

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDEKİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN İNTRAVENÖZ DEMİR SÜKROZ İLE TEDAVİSİ

Ali BORAZAN, Hasan ÜSTÜN, Ayşe ÇEFLE, Ahmet YILMAZ*

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde görülen aneminin en önemli nedenlerinden biri de demir eksikliğidir ve tedavisinde standart bir yaklaşım mevcut değildir. Biz bu çalışmada yeni SDBY tanılı ve demir eksikliği anemili hastalarda intravenöz demir sükroz kullanımının etkisini ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya yeni SDBY tanısı konulan ve demir eksikliği tespit edilen 46 (31 kadın, 15 erkek) hasta alındı. Hastaların demir ihtiyacı hesaplandı. Hastalara altı gün boyunca her gün 2 saat bikarbonatlı hemodiyaliz yapıldı. İlk gün demir sükroz (Venofer®) 25 mg intravenöz test dozu kontrollü olarak uygulandı, ikinci gün 100mg intravenöz 30 dakikada verildi. İkinci günden sonra, total demir dozu tamamlanana kadar günde 300 mg demir sükroz verildi. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi tamamlandıktan 4 hafta sonra hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (OEH), serum demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (FeBK), transferin saturasyonu (TS) ve ferritin düzeyleri araştırıldı.

Tedavi öncesi ortalama Hb, Hct, OEH, Fe, FeBK, TS ve ferritin düzeyleri sırasıyla 7.6 ± 0.6 g/dl, 22.9 ± 1.5 , 65 ± 12 fl, 28.6 ± 12 mcg/dl, 378.6 ± 39.8 mcg/dl, 11.8 ± 6.6 , 26.6 ± 12.7 ng/ml iken 4 hafta sonra sırasıyla 10.2 ± 0.9 g/dl, 30.5 ± 2.6 , 89.6 ± 8 fl, 68.6 ± 24 mcg/dl, 238.7 ± 41 mcg/dl, 28.8 ± 10.9 , 368.8 ± 22 ng/ml bulundu. Ortalama Hb, Hct, OEH, Fe, TS ve ferritin düzeylerindeki artış ve FeBK'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki gözlenmedi.

Yeni SDBY tanısı konulmuş ve demir eksikliği saptanmış olan hastalarda, günlük hemodiyaliz sonrası demir sükrozun intravenöz olarak uygulanması güvenli ve etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, anemi, demir sükroz

SUMMARY

The effect of iron sucrose in iron deficiency anaemia of end-stage renal disease. Iron deficiency is one of the most important causes of anaemia associated with end-stage renal disease (ESRD) and there is no standard approach for the treatment. In this study we aimed to study the effect and side effects of intravenous iron sucrose use in patients with newly diagnosed ESRD and iron deficiency anaemia.

46 patients (31 female, 15 male) with newly diagnosed ESRD and iron deficiency anaemia were enrolled into this study. The total need of iron of the patients was calculated. The patients were taken to bicarbonate hemodialysis for two hours during six days. The first day, intravenous 25mg iron sucrose (Venofer®) was given to the patients as a test dose, the second day intravenous 100mg was given in 30 minutes; after the second day 300mg/day were given until complete total iron deficit was replaced completely. Haemoglobin (Hb), haematocrit (Hct), mean corpuscular volume (MCV), serum iron(Fe), serum iron binding capacity (FeBC), transferrin saturation (TS) and ferritin levels were studied before treatment and after four weeks following treatment.

The pretreatment levels of Hb, Hct, MCV, Fe, FeBC, TS and ferritin were 7.6 ± 0.6 g/dl, $22.9 \pm 1.5\%$, 65 ± 12 fl, 28.6 ± 12 mcg/dl, 378.6 ± 39.8 mcg/dl, $11.8 \pm 6.6\%$, 26.6 ± 12.7 ng/ml respectively. After four weeks they were 10.2 ± 0.9 g/dl, $30.5 \pm 2.6\%$, 89.6 ± 8 fl, 68.6 ± 24 mcg/dl, 238.7 ± 41 mcg/dl, $28.8 \pm 10.9\%$, 368.8 ± 22 ng/ml respectively. The increased mean levels of Hb, Hct, MCV, Fe, TS, ferritin and decreased serum level of FeBC were found as statistically significant ($p < 0.001$). No side effect of the drug was seen in the patients.

