

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA PARENTERAL VİTAMİN C
TEDAVİSİNİN ERİTROPOETİN YANITINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Kenan KEVEN**

103617

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şehsuvar ERTÜRK**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ANKARA-2001

TEŐEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yan dal ihtisas sürem boyunca yetişmemde emeği geçen ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hocalarım, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oktay Karatan'a, Prof. Dr. Ergün Ertuđ'a, Transplantasyon Akademik Kurul Başkanı Prof. Dr. Bülent Erbay'a, Prof. Dr. Neval Duman'a, Doç. Dr. Kenan Ateř'e, tez danışmanım Doç. Dr. şehsuvar Ertürk'e, tez çalışmalarımnda yardımcı olan Doç. Dr. Gökhan Nergizođlu ve Uzman Dr. Sim Kutlay'a, Hemodiyaliz Ünitesi hemşire ve personeline teőekkürü bir borç bilirim.

Not: Bu çalışma Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fon Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 20010809049).

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Materyal Metod	13
Bulgular	17
Tartışma	25
Özet	31
Kaynaklar	32

GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle kronik diyaliz tedavileri uygulanan hastalarda karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Bu olgularda aneminin etkin olarak tedavi edilmesi, yaşam süresi ve kalitesi üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır (1-3). SDBY'li hastalarda aneminin temel sebebi yetersiz eritropoetin üretimidir (4). Bu yüzden de bu hastalarda gelişen anemide recombinant human eritropoetin (EPO) en etkin tedavi seçeneğidir (5,6). Ancak, tedavi maliyetinin yüksekliği, EPO'nun en önemli dezavantajını oluşturmaktadır. Diğer yandan, bazı hastalarda bu tedavi ile etkili sonuç alınamamakta ve EPO tedavisine dirençlilik söz konusu olabilmektedir. EPO yanıtınlığına yol açabilecek çok sayıda sebep vardır. Bunlar arasında; demir eksikliği, akut ve kronik inflamatuvar durumlar, sekonder hiperparatiroidizm, alüminyum intoksikasyonu, vitamin B12 ve folik asit eksikliği bulunmaktadır (7-10). Ancak, bu nedenlerin belirgin olarak ortaya konulamadığı hastalarda da daha iyi anemi kontrolü için EPO dozunu artırmak gerekebilmekte ve bu durum, hem yan etki riskinin hem de tedavi maliyetinin daha da artmasına yol açmaktadır.

EPO tedavisine yanıt alınabilmesi için en önemli koşul, yeterli demir mevcudiyetidir (11,12). Bu sebeple, oral ya da daha sıklıkla intravenöz demir uygulamaları ile demir eksikliğinin giderilmesi ve EPO kullanımı ile ortaya çıkan artmış demir kullanımının karşılanması anemi tedavisinde en önemli basamaktır.

Günümüzde EPO etkinliğini artıracak ek tedavi yöntemleri halen araştırılmakta olup, bu konuda yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş çeşitli tedavi seçenekleri ortaya konulmuştur. Bunlar arasında, vitamin B12, folik asit, D vitamini, L-karnitin ve androgenler sayılabilir. Ancak, çalışmalar bu yaklaşımların etkinliklerini halen net olarak ortaya koyamamıştır (13-17).

Hemodiyaliz hastalarında her diyaliz seansında belirgin düzeyde C vitamini kaybı söz konusu olmakta ve bu durum yetersiz alım ile birlikte, anlamlı derecede C vitamini eksikliğine yol açabilmektedir (18). C vitamininin antioksidan özelliği yanısıra demir kullanımını artırıcı özelliğinin varlığından bahsedilmekte ve EPO'ya ek olarak kullanılan C vitamininin bu sayede etkin olabileceği belirtilmektedir (19). Son zamanlarda, sınırlı sayıda hastada yapılan kısa süreli çalışmalarda, EPO tedavisine C vitamini eklenmesi ile, fonksiyonel demir eksikliği bulunan olgularda daha olumlu sonuçların gözlendiği bildirilmektedir (20). Biz, bu geniş olgu sayılı, plasebo kontrollü, prospektif randomize çalışma ile, hemodiyaliz hastalarında parenteral C vitamini replasmanının hematolojik parametrelerde düzelme ve EPO gereksiniminde azalma sağlayıp sağlamadığı konusuna netlik kazandırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Normokrom-normositik anemi, kronik böbrek yetmezliği bulunan olguların büyük bir kısmında saptanmaktadır. Bu hastalarda anemi tedavi edilmediği takdirde; dokulara oksijen sunumunda azalma, kalp atım hacminde artma, sol ventrikül hipertrofisi, angina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, immün fonksiyonlarda bozulma ve mental fonksiyonlarda etkilenmeler ortaya çıkmaktadır (21-26). Ayrıca aneminin düzeltilmesinin hasta yaşam süresi ve morbidite üzerine olumlu etkide bulunduğu, yaşam kalitesini artırdığı bildirilmektedir (1-3).

Anemi, hemoglobin ve hematokrit düzeyi ile tanımlanmaktadır. Sağlıklı normal bireylerde, ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyinin %80'inin altındaki değerler anemi olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bir kadında ortalama hematokrit düzeyi %41 olarak kabul edildiğinde, bu değer %80'i olan %33'ün altındaki düzeyler anemi olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı erkeklerde ise normal hematokrit düzeyi %47 olarak kabul edilmekte ve %37'nin altı anemi olarak kabul edilmektedir (27).

Kronik böbrek yetmezliği bulunan olgularda glomerüler filtrasyon hızı ile hematokrit oranı arasında lineer bir ilişki dikkati çekmektedir (28,29). Anemi, serum

kreatinin düzeyi 2.0 mg/dl olduğunda bile gelişebilmekte ve kronik böbrek yetmezliği ilerledikçe daha da derinleşmektedir. Bu hastalarda aneminin temel nedeni eritropoetin yapımındaki yetersizliktir. Bunun yanı sıra diğer ek faktörler de anemi gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bunlar arasında;

- Demir eksikliği (sık kan örnekleme, diyaliz işlemi, gastrointestinal kayıp),
- Ciddi hiperparatiroidizm,
- Alüminyum intoksikasyonu,
- Akut ve kronik inflamatuvar durumlar,
- Vitamin B12 eksikliği,
- Folik asit eksikliği,

sayılabilir. Yukarıda belirtildiği gibi, kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan anemi genellikle normokrom-normositik tiptedir. Mikrositoz varlığı, demir eksikliği, alüminyum birikimi ve hemoglobinopatileri düşündürmeli; makrositozun ise vitamin B12 ve folik asit eksikliğini gösterebileceği unutulmamalıdır. Makrositoz, ek olarak demir fazlalığı ve eritropoetin tedavisi ile de ortaya çıkabilmektedir.

EPO, 1986 yılından bu yana kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda anemi tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (5,6). Uygulama şekli tercihan cilt altı (subkutan) yol olarak belirtilmekte ve doz olarak 80-120 ünite/kg/hafta, subkutan (120-180 ünite/kg/hafta, intravenöz); 2 veya 3 bölünmüş dozda önerilmektedir (27). Bu tedavi ile hedeflenen hematokrit düzeyine genellikle 2-4 haftada ulaşılması amaçlanmaktadır. İntravenöz uygulama subkutan uygulamadan daha düşük yanıt oranına neden olmaktadır. Genellikle subkutan yolla sağlanan tedavi dozu intravenöz yol ile sağlanan düzeyden %30'a kadar varan oranda daha düşük olabilmektedir (30-32). Doz titrasyonu için de, EPO tedavisine başlandıktan sonra veya doz artırımı

yapıldıktan sonraki 2-4 hafta içinde hematokritte %2'den daha az artış oluyorsa dozun %50 artırılması önerilmektedir. EPO tedavisi uygulanmaya başladıktan veya doz artırımı yapıldıktan sonra, ayda %8'den fazla hematokrit artışı ortaya çıkmış ise veya hedef hematokrit düzeyi aşıldığı takdirde EPO dozu % 25 oranında azaltılmalıdır (27).

