

# Hematoloji

## Böbrek Hastalıklarının Hematolojik Yönü ve Tedavisindeki Son Gelişmeler

*Uzm.Dr.Bülent ZÜLFİKAR\**  
*Uzm.Dr.Ahmet NAYIR\*\**

Böbrek hastalıkları kan hücreleri ve pıhtılaşma faktörlerinin yapısını ve fonksiyonlarını etkiler. Ortaya çıkan bozukluklar genellikle böbrek hastalığının derecesiyle (böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetiyle) yakından ilişkilidir. Derlememizde öncelikle böbrek yetersizliklerinde görülen hematolojik bozukluklar mekanizmalarıyla birlikte açıklanacak, daha sonra dializ, transplantasyon ve sık görülen böbrek hastalıklarına hematolojik yaklaşımda bulunacaktır.

Böbrek hastalıklarında en sık görülen hematolojik bozukluklar anemiler, hemostaz bozuklukları ve bunlarla ilişkili semptomlardır.

### Anemiler

Böbrek hastalıklarında önemli bir sorun olan anemilerin gelişmesi üzerinde rol alan faktörler 2 ana başlık altında toplanır.

### I. Esas Nedenler

1. **Eritropoetin (EPO) Eksikliği:** Böbrek hastalıklarında esas rolü eritropoetin inhibisyonu yanında, bir böbrek hormonu olarak kabul edilen EPO yapımının bozulması ve yetersizliği oynar. Kemik iliğinin EPO'ye cevapsızlığıda aneminin görülmesine neden olur (1,2,3). Rekombinan-insan eritropoetin (r.h-EPO) infüzyonu ile doza bağlı olarak hemoglobinin düzeyinde artış görülmesi bu mekanizmayı destekler (4,5,6). EPO: 7.kromozomdaki genle kodlanan polipeptittir. %90'ı böbrekte, endotelial orijinli peritubuler, interstisyel

hücrelerde yapılır, intakt hormon olarak salınır, daha sonra aktif EPO haline dönüşür. Bu dönüşümün hızı ve hipoksi, böbrekten EPO sentez hızını düzenler. EPO'nu %10 kadarı ise karaciğerde sentezlenir. Nitekim hepatit geçiren olgularda regene olan hepatositlerde EPO yapımından ötürü hemoglobin (Hb) miktarında artış görülmektedir (1,7). Hangi dokuların EPO sentezlediği EPO m-RNA düzeyi ile tayin edilebilir. EPO'nin etkisi; kemik iliğinde BFU.E ve CFU.E (eritrosit seri prekürsörleri) üzerinedir. Eritroblastların yaşamlarını ve gelişmelerini devam ettirir (1,8,9). Bunun yanında kemik iliğinde diğer progenitor hücreleride etkilediği bilinmektedir (8). Ağır böbrek yetersizliklerinde dokuların oksijen duyarlılığının azalması EPO salınımına neden olan uyarıları azaltır. Böylece hastaların orta derecedeki anemiye dayanıklılıkları sağlanır.

2. **Hemoliz:** Böbrek hastalıklarında eritrositlerin ömrü eritrosit dışı nedenlerle %50 oranında azalmıştır. Hemodializ, devamlı periton dializi (CAPD) uygulamaları eritrosit ömrünü azaltmaz. Hemolitik olay kısmen eritrosit membranı Na, K, ATPaz pompasının reversibl arazıyla ilgilidir. Üremik olgularda bozuk olan pentoz fosfat şantı sonucu NADPH bozulup, glutatyona dönüşemez, böylece eritrositlerin oksidasyona eğilimi artar ve hemoliz fazlaşır. Bu arada böbrek yetersizliklerinde kompensatuvur yolla artan parathormon (PTH) eritrosit ozmotik fragilitesini arttırarak hemolize neden olur. Ayrıca uzun süreli hemoliz uygulamalarının antijenik etkisiyle gelişen

\* İstanbul Tıp Fak. Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD,  
Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı.

\*\* İstanbul Tıp Fak. Pediatrik Nefroloji BD.

hipersplenizm eritrosit ömrünün kısalmasına, aneminin ağırlaşmasına ve pansitopeniye neden olur (1,10).