The daily usage of iron sucrose after hemodialysis session in patients with newly diagnosed ESRD and iron deficiency was found to be safe and efficient.

Key words: End-stage renal disease, anaemia, iron sucrose

GİRİŞ

Yetişkin bir insanda 2-4gr total vücut demiri olup, bunun 2/3'ü hemoglobine bağlı 1/3'ü ise retiküloendoteliyal sistemde (karaciğer, dalak, kemik iliği) depo demiri şeklindedir. Günlük demir ihtiyacı 1mg olup standart Batı diyeti yaklaşık 15mg demir içermektedir ve kan kaybı olmaksızın demir eksikliği nadirdir ⁽¹⁾. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında görülen aneminin en önemli sebebi böbreklerden eritropoetin sentezinin azalmasıdır ⁽²²⁾. Eritropoetin eksikliğine bağlı anemiye sıklıkla demir eksikliği eşlik etmektedir ve prediyaliz dönemde görülmeye başlamaktadır. Bunun nedeni düşük proteinli diyetle birlikte azalmış alım, bozulmuş gastrointestinal emilim, hemodiyaliz başladıktan sonra diyalizörlerle ve setlerle olan kan kayıplarıdır. Ayrıca çeşitli testler için sık tekrarlanan kan alımlarından kaynaklanan kan kayıpları da söz konusudur ^(6,12). Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında yıllık kan kaybının ortalama 2500 ml olduğu ve bunun da 1000mg demir kaybına sebep olduğu gösterilmiştir ^(14,20). Bazı çalışmalarda ise kan kaybının 6-7litre/yıl (3000mg demir) olduğu rapor edilmiştir ⁽¹³⁾.

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) artan demir ihtiyacını karşılamada oral demir kullanımı yeterince etkili olmadığından günümüzde nefrologların hemen hepsi intravenöz demir tedavisini önermektedir ^(11,19). Avrupa'da hemodiyaliz hastalarının %90'ının intravenöz demir kullandığı rapor edilmesine rağmen bütün hastalarda rutin kullanılmamasının sebepleri olarak intravenöz demir kullanımının allerjik yan etkileri ve aşırı demir yüklenmesine bağlı toksisite olduğu belirtilmektedir ^(11,18). Kronik böbrek yetmezliğinde demir dekstran, demir glukonat ve demir sükroz kullanılabilir intravenöz demir preparatlarıdır ⁽¹²⁾.

Demir eksikliği saptanmış olan hemodiyaliz hastalarında demir sükroz ile yapılmış olan

çalışmalarda total demir dozu genellikle diyaliz sonrası 100mg haftada 3 kez 4-6 ay süre kullanılması şeklindedir ^(2,12,23,24). Biz bu çalışmada ilk kez SDBY tanısı konularak hemodiyaliz programına alınan ve demir eksikliği anemisi tespit edilen hastalarda, total demir ihtiyacının ilk bir hafta her gün intravenöz demir sükroz kullanılarak karşılanmasını ve demir sükrozun bu yöntemle kullanımının etkisini, güvenilirliğini ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma ilk kez son dönem böbrek yetmezliği tanısı konularak merkezimizde tedavisi düzenlenen 46 hasta (31 kadın, 15 erkek) üzerinde prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya hemoglobin (Hb) düzeyi 10g/dl'nin, hematokrit (Hct) %30'un altında olan ve demir eksikliği tespit edilen vakalar alındı. Son 6 ay içerisinde kan transfüzyonu yapılanlar veya oral demir kullananlar, acil olarak kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulan aktif kanaması olan veya kardiyovasküler hastalığı bulunanlar, vitamin eksikliği (B12, folat) tespit edilenler, kronik böbrek yetmezliği tedavisini kabul etmeyip kendi isteği ile hastaneden ayrılanlar çalışma dışı tutuldu.