Anemili SDBY olgularında hedef hematokrit düzeyinin saptanması önemli bir konudur. Yapılan çalışmalarda, hematokrit düzeyinin %30-33 aralığının altında olduğu durumda yaşam süresinin azaldığı saptanmıştır (33,34). Sol ventrikül hipertrofisi hematokrit düzeyi %33'ün altında olan hastalarda daha sık olarak ortaya çıkmakta ve bu hastalarda ölüm riski de 2.9 kat daha fazla olmaktadır (35,36). Hemoglobinin 6.3 ± 0.8 g/dL'den 11.4 ± 1.5 g/dL'ye yükseltilmesinin, sol ventrikül hipertrofinde gerilemeye yol açtığı belirtilmektedir (37). Ayrıca, hematokrit düzeyinin %25'den %28-30'a çıkarılması ile yaşam kalitesinde hafif düzeyde bir artışın ortaya çıktığı saptanmıştır (38). Diğer bir çalışmada, Karnofsky skorlama sistemi ile yaşam kalitesinin, hematokrit düzeyinin %30'dan %35'e çıkarılması ile arttığı ortaya konmuştur (39). Hemodiyaliz hastalarında egzersiz kapasitesinde anlamlı bir artışın, hematokrit düzeyinin %30'dan %35-40 seviyelerine çıkarılması ile sağlandığı bulunmuştur (40). Yine bir çok çalışmada diyaliz hastalarında normal düzeylere yükseltilen hematokrit ile yaşam kalitesi, maksimum egzersiz kapasitesi, kardiyak atım hacmi, kognitif fonksiyonlar, amino asit düzeyleri, uyku düzeni, insülin rezistansı gibi parametrelerde olumlu değişikliklerin sağlandığı ortaya konmuştur (12,41-45). SDBY'ne ek olarak kardiyovasküler probleme sahip olan olgularda anemi tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Bu olgularda %30'un altında hematokrit düzeyi ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Hematokrit düzeyinin tamamen normal düzeylere getirilmesi konusunda ise henüz net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bir çalışmada hematokrit düzeylerinin %42 düzeylerine getirilmesi ile herhangi bir komplikasyon

oluşmadığı belirtilmektedir (43). Ancak, hematokrit düzeylerinin %33-36 düzeylerinden %40-42 düzeylerine getirilmesi ile ek bir avantaj olup olmadığı konusunda da net bir görüş bulunmamaktadır. Özellikle daha yüksek (%42) hematokrit düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı bulunan olgularda ölüm ve non-fatal myokard enfarktüsü sıklığında artış olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (27). Özetle, kanıta dayalı bilimsel veriler değerlendirildiğinde; hematokrit düzeyinin %33-36 düzeylerinde tutulmasının son dönem böbrek yetmezliği bulunan olgularda amaçlanması gerekliliği vurgulanmakta, daha yüksek hematokrit düzeyleri sağlanmasının daha yararlı olup olmadığı konusunda ise daha fazla çalışmalara gerek bulunmaktadır (27).

SDBY'li olgularda EPO tedavisine ideal yanıt alınması, bu tedavi sırasında hastanın demir durumunun yeterli düzeyde olması ile sağlanabilmektedir. Bu nedenle, hastanın demir durumu saptanmalıdır. Bunun için, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu (TS) ve serum ferritin düzeyleri kullanılmaktadır. TS, hematopoez için hazırda kullanım için mevcut olan demir hakkında bilgi verirken, ferritin düzeyi daha çok depo demiri hakkında bilgi vermektedir. Ancak her ikisi de tam anlamı ile yeterli olamamakta, bazen yorumlamakta güçlükler doğabilmektedir. Genellikle hedef hematokrit düzeylerinin sağlanması için gerekli olan yeterli demir durumu; TS %20'nin ve ferritin düzeyinin de 100 ng/mL'nin üzerinde olduğu durum olarak belirtilmektedir (27). Ancak hematokrit düzeyi bu şartlar bulunmasına rağmen ve EPO uygulanmasına rağmen halen istenilen düzeylerde değil ise hastaya 10 hafta süreyle, haftalık 50-100 mg intravenöz demir uygulanması faydalı olabilmekte ve yanıt alınmadığında TS ve serum ferritininin tekrar değerlendirilmesi gerektiği ve bu tedavinin tekrarlanabileceği belirtilmektedir. EPO ile hedef hematokrite ulaşılan ve intravenöz demir tedavisi uygulanan hastalarda her 3 ayda bir, demir tedavisi uygulanmayan

hastalarda ise ayda bir kez demir parametreleri değerlendirilmelidir. İntravenöz demir tedavisi bu değerlendirmeler yapılmadan 2 hafta önce kesilmelidir. Vücutta normalde depolanan demir miktarı yaklaşık 1000-1200 mg kadardır. Şayet başlangıç hematokrit düzeyi %25 ve hedef %35 ise, EPO ile 3 ayda bu hedefe ulaşmak için gerekli ek demir miktarı yaklaşık 1000 mg olmaktadır. Bunun 400 mg kadarı bu 3 ay içinde gerekli olan demir kaybı için ve diğer 600 mg ise hedef hematokrite ulaşmak için kullanılacak miktarı oluşturacaktır. Bir kez hedef sağlandığında ise bu hedefi sürdürmede her 3 ayda yaklaşık 400-500 mg demir desteği sağlanması gerekmektedir. Oral demir tedavisi genellikle yeterli olamamakta ve bir çok hemodiyaliz hastasında intravenöz demir tedavisi uygulanmaktadır. Şayet TS<%20 ve ferritin<100 ng/mL ise 'Anemi Work Group' tarafından her hemodiyaliz seansından sonra 100 mg intravenöz demir tedavisi önerilmekte; toplam iki hafta bu doz uygulandıktan sonra TS ve ferritin düzeyi tekrarlanarak, hedef olan TS>%20 ve ferritin>100ng/mL sağlanamamışsa ikinci bir kür tedavi verilmesi önerilmektedir. Yukarıda belirtilen hedefler sağlanırsa hastaya 10 hafta boyunca her hafta 50-100 mg intravenöz demir uygulanması önerilmektedir. Hastaların çoğunda, hedeflenen hematokrit düzeylerine TS<%50 ve ferritin<800 ng/mL düzeyleri ile erişebilmektedir. Bu düzeylerin üzerinde değerlerin olduğu durumda 3 ay süreyle demir tedavisine ara verilmesi gerektiği belirtilmektedir (27).

Bir diyaliz hastasında TS % 20'nin altında olduğu durumda genellikle demir eksikliğinden bahsetmek mümkün olmaktadır. Ancak bu değerlerin yine de kesin ve net olmadığı bu düzeyin altında değere sahip olgularda da hedef hematokrite ulaşılabilirdiği, bu değerlerin üzerinde değere sahip hastalarda ise fonksiyonel demir eksikliği bulunabileceği ve ek demir tedavisi ile yanıt alınabileceği bildirilmektedir (46,47).

Serum ferritin düzeyi konusunda da benzer şeyleri söylemek mümkündür. Ferritin, genellikle depo demiri konusunda fikir verirken mükemmel bir sensitivite ve

spesifiteye sahip değildir. Bunun yanı sıra, akut faz reaktanı olarak inflamatuvar durumlardan da etkilenmektedir. Diğer bir takım parametreler, RBC ferritin ve çinko protoporfirin, konusunda da çalışmalar yapılmışsa da, TS ve ferritinden daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduklarına dair net bir gösterge bulunmamaktadır (48).

Demir tedavisinin uygulama yolu konusunda ağırlıklı düşünce intravenöz uygulama lehinedir. Bir diyaliz hastasında EPO ile birlikte uygulanan oral demir tedavisinin genellikle yetersiz cevaba neden olduğu ve intravenöz demir ile daha yeterli cevap alındığı belirtilmektedir (46,49).

EPO tedavisi ile birlikte uygulanan demir tedavisi, SDBY'li olguların büyük bir kısmında hedeflenen hematokrit düzeyine erişmeyi sağlamaktadır. Ancak, tüm bu tedavilere rağmen halen bir kısım hasta bir türlü istenilen düzeye erişememektedir. Bu olgularda EPO tedavisine direnç oluşturacak olası bir nedenin bertaraf edilmesi, eğer neden net olarak ortaya konulamıyorsa EPO dozunun progresif olarak artırılması, kan transfüzyonu ya da hedef hematokrit düzeyinin düşürülmesi zorunlu olmaktadır. EPO tedavisine dirençli bir anemi varsa ilk akla gelecek neden demir eksikliği olmalıdır. Yukarıda belirtilen hususları dikkate alarak yapılan demir tedavisi ile yine yanıt alınmadığı takdirde diğer faktörler akla gelmelidir. Bunlar; infeksiyon-inflamasyon, kronik kan kaybı, osteitis fibroza, alüminyum toksisitesi, hemoglobinopatiler, folat veya vitamin B12 eksikliği ve malnutrisyondur.