3. **Eritropoez İnhibitörleri:** Kronik böbrek yetersizliklerinde serumda bir çok inhibitör madde (PTH, spermin ...) gösterilebilir (11,12). Dializi takiben aneminin düzelmesi bu mekanizmayı destekler. Bu maddelerden hangisinin daha patojen olduğu bilinmemektedir. Ayrıca EPO verilmesiyle inhibitörlerin etkisinin giderilmesi bu olumsuz mekanizmanın EPO eksikliği kadar önemli olmadığını göstermektedir (2,4,6).

## II. Diğer Nedenler

1. **Plazma Volüm Artışı:** Dilüsyonel anemi görülmesine neden olur.

2. **Demir (Fe) Eksikliği:** Uzun süre hemodializ uygulanan olgularda, dializ esnasındaki kan kayıpları Fe eksikliğine neden olur. Yüksek dozda antiasit kullanılması barsakta Fe emilimini bozar. Ayrıca serumda artan azot, hem sentezini olumsuz yönde etkiler.

3. **Folik Asit Eksikliği:** Dializ, uygulamaları sonucu eksiklik görülür. Kronik yetmezliklerde ise ayrıca folik asiti bağlayan proteinin yükselmiş olması rölatif olarak folik asit eksikliğini gösterir. Serumdaki üremik toksinlerin, folatların membran geçişini inhibe etmesi hücrelerde folat kullanımını azaltarak folik asit eksikliğine bağlı anemilerle sonuçlanır.

4. **Kan Kaybı:** Böbrek hastalıklarında dializör ve setlerle günde 30-40 cc kan kaybı olur. Gastrointestinal sistem mukozasına üremik toksinlerin etkisiyle kanamalar görülür.

5. **Hiperparatroidi:** Böbrek hastalıklarında kompensatuvar olarak artan PTH; myelofibroza ve anemiye neden olur. Medikal (kalsitriol ve diğer D vitamini analogları) ve cerrahi (nadir) uygulamalarla PTH supresyonu yararlı olabilir (13).

6. **AJiminyum Toksikitesi:** Dializ sıvılarından veya kullanılan antiasitlerden açığa çıkarak kanda biriken aliminyum, hem biyosentezini bozarak veya transferrinin transportunu engelleyerek mikrositik, hipoproliferatif anemiye neden olur (14,15). Toksikite desferoksamin kullanılarak giderilebilir (16). Alüminyum birikiminin azaltılması iskelet sistemi ve nörolojik komplikasyonları azalttığı gibi, interferens göstermesi nedeniyle kullanılacak rh. EPO dozunun azaltılması içinde yararlı olur (17). Son

zamanlarda fosfor bağlayıcı olarak kullanılan antiasitlerin yerini, kalsiyum karbonat-glukonat almıştır.

7. **Plazma Glikosidaz ve Proteaz Artışı:** Üremik olgularda bu maddeler serumda yüksek düzeyde bulunurlar ve anemiye neden olurlar.

8. Beslenme bozukluğu.

9. Hormonal hemostaz değişiklikleri

10. İnfeksiyonlar

## Anemilere Bağlı Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Altta yatan nedenin yol açtığı anemi ve anemiyle ilişkili semptomlar görülür. Uzun süre hemodializ uygulanan olgularda ise buna splenomegali eklenir. Oligüri; böbrek yetersizliğinde hızla anemiye neden olur, azoteminin derecesiyle, aneminin şiddeti arasında ilişki yoktur. Olgularda stabilize olmuş aneminin yeniden derinleşmesi; Fe ve folat eksikliğini, hemolitik olayları, gastrointestinal sistem kan kayıplarını, ağır infeksiyonları, myelofibrozu ve aliminyum toksisitesini incelemeyi gerektirir.

Serum kreatinini  $>3$  mg olduğunda, normositer-normokrom anemi görülür. Reticülosit artışı veya azalışı olabilir.  $Hb = \%5.5-12$  g,  $Hct = \%17-35$  arasında değişir. Periferik kan formülünde Burr celi varlığı karakteristik olup, diagnostik değildir. Kan üre azotu  $\%150$  mg'ı aşınca Burr celi, şistositler, Heinz cisimcikleri görülür. Kemik iliği ise normaldir. Serum Fe'i, Fe bağlama kapasitesi ve serum folat düzeyi normal veya azalmıştır. B12 vitamin düzeyi (hafif) ve B12 vitaminini bağlayan protein miktarı artmıştır. Ayrıca Kromlum 51 ile eritrosit sürvilerinin azaldığı gösterilebilir.

