Ped Clin North Am 1995;42:1551-1577
10. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, Gomez-Campdera F, Perez-Garcia R, Valderrabano F. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. Nephron 1998;78:23-27.
11. Chandra M, Clemons GK, Me Vicar MI. Relation of serum erythropoietin production in chronic renal failure. J Pediatr 1988;113:1015-1021.
12. Miiller-Wiefel DE, Sinn H, Gilly G, et al. Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure. Clin Nephrol 1977;8:481-486.
13. Eschbach JW, Kelly MR, Haley R, et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N Eng J Med 1989;321:158-163.
14. Sinai-Trieman L, Salusky IB, Fine RN. Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. J Pediatr 1989;114:550-554.
15. Bajo MA, Selgas R, castro MJ, et al. Erythropoietin treatment decreases cardiovascular morbidity and mortality in CAPD patients. Perit Dial Int 1997;17:129-135.
16. Barany P, Petterson E, Ahlberg M, Hultman E, Bergström J. Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treatment with recombinant human erythropoietin. Clin Nephrol 1991;35:270-279.
17. Montini G, Zachello G, Baraldi, et al. Benefits and risks of anemia correction with recombinant human erythropoietin in children maintained by hemodialysis. J Pediatr 1990;17:556-560.
18. Koene RAP, Frenken LAM. Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how? Nephrol Dial Transplant 1995;10:35-42.
19. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Erythropoietin and mm. Clin Nephrol 1997;47:141-157.
20. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1997;29:319-333
21. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. Ann Rev Med 1993;44:63-74
22. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. J Lab Clin Med 1992;119:385-390.
23. Drüeke TB, Barany P, Cazzola M, et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. Clin Nephrol 1997;48:1-8