Anemi tedavisinde EPO tedavisi kadar etkin olan başka bir tedavi yoktur. Son zamanlarda oldukça pahalı bir tedavi maliyetine sahip olan EPO gereksiniminde azalma oluşturabilecek bir takım tedaviler ileri sürülmektedir. Burada amaç daha düşük EPO ile daha yüksek etkinlik sağlanması ve yetersiz cevaplı olguların hedef hematokrit düzeylerine getirilmesidir. Bu nedenle denenen ve araştırılan tedaviler aşağıda özetlenmiştir:

L-Karnitin

Yeterli kontrollü çalışmalar bulunmamasına rağmen sınırlı sayıda olguda faydalı olabildiği bildirilmiş, ancak bir kısım olguda herhangi bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (14,15).

Androjenler

Bu konuda çalışmalar yapılmasına rağmen olumlu bir etki bildirilmemiştir. Ayrıca bu kullanım ile ortaya çıkabilecek yan etkilerin de göz önüne alınması gerektiği belirtilmektedir (16,17).

C Vitamini

Kronik diyaliz hastalarına suda eriyen vitaminlerin diyaliz sırasında kaybı söz konusu olmaktadır. Bu vitaminler arasında tiamin, riboflavin, pridoksin, nikotinamid ve askorbik asit belli başlıcalarıdır (18). C vitamini antioksidan özelliği bulunan bir vitamindir. Hemodiyaliz hastalarında askorbik asit ve onun okside formu olan dehidro-askorbik asit eksikliği bir çok çalışma tarafından ortaya konmuştur (18,50,51). Bu azalmadan sorumlu tutulan mekanizmalar;

- C vitamini kan düzeyinin ortalama bir hemodiyaliz seansında %40'dan fazla düşmesi
- Yaklaşık her diyaliz seansında 280 mg kadar C vitamini kaybının ortaya çıkması
- Kronik hemodiyaliz hastaların diyetlerinde günlük yaklaşık 40-60 mg kadar C vitamini bulunması
- Kronik hemodiyaliz hastalarında artmış oksidatif stres ve buna bağlı antioksidan kullanımının artmış olması olarak belirtilmektedir.

C vitamini replasmanı yapılmayan kronik hemodiyaliz hastalarında C vitamin eksikliği geliştiği gösterilmiştir. Descombes ve çalışma grubu her diyaliz seansından sonra oral olarak verilen 200 mg C vitamini ile 5 aylık replasman sonrasında olguların %27'sinde C vitamin düzeyini düşük bulmuşlar ve ortalama C vitamin düzeyini

7.51±4.43 ng/L olarak saptanmışlardır (18). Haftada 3 gün diyaliz sonrası 500 mg verilen C vitamini ile ortalama düzey 10.1±4.45 ng/L olarak saptanmıştır (normal değerler: 4.0-15.0 ng/L). Bu çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında haftalık 1000-1500 mg C vitamini replasmanının gerekli olduğu ve bu doz ile herhangi bir yan etkinin oluşmadığı belirtilmektedirler. Benzer olarak Hultqvist ve grubu, C vitamini replasmanının kronik hemodiyaliz hastalarında gerekli olduğunu vurgulamışlardır (50).

C vitamini ve demir metabolizması ilişkisi değişik çalışmalarda ele alınmıştır. Bothwell ve grubu, C vitamini eksikliği olan Bantu yerlilerinde dokularda artmış oranda demir birikimi varlığını göstermişlerdir (52). C vitamini eksikliği olan kronik hemodiyaliz hastalarında %25 oranında demir yüklenmesi ve EPO'ya dirençli anemi gözlenmektedir (19). Demir depolarının yeterli olmasına rağmen bunun etkin şekilde kullanılmaması *fonksiyonel demir eksikliği* kavramını ortaya koymakta ve bu hastalarda C vitamini ile olumlu sonuçların alındığı belirtilmektedir. Deneysel çalışmalarda C vitamininin demirin salınımını kolaylaştırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu konu Gastaldello ve arkadaşları tarafından ele alınmış ve EPO'ya dirençli anemisi olan fonksiyonel demir eksikliği bulunan olgularda C vitamin tedavisi ile anemi üzerinde olumlu etki sağlanmıştır. Bir olgularında C vitamininin kesilmesi ile yeniden anemi geliştiği ve tekrarlanan tedavi ile aneminin düzeldiği belirtilmiştir (19). Çalışmalarında EPO dozu sabit tutulmuş; 4 olguda ortalama hematokrit düzeyi yükselmiş, serum ferritin düzeyi değişmeden kalırken, TS belirgin olarak artmıştır. Burada belirtilen mekanizma demirin depolardan salınımının kolaylaşması olarak vurgulanmıştır. İki olgularında tedavi sürelerinin 8-11 hafta süreyle uzatılması ile EPO dozunda azalma olduğunu bildirilmiştir. Anemi olmayan gruba verdikleri C vitamini ile hematolojik parametrelerde ve EPO dozunda anlamlı değişiklik bulamamışlardır. Targ ve çalışma grubu, EPO dirençli anemisi olan 12 kronik hemodiyaliz hastasına her hemodiyaliz

seansı sonrasında 300 mg intravenöz C vitamini uygulamışlar, 8 hafta sonra hematokrit ve TS'da belirgin artış bulmuşlardır (53). Aylık uyguladıkları EPO dozunda belirgin azalma gözlediklerini belirtmişlerdir. Mekanizma olarak demirin dokulardan salınımının artması ve eritroid öncülerde demirin kullanımının artması öne sürülmüştür. Aynı grup bir başka çalışmalarında EPO dirençli anemisi olan 27 kronik hemodiyaliz olgusunda her hemodiyaliz seansı sonrasında 500 mg intravenöz C vitamini ile 8 haftada 13 hastada olumlu sonuç almışlar, EPO dozunda anlamlı azalma bulmuşlardır (54). C vitamininin etkili olduğu olgularda TS artışı ve çinko protoporfirin düzeyinde azalma anlamlı olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmalarında, ferritin düzeyi 500 µg/L üzerinde olan ve EPO'ya dirençli anemisi olan olgularda intravenöz demir (100 mg x 5) ile intravenöz C vitamini (300 mg/3/hafta) 8 hafta süre ile karşılaştırmışlar; kısa süreli intravenöz demir tedavisi ile herhangi bir cevap saptanmazken, C vitamini ile hematokrit düzeyinde belirgin yükselme, EPO dozunda da anlamlı azalma olduğunu belirtmişlerdir (55). Yine aynı araştırmacıların diğer bir çalışmasında, hiperferritinemi ve anemisi olan 37 hemodiyaliz hastasında haftada 3 gün 300 mg intravenöz C vitamini uygulanmış ve 18 hastada anlamlı hematokrit artışı ve EPO dozunda %24 oranında azalma gözlenmiştir (20). Cevap sağlanan olgularla cevapsız olgular karşılaştırıldığında TS (%25'in altında) ve eritrosit çinko protoporfirin düzeyinin (105µmol/mol üzerinde) tedaviye yanıtın bir belirleyicisi olabileceği belirtilmiş ve bu parametreler fonksiyonel demir eksikliği kriterleri olarak ileri sürülmüştür. Cevaplı olgular sonraki 4 hafta boyunca C vitamini uygulanmadan izlendiğinde ise hematokrit düzeylerinde düşme ve EPO dozunda artış saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarında C vitamini tedavisi ile herhangi bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir (18). Kaldı ki, yukarıda da belirtildiği gibi haftada 1500 mg C vitamini uygulanması ile kanda C vitamini düzeyi fizyolojik sınırlarda

tutulmaktadır. Vurgulanması gereken diğerk bir konu da demir depolanmasının dokularda vitamin C'yi katalize ettiği ve doku düzeyinde C vitamini düzeyinin seruma oranla daha düşük olduğudur.

Dikkat edileceği gibi bu konuda yapılan çalışmalar, hem çalışmalara alınan hasta sayıları az olması, hem de sürenin genellikle 8 hafta civarında olması sonucunda oldukça sınırlı kalmaktadır. Ayrıca sadece EPO dirençli ve fonksiyonel demir eksikliği değil, tüm EPO kullanan hemodiyaliz hastalarının geniş olarak ele alındığı plasebo kontrollü prospektif bir çalışma halen bulunmamaktadır. Bu durum, özellikle tüm diyaliz hastalarında idame intravenöz demir tedavisi kullanımının yaygınlaşması ile daha da fazla önem kazanmaktadır. Daha yüksek hematokrit düzeyi sağlamak için yapılan yoğun ve kontrolsüz demir tedavisi sonucunda, doku hasarları oluşabilmekte ve kardiovasküler ve infeksiyöz morbiditede artış olduğu bildirilmektedir (56,57).