## Anemilerin Tedavisi

Böbrek yetersizliklerinde başarılı bir böbrek transplantasyonu tüm sorunların düzelmesini (anemi dahil) sağyan kesin bir çözüm olmasına rağmen birçok nedenden ötürü her zaman yapılamaz. Bugün için önde gelen tedavi yaklaşımı dializ uygulamalarıdır.

1. **Hemodializ:** Etkili bir yöntem olan bu işlemle eritropoez uyarılır. Bu arada kan kayıplarına, demir ve folik asit eksikliklerine ve ayrıca hemolize de neden olur. Bu nedenle anemiyi derinleştirir.

2. Devamlı Periton Dializi (API): Bu yöntemde oldukça başarılıdır, Eritropoez inhibitörlerinin temizlenmesi ve EPO üretiminin artması ile aneminin düzelmesini sağlar. Günümüzde her iki dializ uygulamasıda benzer etkinlik göstermektedir.

3. **Vitamin-Mineral Eklenmesi:** Hemodializdeki olgulara günde 1 mg. folik asit (3-4 hafta), kronik hemodializ uygulanan olgularda ilave demir preparatları verilmelidir. Vücuttaki demir depoları ihtiyacı 4-6 ay süreyle karşılayabilir. Demir tedavisine (oral) ferritin düzeyi 50 ng/ml'nin altına indiğinde başlanmalıdır. Olgulara rutin demir eklenmesi, birikmelere neden olabilir. Demir tedavisi birçok olumsuz etkisi nedeniyle ferritin düzeyi 300 ng/ml'ye ulaştığında kesilmelidir. Düzenli kan transfüzyonu yapılan olguların ilave demir ihtiyacı yoktur.

4. **Kan ve Kan Ürünlerinin Transfüzyonu:** Anemik olgular genellikle 5-7 g/dl düzeyindeki hemoglobin değerini tolere edebildiklerinden, semptomatik olmayı olgulara transfüzyon yapılmamalıdır. Hemoglobinin 9-10 g/dl üzerinde olmasının eritropoez. üzerine otosupresif etkisi vardır. Böbrek transplantasyonu planlanan olgularda ise eritrosit süspansiyonu transfüzyonu grafitin sürvisini artırabileceğinden tavsiye edilir. Özellikle canlı vericiden böbrek nakli yapılacağı hallerde donör spesifik transfüzyonlar daha etkili ve yararlıdır.

5. **Androjenler:** Doğrudan böbrek üzerine etki ederek veya böbrek dışı yollarla EPO üretimi artırarak eritropoezi stimüle ederler. Parenteral androjen preparatları, oral formlardan daha etkilidir. 2-4 mg/kg/haftalık -IM testosteron enanthat uygulamaları yararlı olur (18), İlk 3 ayda cevap alınamayanlarda doz 2 katına çıkarılır, 3 ay daha beklenir, gerekirse doz artırılır. 9 ayda cevap alınamayanlarda ise androjen uygulamaları sonlandırılır. Genellikle olguların %50'sinde oksimetalonla cevap alınır. Genç hastalarda ve adolesanlarda böbrek parenkimiyle orantılı olarak cevaplar daha iyidir. Pediatrik yaş grubunda androjenlerin kullanımı kısıtlıdır.

6. **Diğer Uygulamalar:** Kobalt klorit, histidin gibi esansiyel aminoasitler ve ketoasitler kullanılarak sağlanan pozitif azot balansı, böbrek sorunu olan hastaların beslenmesini düzeltir, transferrin ve Hct artışı sağlar.