Özet olarak, EPO kullanan hemodiyaliz hastalarında parenteral C vitamini tedavisi ile hematokrit düzeyinde nasıl bir değişiklik olacağı, maliyeti yüksek bir tedavi olan EPO'nun dozunda azalmayı gerektirecek bir olumlu etkinin olup olmadığını geniş olgu sayılı bir çalışma ile araştırmak oldukça önemli ve literatüre ışık tutucu olacaktır. Bu amaçla, alışmamızda EPO tedavisi uygulanan kronik hemodiyaliz hastaları C vitamini ve plasebo gruplarına randomize edilerek, 6 aylık tedavinin anemi kontrolüne etkisi ve bu etkinin olası mekanizmaları araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde, çalışma başlatıldığı sırada, SDBY'li toplam 84 hastaya en az 6 aydır haftada 3 gün kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanmaktaydı. Bu hastalardan EPO kullanan ve son 3 aydır hematokrit düzeyleri ve demir parametreleri stabil olan 76 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Hastalardan idame doz intravenöz demir tedavisi alanların bu tedavileri değiştirilmedi (aylık 100 mg ferrik-hidroksit-sükroz) ve tüm hastaların serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, B12, folik asit ve PTH düzeyleri için kan örnekleri alındı. Bu örneklerin alınmasından 2 hafta önce intravenöz demir tedavisi kullanan hastaların bu tedavilerine ara verildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; TS<20 ve serum ferritin düzeyi<100 ng/L olması (8 olgu), aktif enfeksiyon varlığı (akciğer tüberkülozu saptanan 1 olgu), malignite (1 olgu), vitamin B12 veya folik asit eksikliği (1 olgu), multivitamin tablet kullanımı, alüminyum intoksikasyonu ve çalışma süresince kan transfüzyonu yapılmasıydı.

Tüm hastaların serum alüminyum düzeyleri ölçüldü ve hiç bir hastada anlamlı yükseklik tespit edilmedi. Çalışma sırasında hiçbir hastaya kan transfüzyonu yapılması gerekli olmadı. Hastalar iki gruba randomize edildiler:

Grup 1: C vitamini (32 hasta),

Grup 2: Plasebo grubu (33 hasta) olarak belirlendi.

Grup 1'den çalışma sırasında gastrointestinal kanama geçiren ve CAPD tedavisine geçen birer hasta olmak üzere toplam 2 hasta çalışmadan çıkarıldı. Grup 2'den ise; kaşıntı yakınması nedeniyle çalışmadan çıkmak isteyen bir hasta, başka bir diyaliz merkezine giden bir hasta ve CAPD tedavisine geçen bir hasta olmak üzere toplam 3 hasta çalışmadan çıkarıldılar. Değerlendirmeler, çalışmanın tamamlanabildiği 30'ar hastada yapıldı.

Çalışmayı tamamlayan hastaların 32'si kadın, 28'i erkek olup; böbrek yetmezliği nedenleri 11 hastada kronik glomerülonefrit, 13 kronik tübülointerstisyel nefrit, 3 hipertansif nefroskleroz, 3 herediter nefrit, 4 sekonder amiloidozis, 3 diabetes mellitus, 3 SLE ve bir hastada da polikistik böbrek hastalığı idi. Hastaların 19'unda SDBY nedeni bilinmiyordu.

Hastaların boy ve diyaliz sonrası vücut ağırlıkları ölçümlendi. Vücut kitle indexleri $agırlık/boy^2$ formülü ile hesaplandı. Ultrafiltrasyon yüzdeleri çalışma başında ve sonunda son 6 haftalık değerlerle, $giriş\ ağırlığı - çıkış\ ağırlığı / giriş\ ağırlığı$ formülü kullanılarak hesaplandı. Hemodiyaliz işleminde, bikarbonat tampon sistemi ve tek kullanımlık yarı sentetik (hemofan, Clirans S) ya da sentetik membranlar (Polysulfon) kullanıldı ve membran tipi çalışma süresince değiştirilmedi. Diyaliz süreleri ortalama 4 saat; kan akım hızları 300-350 ml/dakika ve diyalizat akım hızı ise 500 ml/dakika olarak ayarlandı. Hastaların EPO dozu, $haftalık\ kullanılan\ EPO\ dozu/vücut\ ağırlığı$ olarak belirlendi. Ayrıca, EPO gereksinimi ise $EPO\ dozu / hematokrit$ oranı ile

hesaplandı. Diyaliz yeterliliğinin göstergesi olarak $Kt/V_{üre}$ kullanıldı ve *Depner formülü* ile hesaplandı. Ayrıca kullanılan EPO tipi (α , β) kaydedildi.

Çalışma 6 aylık bir süre için prospektif randomize olarak planlandı. Grup 1'e her hemodiyaliz seansından sonra 500 mg C vitamini içeren Redoxon (Roche) ampul (5 ml) intravenöz puşe edildi. Grup 2'ye ise benzer şekilde her hemodiyaliz seansından sonra aynı miktarda serum fizyolojik intravenöz olarak uygulandı. Her iki gruba ait tam kan değerlendirmeleri 2 haftada bir, TS ve ferritin düzeyleri hastaların demir tedavisi alıp almadıklarına göre aylık veya 2 ayda bir değerlendirmeye alındı. Sonuçlar hastaların hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir nefrolog tarafından yorumlandı ve her 2-4 haftada bir EPO dozları DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) önerilerine göre aynı nefrolog tarafından ayarlandı. Hastaların demir parametreleri çalışma süresince değerlendirildi ve daha önce uygulanmaya başlanmış ve devam edilmekte olan idame demir tedavisinde doz değişikliği yapılmadı. Hastalardan çalışma öncesinde toplanan örneklerden vitamin B12 ve folik asit düzeyleri RIA ile (DPC Los Angeles, CA, USA), PTH düzeyleri RIA ile Gamma-BCT Intact PTH IRMA Kit kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı laboratuvarında ölçümlendi. Tam kan ölçümleri otomatik sayıcı ile, serum demiri ve demir bağlama kapasitesi Alcyon Abbott cihazı ile kolorimetrik yöntemle (Randox Co. Antrim, UK) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında yapıldı. Transferrin saturasyonu, serum demiri x 100 değerinin serum demir bağlama kapasitesine oranı ile hesaplandı. Serum albumin ve lipid düzeylerinin ölçümü bir gecelik açlıktan sonra sabah alınan kandan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez laboratuvarında yapıldı. CRP düzeyi Dade Behring N High Sensitivity CRP Reagent ile nephelometrik yöntemle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İbni Sina Hastanesi, Klinik Romatoloji ve İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. Tüm ölçümler bazal (tedavi öncesi) ve altıncı ayda tekrarlandı.

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve tüm hastalardan bilgilendirme formu imzalanarak izin alındı.

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 10.0 versiyon paket program kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma (SD) şeklinde tanımlandı. Grup ortalamaları arası farklılıklar student-t testi, grup oranları farklılıkları ise ki-kare testleri ile değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde, dağılımı normal olan parametrik değişkenler için Pearson, dağılımı normal olmayan ve non-parametrik değişkenler için de Spearman testleri kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 32'si kadın ve 28'i erkek olup, her iki grupta da 16 kadın ve 14 erkek hasta bulunmaktaydı ($p>0.05$). Grup 1'de yaş ortalaması 40.3 ± 9.6 yıl, grup 2'de ise 42.0 ± 14.3 yıl olarak saptandı ($p>0.05$). Ortalama hemodiyaliz süreleri, grup 1 için 52.2 ± 46.6 ay ve grup 2 için 46.6 ± 47.0 ay olarak saptandı ($p>0.05$). Tedavi öncesi vücut kitle indeksleri ise grup 1 için ortalama 22.9 ± 4.2 , grup 2 için ise 22.4 ± 4.2 olarak bulundu ($p>0.05$). Haftalık Kt/Vüre değeri grup 1 hastalarda 3.66 ± 0.73 , grup 2 hastalarda 3.82 ± 0.91 ; ultrafiltrasyon yüzdeleri ise grup 1'de $\%3.8\pm 1.3$ ve grup 2'de $\%3.7\pm 1.5$ olarak saptandı ($p>0.05$). Tedavi öncesi biyokimyasal ve hematolojik verilerin özetlendiği tablo 1'de görüldüğü gibi; C vitamin uygulanan Grup 1'de, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, hematokrit düzeyi daha düşük, EPO dozu daha yüksek ve EPO gereksinimi daha fazla olma eğilimi göstermekteydi ($p>0.05$). Her iki grup arasında, kullanılan EPO tipi ve 6 aylık süreçte hemodiyalizde kullanılan membran tipi açısından da fark bulunmamaktaydı.