7. Eritropoetin: Böbrek yetersizliklerinde ilk kez 1985'de kullanılmaya başlanan rh-EPO; 150-500 Ü/kg/haftax3 kez kullanılmakta ve haftalar içinde aneminin düzelmesini sağlamaktadır (3,4,5,6,8,15). EPO; intravenöz, deri altı (SC) ve CAPD olgularında intraperitoneal olarak kullanılabilir. Bugün daha az yan etki göstermesi, daha uzun süre yüksek kan düzeyi elde edilmesi nedeniyle SC yol tercih edilmekte ve 50 Ü/kg/doz haftada 3 kez uygulanarak birçok olguda istenen Hct düzeyine ulaşılabilmektedir. Bundan sonra 25 Ü/kg/doz haftada 2 kez ile idame tedavisi sürdürülmekte ve transfüzyona bağımlılıkları kalkmaktadır (1,19,21). Predializ hastalarda da EPO kullanılmaktadır. Bu arada gelişen fonksiyonel Fe eksikliği için Fe eklenmesi cevabın yükselmesini sağlar. EPO uygulamalarına bağlı hipertansiv ansefalopatilerin görülebileceği olgularda (1,6,19), sıvı-elektrolit ve arteriyel tansiyon kontrolleri yapılmalıdır. EPO uygulamaları eritrosit kitlesini artırır, trombotik olaylara ve damar hastalıklarına neden olabilir (2,4,6). EPO verilen bazı olgularda hiperpotasemi görülmüşse de, hiçbir olguda EPO'e karşı antikor gelişmemiştir (22).

## LÖKOSİT BOZUKLUKLARI

Böbrek patolojilerinde hipersegmente nötrofilin arttığı lökositoz. (15-40 000/uL) görülür. Kemik iliğinde myeloid hiperaktivite vardır, eritrosit serideki azalma nedeniyle myeloid/eritroid oran; 8-10/1'e kadar artmıştır. Üremik olgularda absöly lenfopeni, B lenfositlerde ve interferon salınımında azalma görülür, ancak bu bozukluklar hemodializle düzelebilir. Kronik hemodializ. altındaki olgularda ise T lenfosit subgruplarının aktiviteleri bozulur (2). Bakteriyemiye cevapları düşük olan bu hastalar enfeksiyona meyillidirler. Üremi, altta yatan böbrek hastalığı, lökosit fonksiyon bozuklukları ve hemodializin olumsuz, etkileri hastaların enfeksiyona eğilimlerini artırır. Transplantasyon yapılan olgularda kullanılan immünosupresif ilaçların etkileride önemlidir. Hastalarda sedimantasyon hızında hafif artış görülür. Malignite riskinde de yükselme olduğu bilinmektedir (21).

## HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI

Kronik böbrek yetersizliği olgularında görülen kanamalar (purpura, ekimoz, hemiparikardiyum,

kafa içi kanamaları) azolominin şiddetiyle paralellik gösterir. Düzelmeye ise; dialize, dializin hızına (1-6 günde) bağlıdır. Hemodializ, periton dializine nazaran daha hızlı düzelmeye sağlar. Kanamalar; trombosit disfonksiyonu, pıhtılaşma bozukluğu ve bazı olgularda trombositopeni gibi birçok mekanizmanın kompleks etkileri sonucu görülür. Bunlar arasında serumda biriken üremik toksinler (guanidosüksinik asit, fenolik asit gibi) nedeniyle trombosit fonksiyonları ve trombosit damar endoteli ilişkisinin bozulması oldukça önemlidir. Trombosit cAMP-Adenilat siklaz artışı, prostaglandin (PG), endoperoksidaz yapımı, siklooksijenaz enzim defekti, damar endotelinde prostasiklin yapımının artması trombositin yapışkanlığını ve protrombin kompleksini azaltır. Pıhtı rekrusiyonunu bozar. Klinik durumu en iyi kanama zamanının uzaması yansıtır (2,23,24).

Başarılı bir transplantasyonda trombosit fonksiyonları ve kanama diatezi düzelerken, reddinde ise daha da bozulur. Anemi ile kanama zamanı arasındaki ilişki, kanama dializinin anlaşılmasını kolaylaştırır. Eritrositlerin saldığı Adenozin difosfat (ADP), trombositlerin aktive olmaları için oldukça önemlidir. Nitekim hematokrit (Hct) değerleri aynı olmasına rağmen, kan üre değeri yüksek olgularda, kanama zamanı kan üre değeri normal olanlardan daha uzundur. Aneminin kanamaları başlatmaması için Hct değerinin %26'mın üzerinde tutulması gerekir. FVIIIR ve DDAVP'nin trombosit fonksiyonlarına etkisi ise kanama zamanını kısaltır. DDAVP uygulandıktan sonra FVIIIR düzeyi 2-4 kat artma gösterir. Olgulara kriyopresipitat verilmesi yarar sağladığı gibi konjüge androjenler (0.6 mg/kg/günx5-IV)'de kanama zamanını normalleştirir. Bunların etkileri ilk 6 saat içinde başlar ve 5-7 gün içinde maksimuma ulaşır (25). Son zamanlarda rh EPO tedavisinin hemostaz bozukluğunu düzeltebileceği bildirilmektedir (26).