Tablo 1. Gruplara ait bazal biyokimyasal ve hematolojik parametreler.

	Grup 1	Grup 2
Hematokrit (%)	29.5±3.5	31.4±4.2
TS (%)	28.2±10.0	30.1±14.0
Ferritin (ng/mL)	507±387	459±536
Vitamin B12 (pg/mL)	464±219	480±214
Folik Asit (ng/mL)	9.7±4.2	9.5±5.2
MCV	91.2±5.8	90.1±7.4
EPO dozu (UI/kg/hafta)	147.7±64	123.9±61
EPO gereksinimi (EPO doz/Hematokrit)	5.1±2.5	4.0±2.0
Albumin (g/dL)	4.0±0.5	3.9±0.5
Total Kolesterol (mg/dL)	179±45	183±41
Trigliserit (mg/dL)	136±57	156±62
PTH (pg/mL)	321±396	282±445
EPO Tip (α/β ; hasta sayısı)	15/15	17/13
Membran (Yarı sentetik/sentetik)	24/6	20/10
CRP (mg/L)	8.4±15.5	10.5±18.3

Grup 1'deki hastalara 6 aylık C vitamini uygulanmasından sonra yapılan değerlendirmeler tablo 2'de gösterilmiştir. Bu grupta tedavi sonrasında hematokrit düzeyi anlamlı olarak artarken ($p=0.019$), EPO dozu ve EPO gereksiniminde anlamlı olarak azalma olmuştur (sırası ile, $p=0.011$ ve $p=0.003$). Diğer yandan, TS düzeyinde de anlamlı bir artış olmuştur ($p=0.008$). PTH düzeylerinde ise anlamlı olarak düşme saptanmıştır ($p<0.0001$). Kan lipit düzeyleri, CRP, albumin ve ferritin düzeylerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Grup 1'de 6 aylık C vitamini uygulanması sonrasında saptanan değişiklikler.

	Bazal	Altıncı ay	P
Hematokrit (%)	29.5±3.5	32.0±4.7	0.019
TS (%)	28.2±10.0	38.4±19.0	0.008
Ferritin (ng/mL)	507±387	484±270	>0.05
EPO dozu (UI/kg/hafta)	147.7±64.8	123.9±74.3	0.011
EPO gereksinimi	5.1±2.5	4.0±2.7	0.003
Albumin (g/dL)	4.0±0.5	4.1±0.4	>0.05
Total Kolesterol (mg/dL)	179±45	175±39	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	136±57	135±54	>0.05
PTH pg/mL	321±396	160±138	0.001
CRP (mg/L)	8.4±15.5	8.2±9.2	>0.05

Grup 2’de ise hematokrit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülürken, EPO dozları ve EPO gereksinimi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma eğiliminde bulundu (Tablo 3, $p>0.05$). Bu grupta PTH düzeyinde anlamlı bir azalma ($p=0.015$) olurken; TS, ferritin, CRP, lipit ve albümin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Grup 2’de çalışmada kullanılan değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri.

	Bazal	Altıncı ay	P
Hematokrit (%)	31.4±4.2	32.5±5.1	>0.05
TS (%)	30.1±14.0	31.9±11.5	>0.05
Ferritin (ng/mL)	459±536	406±424	>0.05
EPO dozu (UI/kg/hafta)	123.9±61.0	139.5±67.9	>0.05
EPO gereksinimi	4.0±2.0	4.5±2.8	>0.05
Albumin (g/dL)	3.9±0.5	4.0±0.4	>0.05
Total Kolesterol (mg/dL)	183±41	174±41	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	156±62	138±59	>0.05
PTH (pg/mL)	282±445	160±209	0.015
CRP (mg/L)	10.5±18.3	14.3±44.9	>0.05

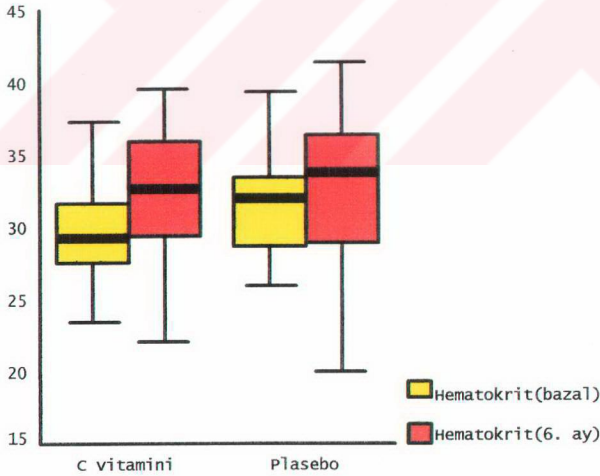
Çalışmada kullanılan değişkenlerin her iki gruptaki 6. ay değerleri tablo 4’de özetlenmiştir. Altı aylık tedavi sonrası, Grup 1’de EPO doz ve gereksinimi daha düşük olma eğiliminde olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel anlamlılık sınırına erişmemiştir ($p>0.05$). Aynı şekilde, diğer değişkenlerin 6. ay değerlerinde de her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4. Tedaviden sonra çalışma parametrelerinin iki grup arasında karşılaştırılması.

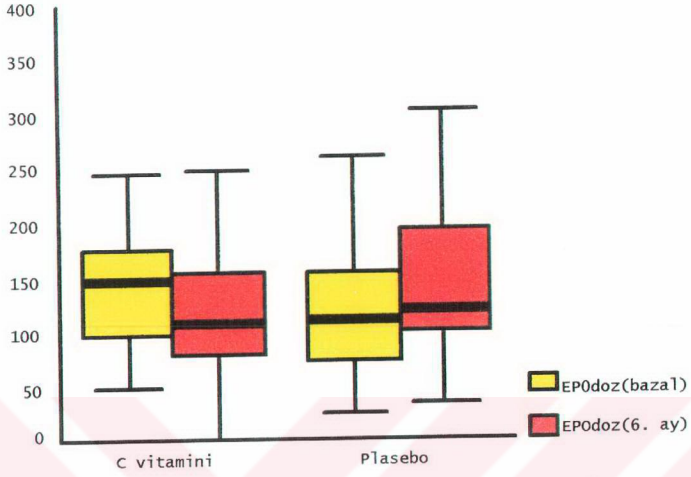
	Grup 1	Grup 2
Hematokrit (%)	32.0±4.7	32.5±5.1
TS (%)	38.4±19.7	31.9±11.5
Ferritin (ng/mL)	484.3±270	406±424
MCV	89.3±6.4	89.2±6.7
EPO dozu (UI/kg/hafta)	123.9±74.3	139.5±67.9
EPO gereksinimi	4.0±2.7	4.5±2.8
Albumin (g/dL)	4.1±0.4	4.0±0.4
Total Kolesterol (mg/dL)	175±39	174±41
Trigliserit (mg/dL)	135±54	138±59
PTH (pg/mL)	160±138	160±209
CRP (mg/L)	8.2±9.2	14.3±44.9

Her iki grupta tedavi öncesi ve 6. aydaki hematokrit düzeyleri, EPO dozları ve EPO gereksinimleri, sırası ile Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir. Grup 1'de hematokrit düzeyinde anlamlı artış olurken, EPO dozu ve gereksinimi anlamlı olarak azalmış; Grup 2'de ise hematokrit ve EPO dozunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar olurken, EPO gereksinimi değişmemiştir.

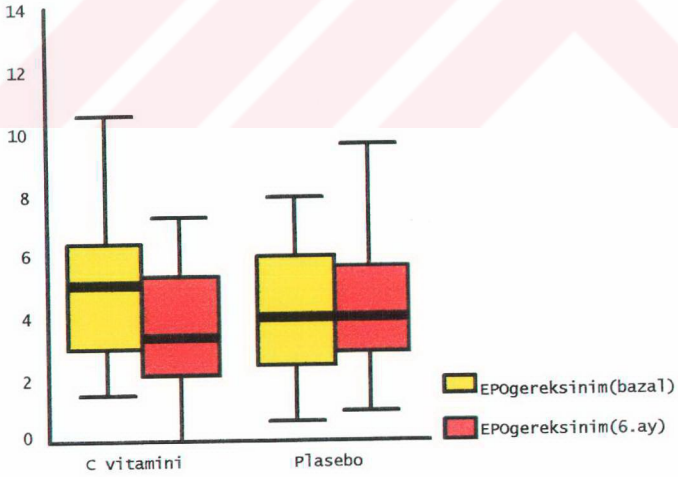
Grup 1'de, 6 aylık C vitamini tedavisi ile tüm hastalara uygulanan haftalık EPO dozunda toplam 41.000 ünitelik bir azalma sağlandı (hasta başına ortalama haftada 1366 ünite). Toplam EPO dozu azalması yaklaşık 70.000 ünite/yıl/hasta olarak hesaplandı.