### **Hemodializ ve Hematolojik Bozukluklar**

Anemi ve Hemoliz: Dializ uygulamalarının başlangıcında anemide hafif düzelmeler görülürse de bunu kan kaybı (her dializde 30-40 cc), hemoliz ve Fe eksikliğine bağlı hipokrom-nikrositler anemi i/ler. Dializ işlemlerinde hipotonik, konsantre dializatların kullanılması, ilaçlar, hiperspleni/m, galvanize

tanklar, çinko zehirlenmesi, dializ sıvılarının fazla ısıtılmış olması, malzemelerin sterilizasyonu için kullanılan formaldehitin eritrosit ATP düzeyini azaltması hemolize neden olur (27). En iyi tanı; ferritin düzeyinin tayinidir. Bazı olgularda ferritin yeterli olamaz, bunlarda demir kullanımının bozuk olduğu düşünülmektedir. Hastalara sık translüzyon yapılması veya kontrolsüz demir preparatları verilmesi hemosiderozla sonuçlanabilir. Demir birikimi, bakteri üremesinde artışa neden olması veya granülosit fonksiyonlarını bozması nedeniyle bakteriyemi sıklığını artırır (28,29,30). Yeni kullanıma giren biokompetibl membranlarla hemodializ oldukça azalmıştır.

### **Lökosit Bozuklukları**

Hemodializ'in ilk 30 dakikasında lökopeni olur (nötrofiller ve monositler azalır). Bir saat sonra lökosit sayısı normale döner. Nötrofilinin nedeni pulmoner sekeslrasyondur. Uzun süreli hemolizlerde olguların %25-40'ında eozinofili görülebilir. Bakteriyel infeksiyonlarda belirgin genç nötrofil (bant) artışı olur, marginal poolden nötrofillerin düzensiz salınımına buna neden olur. Fagositoz normaldir. Üremik olgularda azalmış olan B lenositler, dializ uygulamaları sonrası tekrar artarlar. Uzamış olgularda T lenositler azalırken, immünoglobulinler, interferonlar ve özellikle inlerlöklin I düzeyinde artış olur (2,10).

Pıhtılaşma Bozuklukları: Trombositler; böbrek transplantasyonu rejeksiyonlarında böbrekte sekestre olduklarından hızla azalır. Sayıları graflın çıkarılmasıyla düzelir. Kemik iliğinde megakarvositler normal olup, serumda trombosit antikorları saptanmaz. Kullanılan immunosüpresif ilaçlar, transplantasyon sonrası trombositopeniye neden olabilir. Düzenli seyreden olgularda trombositlerdeki azalmalar reddin öncü bulgusu olarak kabul edilir. Rejekt böbrekte fibrinolitik baskılandığı için lokal/c dissémine intravasküler koagülopali (DIC) gelişebilir. Bu durumlarda fibrinogen azalırken, fibrin yıkım ürünleri artar.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda Hodgkin dışı lenoma sıklığı oldukça artmıştır. İlk 5 yıl riskli olup, en sık 1. yılda görülür. Aortic

psödolenfoma tablosu (klinik seyri selim, histolojisi malign) ve diğer malignitelerde görülebilir (10).

### **Akut Glomerulonefrit**

Dolaşımdaki immunkomplekslere veya daha az bir oranda antiglomeruler bazal membran antikoruna bağlı olarak gelişir. Glomeruler filtrasyon hızının ve böbrek plazma akımının azalması sonucu idrar miktarında azalma, anormal idrar bulguları (hematüri, proteinüri ...) ödem ve hipertansiyon ile karakterizedir.

Olguların 2/3'sinde plazma volüm artışı ve hematüri sonucunda gelişen hafif bir anemi, lökositoz ve lökositlerde kemotaksi bozuklukları görülür. İleri derecede azotemik olanlarda ise, AGN'de oldukça nadir gelişen trombositopeni görülebilir. Sedimentasyon hızı, uzun bir süre (3-6 ay) yüksekte seyrederek. Damar endotelinde sentezlenen FVIIc artar.