Şekil 1. Bazal ve altıncı ay hematokrit düzeyleri.



Şekil 2. Bazal ve altıncı ay EPO dozları.



Şekil 3. Bazal ve altıncı ay EPO gereksinimleri.

Her iki grupta EPO doz azalması olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde; tedavi öncesine göre, C vitamini uygulanan hastaların 16'sında EPO dozunda azalma olurken (%53), plasebo grubunda 7 hastada (%23) doz azalması gerçekleşmiştir (p=0.017). EPO gereksinimi ise C vitamini grubunda 21 hastada (%70), plasebo grubunda ise 12 hastada (%40) azalmıştır (p=0.02).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, bazal ve 6. ayda hastalara uygulanan EPO dozundaki ve EPO gereksiniminde oluşan değişiklikleri belirleyen tek değişkenin tedavi öncesi CRP düzeyi olduğu saptandı. Hastalara uygulanan EPO dozundaki değişme ile bazal CRP düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.316$, $p=0.014$). Benzer olarak hastaların EPO dozlarında vücut ağırlığı göz önüne alınmaksızın sadece uygulanan haftalık doz değişikliği (haftalık bazal EPO ünite doz - haftalık altıncı ay EPO ünite doz) ile CRP arasında yapılan korelasyon analizinde de anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.378$, $p=0.003$). Yine tüm hastalar ele alındığında, EPO gereksinimindeki değişikliğin (EPO gereksinim bazal - EPO gereksinim 6. ay), bazal CRP ile belirgin bir negatif korelasyon gösterdiği saptandı ($r=-0.284$, $p=0.028$). C vitamini uygulanan grup ele alındığında; bazal CRP düzeyi, EPO gereksinim azalması olan olgularda 7.3 ± 16.1 , EPO gereksinimde azalma olmayan olgularda ise 11.3 ± 14.8 olarak bulundu ($p=0.02$). Altıncı ay CRP düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.077$). Yine C vitamini uygulanan grup ele alındığında, bu olgularda uygulanan bazal ve altıncı ay EPO dozundaki azalma ile bazal CRP arasında oldukça anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r_s=0.618$, $p<0.0001$). Bu grupta EPO gereksiniminde azalma ile CRP düzeyi arasında da anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r_s=-0.425$, $p=0.019$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında EPO tedavisine parenteral C vitamini eklenmesi ile hematolojik parametrelerde ortaya çıkan değişikliklerin değerlendirilmesi ve C vitamininin EPO tedavi etkinliğine katkıda bulunup bulunmadığının ortaya konulması amaçlanmıŐtır. Altı aylık prospektif, plasebo kontrollü randomize protokol uygulanan çalışmamızda, tablo 1’de belirtildiği gibi, C vitamini uygulanan grupta tedavi öncesi hematokrit düzeyi daha düşük ve EPO dozu daha yüksek olma eğiliminde olmakla birlikte, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi. Hastalara uygulanan 6 aylık C vitamini tedavisi ile hematokrit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlanmış, plasebo grubunda ise istatistiksel anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Plasebo grubunda hematokrit hafifçe artmakla birlikte, bu artış, 6 ay sonunda daha yüksek EPO dozları ile birliktelik göstermektedir. Tersine, C vitamini uygulanan hastalarda, 6 aylık tedavi sonunda EPO dozu ve EPO gereksinimde anlamlı bir azalma sağlanmıştır. EPO doz azalmasının belirgin hematokrit artışı ile birliktelik göstermesi C vitaminin olumlu etkisini daha da vurgulamaktadır.

Anemi, SDBY'li olgularda sık olarak karşılaşılan bir sorundur. Anemi tedavisi ile morbidite ve mortalite oranları azalmakta, yaşam kalitesinde artış olmaktadır (1-3). Bu hastalarda, demir eksikliği, hem anemiye katkıda bulunan en önemli nedenlerden birisidir, hem de EPO uygulanan hastalarda yeterli tedavi cevabının oluşumunu engelleyen başlıca sebeplerdendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde EPO kullanan hemodiyaliz hastalarının yaklaşık yarısında demir eksikliği bulunduğu bildirilmektedir (58). Bu durum, Amerika'da SDBY bulunan hastalarda ortalama hematokrit düzeyinin %30.2 olmasını ve bu hastaların yaklaşık %43'ünde hematokrit düzeyinin %30'un altında oluşunu açıklayabilmektedir.

SDBY'li hastalarda EPO tedavisi oldukça etkili ve başarılı olmakla birlikte, tedavi maliyetinin yüksekliği önemli bir sorun yaratmaktadır. Bu nedenle, EPO tedavisi uygulanırken, en düşük dozda en etkin cevabın sağlanması oldukça önemli olmaktadır. Bu amaçla EPO dozunu azaltmaya yönelik yardımcı tedavi yöntemleri denenmiştir. Bu yaklaşımlardan biri de C vitamini uygulamasıdır. Bu konuda literatürde bugüne kadar yayınlanan araştırmalar, genellikle az olgu sayılı ve kısa süreli çalışmalardır. Gastaldello ve arkadaşları EPO'ya dirençli anemisi bulunan olgularda, olumlu etki sağlamışlardır (19). EPO dozunun çalışma süresince sabit tutulduğu toplam 4 olguda ortalama hematokrit düzeyi artarken, ferritin düzeyi değişmemiş, TS belirgin olarak artmıştır. Targ ve grubu, EPO dirençli anemisi olan 12 kronik hemodiyaliz hastasına her hemodiyaliz seansı sonrasında 300 mg intravenöz C vitamini uygulamışlar; 8 hafta sonra hematokrit ve TS'da belirgin artış bulmuş, aylık EPO dozunda ise belirgin azalma gözlediklerini belirtmişlerdir (53). Aynı grup bir başka çalışmada EPO dirençli anemisi olan 27 kronik hemodiyaliz olgusunda, her hemodiyaliz seansı sonrasında 500 mg intravenöz C vitamini ile 8 haftada 13 hastada olumlu sonuç almışlar ve EPO dozunda anlamlı azalma bulmuşlardır (54). Etkili buldukları olgularda TS artışı ve

Çinko protoporfirin düzeyinde azalma anlamlı olmuştur. Aynı grup bir diğer çalışmada ferritin düzeyi 500 g/L üzerinde olan ve EPO'ya dirençli anemisi olan olgularda, 8 hafta intravenöz demir (100 mg x 5) ile intravenöz C vitamini (300 mg/3/hafta) tedavilerini karşılaştırmış, kısa süreli intravenöz demir tedavisi ile herhangi bir cevap saptanmazken, C vitamini ile hematokrit düzeyinde belirgin yükselme ve EPO dozunda da anlamlı azalma olduğunu belirtmişlerdir (55). Aynı araştırmacılar, EPO kullanan ve anemisi olan hiperferritinemik 37 hastada C vitamini eklenmesi ile 18 hastada hematokrit artışı sağlamış ve cevap alamadığı hastalarla yaptığı karşılaştırmada, TS %25'in altında olan ve eritrosit protoporfirin düzeyinin 105mol/mol'n üzerinde olan olgularda daha belirgin yanıt olduğunu belirtmişlerdir (20).

C vitamini etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalar ele alındığında, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve tedavi süresinin genellikle 8 hafta ile sınırlandırılması çalışmaların gücünü önemli ölçüde azaltmaktadır. Bizim alışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, sadece EPO dirençli ve fonksiyonel demir eksikliği olan olgular değil, belirgin demir eksikliği olmayan tüm diyaliz hastaları çalışmaya alınarak 6 ay süre ile C vitamini verilmiştir. şayet belirtildiği gibi C vitamini demir kullanımını ve demir salınımını artırmakta ise idame doz intravenöz demir kullanımının giderek yaygınlaştığı son dönemde C vitamini daha geniş kullanım alanı bulacaktır. Özellikle demir birikimi ile artmış doku hasarı ve artmış kardiyovasküler ve enfeksiyöz morbidite bildirilmesi bu konuyu daha da önemli kılmaktadır. Ek olarak, C vitamini eklenmesi ile EPO dozunda azalma olup olmadığının saptanması maliyet açısından oldukça önemli bir nokta olmaktadır. Bu nedenle çalışmamıza, sadece fonksiyonel demir eksikliği olan olgular değil; EPO kullanan, absolut demir eksikliği bulunmayan ve EPO direnci oluşturabilecek diğer nedenlerin dışlandığı tüm olgular dahil edilmiştir.

Descombes ve grubu, her diyaliz seansından sonra oral olarak verilen 200 mg C vitamini ile 5 aylık replasman sonrasında olguların %27'sinde C vitamin düzeyini düşük bulmuşlar ve ortalama C vitamin düzeyini 7.51 ± 4.43 ng/L olarak saptamışlardır (18). Haftada 3 gün diyaliz sonrası 500 mg verilen C vitamini ile ortalama düzey 10.1 ± 4.45 ng/L olarak saptanmıştır (normal değerler: 4.0-15.0 ng/L). Yaptıkları prospektif çalışma sonucunda, kronik hemodiyaliz hastalarında haftalık 1000-1500 mg C vitamini replasmanının gerekli olduğu ve bu doz ile herhangi bir yan etki oluşmadığı belirtilmektedirler (18). Bizim çalışmamızda C vitamini tedavisinin, daha yeterli kan düzeyi oluşturması amacıyla haftada 3 gün, hemodiyaliz seansı sonrasında, 500 mg intravenöz yolla yapılması planlanmıştır. Çalışmamızda C vitamini uygulanan hastaların hiçbirinde herhangi bir yan etki oluşmamış ve 1500 mg/hafta C vitamini güvenle uygulanmıştır. Literatürde sekonder okzalozis oluşumu, özellikle pridoksin ve tiamin eksikliği ile birlikte ortaya çıkabileceği belirtilmekle birlikte, son yıllarda C vitamini replasmanı ile hiç bir olguda belirgin bir okzalozis saptanmamıştır.

Anemi üzerine C vitamininin olumlu etkisini vurgulayan çalışmalarda mekanizma olarak, demirin depolardan salınımının artması ve eritroid öncülerin demiri daha etkin kullanması ileri sürülmektedir. Özellikle, C vitamini ile TS'da artış ortaya konulması bu görüşü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, C vitamin uygulanan hastalarda TS'da 6 ay sonunda anlamlı düzeyde artma gözlenmiştir. Ferritin düzeyinde azalma bazı çalışmalarda ortaya çıkarken bu çalışmada olduğu gibi anlamlı değişiklik bulamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Giancaspro ve ark. yaptıkları çalışmada intravenöz C vitamin tedavisi ile hastalarında anlamlı hemoglobin artışı sağlarken TS'da anlamlı artış gözlemişlerdir (59). Crossover olarak düzenlenen bu çalışmanın plasebo grubunda 3 ay sonra intravenöz C vitamin tedavisine geçilmesi ile benzer etki bu grupta da gözlenmiştir. Çalışmalarında hiç bir olgunun

idame doz demir tedavisi almaması bu durumu açıklayabilecektir. Bizim çalışmamızda ise C vitamin tedavisi ile TS düzeyinde anlamlı artış saptanırken ferritin düzeyinde 5 anlamlı olmayan bir düşme saptanmıştır. Bu durum, Giancaspro ve grubu tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda idame demir tedavisinin kullanılması ve bunun ferritin düzeyinde düşmeyi engellemesi şeklinde açıklanabilir. Kaldı ki, idame doz intravenöz demir tedavisi son dönemde hemodiyaliz hastalarının büyük bir kısmında uygulanmaktadır. Bu tedaviden yoksun bırakılan hastaların sabit doz EPO ile izlenmesinin klinik anlamda doğru bir yaklaşım olmadığına inanmaktayız.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda belirgin demir eksikliğinin bulunmaması için bazal değerlendirmede hem TS, hem de ferritin düzeyleri birlikte düşük olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Daha önce idame doz demir tedavisi kullanan hastaların bu tedavilerine devam edilmiş ve daha önce demir kullanmayan hastalara ise ek demir tedavisi gereği olmamıştır. İdame demir tedavisi olguların büyük bir kısmında genellikle ayda bir kez ferric-hidroksit-sükroz 100 mg intravenöz olarak yapılmakta olup, idame doz tedavisi periyodik olarak kontrol edilen demir parametrelerine göre ayarlanmıştır. Bu nedenle her iki grup hastalara uygulanan idame demir tedavisi, hematokrit artışına neden olmaktan ziyade mevcut hematokrit düzeyini korumayı sağlamaktadır.

Bu çalışmada, bazal incelemelerde, EPO cevapsızlığı oluşturabilecek nedenlerden folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin çalışmaya alınan hiçbir hastada olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bir diğer EPO cevapsızlığı nedeni olarak ileri sürülen alüminyum intoksikasyonu da hiçbir olgumuzda bulunmamaktaydı. Diyaliz yeterliliği ölçütü olarak alınan KT/Vüre, Depner formülü ile hesaplanmış ve her iki grup arasında bu yönden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bazal ve altıncı aylarda değerlendirilen KT/Vüre değerleri de anlamlı farklılık oluşturmamaktaydı.

Anemi gelişmesine yol açan ve EPO cevapsızlığına sebep olabilen faktörlerden biri de akut ya da kronik inflamasyondur (60). Çalışmamızda inflamasyonun bir belirleyicisi olan CRP düzeyi ölçümlenmiş ve hem çalışma başlangıcında, hem de 6. ayda her iki gruba ait CRP düzeyleri benzer bulunmuştur. C vitamini uygulanan hastalarda, tedavi öncesindeki CRP düzeyinin, EPO dozu ve gereksinimdeki azalma ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu bulgu, inflamasyon varlığında C vitaminin EPO doz ve gereksinimini azaltıcı etkisinin engellendiği; diğer bir anlatımla, C vitamininin anemi tedavisindeki olumlu etkilerinin inflamasyon olmayan hastalarda daha belirgin olduğu göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen diğer önemli bir sonuç, C vitamini tedavisi ile yıllık EPO dozunun her hastada yaklaşık 70.000 ünite azalmasıdır. Maliyet hesabı yapılacak olursa, bir yılda hasta başına sağlanacak tasarruf en az 800 milyon TL olacaktır. Bu durum, C vitamini tedavisinin hemodiyaliz hastalarında daha iyi anemi kontrolünü daha ucuza sağladığının bir göstergesi olup, özellikle ülkemiz ekonomisi açısından mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Çalışmamızın bulguları, hemodiyaliz hastalarında C vitamini tedavisinin EPO gereksinimini azalttığını göstermektedir. C vitamini, bu etkisini demir kullanımını artırarak gerçekleştirmektedir. İnflamasyonun bir göstergesi olan CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda ise C vitamininin etkinliği azalmaktadır. Sonuç olarak, parenteral C vitamini tedavisinin, özellikle belirgin inflamasyonu olmayan hemodiyaliz hastalarında, EPO tedavisine ek olarak uygulanabilecek güvenli, ucuz ve EPO maliyetini azaltabilecek bir tedavi seçeneği olduğu kanısındayız.

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda anemi oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Aneminin temel nedeni eritropoetin eksikliği olup en etkin tedavi EPO uygulamasıdır. Beraberinde demir eksikliğinin sık olarak bulunması, EPO ile birlikte demir tedavisinin de uygulanmasını gerektirmektedir. EPO'nun pahalı bir tedavi olması son yıllarda EPO'ya ek diğer tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine yol açmıştır. Bu amaçla C vitamini uygulaması, EPO'ya ek olarak sınırlı sayıda çalışmada etkin bulunmuş bir alternatif tedavi olarak gösterilmektedir.