### **Pyelonefrit**

Üriner sistem anomalileri ve böbrek medullasındaki yapısal, kimyasal faktörlerin zemin hazırladığı üst üriner sistem infeksiyonları 2 yaşın altında; büyüme-gelişmede duraklama, beslenme bozukluğu, kusma, ateş, toksik hepatit ve hemolizin neden olduğu ikter ve hepatomegali ile (%85 olguda), 2 yaşın üstünde; ateş, dizüri, enürezis ve karın ağrısı ile seyrederek. Lökositoz ve sedimentasyon hızında artış vardır.

### **Nefrotik Sendrom**

Ödem, hipalbuminemi, masif proteinüri ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Tam kan sayımı genellikle normaldir. İntravasküler volüm azalması nedeniyle hemoglobin bazen artmış olabilir (32). Sedimentasyon hızlanır. Uzun süreli idrarla demir ve transferrin kaybı sonucu anemi görülebilir (10). Trombosit sayısı artar. Hipalbuminemi (karaciğerde kompensatuvar olarak fibrinojen, diğer pıhtılaşma faktörleri ve prostoglandin sentezinde artış olur), hiperlipidemi, artmış b-tromboglobulin nedeniyle trombositlerde agregasyon artışı yaparak, trombo-embolik komplikasyonların fazla görülmesine neden olur.

### **Hemolitik - Üremik Sendrom**

Genetik, infeksiyöz ve immün nedenlerin yol açtığı, kısa bir prodromu takiben gelişen, akut böbrek yetmezliği (azotemi), mikro-angiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize klinik tablodur. Olayın değişik klinik tablolarla seyri ve toplumlardaki sıklığın değişkenliğinin P kan grubuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hemoglobulin, haptoglobulin düzeyi azalır, retikülosit (%5-30) ve bilirubin miktarı artar, nötrofilik lökositoz olur. Trombositlerin ömrü kısalmıştır. Böbrekte lokalize intravasküler pıhtılaşmaya yol açar. Pıhtılaşma faktörleri normal veya hafif artmıştır. Sedimentasyon hızı ve laktik dehidrogenaz düzeyi ise yükselmiştir (33).

### **Akut Kortikal Nekroz**

Anüri, hipotansiyon, ağır hematüri ve ağrı ile karakterize böbrek patolojisidir. Yenidoğanlarda, asfiksi, ağır eritroblastozis fötalıs, kanamalar, ishal, sepsis sonucu veya eklampsiye bağlı olarak, oyun çocukluğu çağında ise; yanıklar, travmalar, sepsis veya malignitelerde görülür. Anemi, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülopati bulguları görülebilir.

### **Polisitemi**

Böbreğin tümöral ve kistik patolojilerinde karşılaşılan hematolojik tablodur. Patolojilerin doğrudan böbrek parenkimine yaptıkları baskı böbrekten EPO (critropoetin) salınımını artırır. Bunun yanında parenkimde meydana gelen oksijen basıncı değişiklikleri ve hipokside EPO salınımı için uyarıcı olur. Diğer bir nedende tümörün kendisinin EPO salgılamasıdır (2,24). Böylece eritrosit kitlesi 2 misliye yakın artarken, hiperviskoziteye bağlı klinik bulgular görülür.

Polisitemi; polikistik böbrek, soliler böbrek kistleri, hidronefroz, Barter's sendromu gibi selim böbrek patolojileri ile hipernefroma (%4 olguda) ve VVilms tümörlerinde görülür (2,34). Flebotomi yapılması yararlıdır, sitostatik ilaç kullanımı kontrendikedir.