Bu çalışmada kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan 60 hasta randomize edilerek, bir gruba C vitamini haftada 3 gün 500 mg intravenöz olarak uygulanmış ve diğer grup plasebo olarak 6 ay prospektif izlenmiştir. Bazal değerlendirmelerde her iki grup arasında demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı farklılık bulunmazken, her iki grupta bazal ve altıncı ay sonuçları değerlendirildiğinde; C vitamini uygulanan hastalarda hematokrit düzeyi (%29.5±3.5 - %32.0±4.7, p=0.019) ve TS anlamlı olarak artmış (%28.2±10.0 - %38.4±19.0, p=0.008), EPO dozu ise anlamlı olarak azalmıştır (147.7±64.8 - 123.9±74.3, p=0.011). EPOdozu/hematokrit oranı ile tanımlanan EPO gereksinimi de anlamlı olarak azalmıştır (p=0.003). Plasebo grubunda tüm bu parametreler değişmemiştir. C vitamini uygulanan grupta EPO doz ve gereksinimindeki değişme ile tedavi öncesi CRP düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmış, CRP ne kadar yüksek ise EPO doz ve gereksiniminde azalmanın o kadar düşük olduğu bulunmuştur (sırası ile p<0.0001 ve p=0.019).

Sonuç olarak, parenteral C vitamini tedavisinin hemodiyaliz hastalarında EPO etkinliğini artıran, güvenli ve ucuz bir tedavi yöntemi olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Evans RW, Rader B, Manninen DL. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990; 263: 825-30.
2. Mocks J, Franke W, Ehmer B, Scigalla P, Quarder O. Analysis of safety database for long term epoetin-beta treatment. A meta-analysis covering 3697 patients in Koch KM, Stein G (eds.): *Pathogenetic and Therapeutic Aspects of Chronic Renal Failure*. 12. New York, Marcel Dekker, Inc. 1997;163-79.
3. Consensus Development Conference Panel: Morbidity and mortality of renal dialysis: An NIH consensus conference statement. *Ann Intern Med* 1994; 121; 62-70.
4. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
5. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175-8.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Eng J Med* 1987; 316: 73-8.
7. Adamson JW, Eschbach JW. Management of the anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. *Q J Med New Series* 1989; 73: 1093-1101.

8. Kaiser L, Schwartz KA. Aluminium induced anemia. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 348-52.
9. Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 1983; 33: 229-31.
10. Hampers CL, Streiff R, Nathan DG, Snyder D, Merrill JP. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long term hemodialysis. *N Eng J Med* 1967; 276: 551-4.
11. Hutchinson F, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 651-7.
12. MacDougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: A new approach. *Br Med J* 1992; 304: 471-2.
13. Labonia WD. L -carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-64.
14. Kooistra MP, Struyvenberg A, van Es A. The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991; 57: 127-8.
15. Berard E, Iordache A. Effects of low doses of L-carnitine on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialyzed children: About two cases. *Nephron* 1992; 62: 368-9.
16. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 264-7.

17. Ballal SH, Domato DT, Polack DC, Marciulonis P, Martin KJ. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 29-33.
18. Descombes E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993; 43: 1319-1328.
19. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame Nze T, Vanherweghem L, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron overloaded hemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 6): 44-7.
20. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BIT. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55: 2477-86.
21. Wizemann V, Schafer R, Kramer W. Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Nephron* 1993; 64: 202-6.
22. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients. Prevalance, incidence, prognosis, and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
23. Wizemann V, Kaufmann J, Kramer W. Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 1992; 62: 161-5.
24. Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kiney Dis* 1990; 15: 325-32.

25. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR. Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kiney Dis* 1989; 14: 478-85.
26. Gafter U, Kalechman Y, Orlin JB, Levi J, Sredni B. Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion: Immunopotentiating activity of red blood cells. *Kidney Int* 1994; 45: 224-31.
27. Escbach J, DeOreo P, Adamson J et al. National Kidney Foundation, Dialysis Outcomes Quality Initiative, clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 3): S192-240.
28. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic rrenal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-47.
29. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: Evidence for lowered set point fro erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 1988; 113: 1015-21.
30. Besarab A, Flaherty KK, Erslev AJ, Mccrea JB, Vlasses PH, Medina F, Caro J, Morris E. Clinical pharmacology and economics of recombinant erythropoietin end-stage renal disease: The case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1405-16.
31. Canaud B, Bennhold I, Delons S, Donnadiou P, Foret M, Franz H, Hoerl W, Koesters W, Kreusser W, That HT, Polito-Bouloux C, Mion C, Poisson D. What is the optimum frequency of administration od r-huepo for correcting anemia in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 24: 306-9.

32. Albitar S, Meulders Q, Hammoud H, Soutif C, Bouvier P, Pollini J. Subcutaneous versus intravenous administration of erythropoietin improves its efficiency for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 40-3.
33. Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In Friedman EA (ed): *Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?* Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, 1994; 121-41.
34. Hillman RS, Finch CA. Clinical approach-Anemia. In Hillman RD, Finch CA (eds): *Red Cell Manual*. (ed 5th) Philadelphia, PA, F.A. Davis Company, 1985; 24.
35. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222-4.
36. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-90
37. Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman AD. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1-4
38. Levin NW, Lazarus JM, Nissenson AR. Maximizing patient benefits with epoetin alfa therapy. National Cooperative rHu Erythropoietin Study in patients with chronic renal failure-an interim report. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 3-12

39. Paganini EP. In search of an optimal hematocrit level in dialysis patients: Rehabilitation and quality-of-life implications. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 10-16.
40. Suzuki M, Tsutsui M, Yokoyama A, Hirasawa Y. Normalization of hematocrit with recombinant human erythropoietin in chronic hemodialysis patient does not fully improve their exercise tolerance abilities. *Artif Organs* 1995; 19: 1258-61.
41. Mason K, Skinner S, Sangkabutra T, Burge C, McMahon L. Effects of erythropoietin on cardiac mass and function, ambulatory blood pressure and blood volumes at comparative levels of hemoglobin. *Nephrology* 1997; 2: 304.
42. Bonelli C, Alvarez S, Alsina M, Brana D. Search of a good hematocrit for patients with a chronic renal insufficiency in hemodialysis. *International Congress of Nephrology, Madrid, Spain, July 1995*;507.
43. Escbach JW, Glenny R, Robertson T, Guthrie M, Rader B, Evans R, Chandler W, Davidson R, Easterling T, Denney J, Schneider G. Normalizing the hematocrit in hemodialysis patients with EPO improves quality of life and is safe. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 425.
44. Riedel E, Hampl H, Nundel M, Bosch J. Total correction of renal anemia improves malnutrition and aminoacid metabolism in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1462.
45. Hayashi T, Shoji T, Okada N, Nakanishi T, Tsubakihara Y. To see the effect on circadian blood pressure variation and cardiac function in predialysis patients when hematocrit is normalized to 40% following recombinant human erythropoietin. *Nephrology* 1997; 2: 304.

46. Silverberg DS, Ianina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, Steinbruch S, Blum M. Intravenous iron supplementation from the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 234-8
47. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano U, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654-7.
48. Fishbane S, Lynn RI. The utility of zinc protoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 426-32.
49. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan F, Iaina A. Intravenous ferric Saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 413-7.
50. Hultqvist M, Hegbrant J, Nilsson-Thorell C, Lindholm T, Nilsson P, Linden T, Hultqvist-Bengtsson U. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E, and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clinical Nephrol* 1997; 47: 37-46.
51. Rock CL, Jahnke MG, Gorenflo DW, Swarts RD, Messana JM. Racial group differences in plasma concentrations of antioxidant vitamins and carotenoids in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 844-50.
52. Bothwell TH, Bradlow BA, Jacobs B, Keeley K, Kramer S, Seftel H, Zalil S. Iron metabolism in scurvy with special reference to erythropoiesis. *Br J Haemat* 1964; 10: 50-8.
53. Tarnag DC, Huang TP. Improvement of anemia with ascorbic acid in iron overloaded hemodialysis patients with hyporesponsiveness to erythropoietin. *Nephrology* 1997; 3 (Suppl. 1): 189.

54. Tarng DC, Huang TP, Kuo BIT. Intravenous ascorbic acid for recombinant human erythropoietin hyporesponsive anemia in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 227.
55. Tarng DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin hyporesponsive anemia in hemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-72.
56. Ali M, Fayemi AO, Rigilosi R, Francino J, Marsden T, Malcolm D. Hemosiderosis in hemodialysis patients. *JAMA* 1980; 244: 343-5.
57. Baelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML, Mathys EG, Gordts BZ, Van Landuyt HW. Iron overload in hemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 130-4.
58. U.S. Renal Data System: The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study (Wave 1). In National Institutes of Health, National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (eds): *U.S. Renal Data System 1996 Annual Data Report*. 4. Bethesda, MD, 1996; 45-67.
59. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol* 2000; 13: 444-9.
60. Muirhead N, Hodsman AB. Occult infection and resistance of anemia to rHuEpo therapy in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 232-4.