## KAYNAKLAR

1. Graber SE, Krantz SB: Erythropoietin: Biology and clinical use. *Hematol-Oncol Clin North Am* 1989, 3: 369-400.
2. Hocking WG: Hematologic abnormalities in patient with renal diseases. *Hematol-Oncol Clin North Am* 1987, 1: 229-60.
3. Jacobs K, Shoemaker C, Rudorsdorf R. et al: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985, 313: 806-810.
4. Eschbach JW, Egrie JC, Dawning MR, et al: Correction of the anemia of endstage renal disease with recombinant-human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987, 316: 73-8.
5. Schaefer RM, HSrl Wll, Massry SG: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1989, 9: 353-62.
6. Winerals EC, Oliver DO, Pippard MI. et al: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *lancet ii* 1986, 1175-8.
7. Kalk-Vegter AG, Bosch E, Van Ixcumen AM: Influence of serum hepatitis on hemoglobin level in patients on regular hemodialysis. *lancet* 1971, 1:526-8.
8. Dessypris EN, Gleaton III, Armstrong CL: Effect of recombinant erythropoietin on the concentration and cycling status of human marrow hematopoietic progenitor cells in vivo. *Blood* 1988, 72: 2060-2.
9. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF: Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1988, 242: 1412-5.
10. Laseari AD: Hematologic Manifestation of Childhood Diseases. Thicme-Stratton Inc. New York. 1984. 137-72.
11. Caro J, Erslew J: Uremic inhibitors of erythropoiesis. *Semin Nephrol* 1985;5: 128-32.
12. Ercedman Mil, Caltron DC, Saunders EI: Anemia of chronic renal failure: Inhibition of erythropoiesis by uremic serum. *Nephron* 1983, 35: 15-9.
13. Probst N, Fischer JA, Binswanger U: Intravenous 1-25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D3 therapy in haemodialysis patients: Evaluation of direct and calcium mediated short term effects on serum parathyroid hormone concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1990, 5: 457-60.
14. Andreoli SP: Aluminium levels in children with chronic renal failure who consume low-phosphorus infant formula. *J Pediatr* 1990, 116: 282-5.
15. Rosenlof K, Hvyquist F, Tenhunen R: Erythropoietin, aluminium, and anemia in patients on haemodialysis. *lancet* 1990, 335: 247-9.
16. Altmann P, Plowman D, Marsh F, Cunningham J: Aluminium chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of hemoglobin synthesis by low levels of aluminium. *lancet i*: 1988, 1012-5.
17. Casati S, Castelnova C, Camprisi MR, Ponticelli C: Aluminium interference in the treatment of haemodialysis patients with recombinant human erythropoietin *Nephrol Dial Transplant* 1990, 5: 441-3.
18. Neff MS, Goldberg S, Slifkin RF, et al: A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1981;304: 871-5.
19. Baskin S, Lasker N: Erythropoietin-associated hypertension. *N Engl J Med* 1990, 323: 999-1000.
20. Eschbach JW, Abdulhadi Mil, Browne JK, et al: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease; results of a phase III multicenterclinical trial. *Ann Med* 1989, 111: 992-1000.
21. Kjellstrand CM: Arc malignancies increased in uremia? *Nephron* 1979, 23: 159-61.
22. Casati S, Passerini P, Camprisi MR, et al: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 1990, 1017-20.
23. Fried V: Hematologic abnormalities in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1981;1: 176-87.
24. Stocman JA: Hematologic manifestations of systemic diseases In: *Hematology of Infancy and Childhood* Ed: Nathan DG, Oski FA. WB Saunders Co Philadelphia, 1987, 1638-41.
25. Livio M, Manucci PM, Viganò G, et al: Congealed eustrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986, 315: 731-6.
26. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto F, et al: Improvement in the haemostatic defect of uremia after treatment with recombinant human erythropoietin. *lancet* 1987, ii: 1227-9.
27. Seyfert LT, Didion K, Albert FW: Aluminium-related bone disease and haemodialysis. *lancet* 1987, ii: 456.
28. Boclaert JR, Dancels RF, Schurgers ML. et al: Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5: 130-4.
29. Tielemans C, Fencud C, Collaert F, et al: Iron status and infections in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987, 2: 441.
30. Waterlot Y, Continicaux B, Hariga-Muller, C et al: Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving haemodialysis: the critical role of iron overload *Br Med J* 1985;291:501-4.
31. Anastassiades E, Ireland II, Flynn A, et al: A low molecular weight heparin (Kabi 2165 Fragmin) in repeated use for haemodialysis: Prevention of clotting and prolongation of the venous compression time in comparison with commercial unfractionated heparin. *Nephrol Dial Transplant* 1990, 5: 135-40.
32. Ellis D: Anemia in the course of the nephrotic syndrome secondary to transferrin depletion. *J Pediatr* 1977, 90: 953.
33. Havens PL, O'Rourke PP, Hahn J, et al: laboratory and clinical variables to predict outcome in hemolytic-uremic syndrome. *AJDC* 1988, 142: 961-4.
34. Shalhoub RG, Rajan U, Kim UV, et al: Erythrocytosis in patients on longterm hemodialysis. *Ann Intern Med* 1982, 97: 686-90.