Son dönem böbrek yetmezliği tanısı hastanemizde konulan veya başka merkezlerden KBY tanısıyla sevk edilen hastaların hepsinde hemogram, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, kan elektrolitleri, kan lipidleri, total protein, albümin, ürik asit, karaciğer enzimleri, idrar çıkışı olanlarda tam idrar tetkiki, parathormon (PTH), serum demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (FeBK), transferrin saturasyonu (TS), ferritin, vitamin B12, folat, arteriyel kan gazları en az iki kez bakıldı. Hastalardan acil diyaliz endikasyonu olmayanlarda kreatinin ve üre klirensi tayini yapıldı. Ayrıca bütün hastalara renal ultrasonografi, gerekli olanlara batın tomografisi, renal sintigrafi, voiding sistogram yapıldı.

Yapılan tetkikler sonucu SDBY tanısı konulan ve acil hemodiyaliz endikasyonu olanların kan örnekleri alındıktan sonra, acil olmayanlardan ise bu tetkikler yapıldıktan sonra hemodiyaliz tedavisine başlandı.

Tüm hastalarda iki yollu hemodiyaliz kateteri internal juguler vene yerleştirildi ve Fresenius 4008S ve 4008B marka cihazlarda yüzey alanı 1.2m² olan kılcal borulu (Hollow-Fiber) polisülfan membranlı diyalizörler kullanıldı. İlk 6 gün yan etkileri azaltmak için günde 2 saat süreyle bikarbonatlı hemodiyaliz uygulandı. Daha sonra haftada 3 kez düzenli olarak 4'er saat hemodiyaliz programına geçildi. Tüm hastalara 30-35 kcal/kg/gün enerji içerikli ve 1.2 g/kg/gün protein, 1000-1500 mg/gün kalsiyum, 600-700 mg/gün fosfor, 200-250 mg/gün magnezyum içeren KBY diyeti başlandı. Ayrıca fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum asetat ve PTH yüksek olanlara CaxP düzeyi 55mg²/dl²'nin altına düşürülmesi için kalsitriol tedavisi verildi.

Tedavi protokolü: Hastalara uygulanacak total demir miktarı (150-Hasta hemoglobini g/l)x0.24xvücut ağırlığı(kg)+500mg(kadınlar için 1000mg) formülü kullanılarak belirlendi. Hastalara ilk gün 25mg demir sükröz 100 ml %0.9 NaCl içerisinde 10 damla/dakika hızında başlandı ve kontrollü olarak artırılarak 2 saatte hemodiyaliz sonrası kateterden intravenöz uygulandı. 2. gün 100mg 1 saat süre içerisinde aynı şekilde verildi. 3. günden itibaren her diyaliz sonrası 300mg (3amp Venofer) demir sükröz 100ml %0.9 NaCl içerisinde 15 dakikada gidecek şekilde total demir miktarı tamamlanana kadar devam edildi. Tedavi uygulandığı süre içerisinde hasta ve sağlık personeli her türlü olabilecek komplikasyonlar için bilgilendirildi.

Tedavi bitiminden 4 hafta sonra hastalardan Hb, Hct, OEH, Fe, FeBK, TS, ferritin düzeyleri tekrar tayin edildi. Hemoglobin düzeyi 10g/dl'nin altında bulunan hastalara her diyaliz sonu 50Ü/kg dozunda subkutan eritropoietin tedavisi başlandı.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 9.0" sistemi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Başlangıç ve 4 hafta sonrası değerlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 hastanın yaş ortalaması 51.60 \pm 16.64 yıl (yaş aralığı 26-72 yıl) idi. Hastaların demografik özellikleri ve belirlenen kronik böbrek yetmezliğinin etiyolojisi tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların 18'inin acil olarak, 28 hastanın da ilk 3 gün içerisinde hemodiyalize alındığı belirlendi.

Hastaların ortalama demir ihtiyacı 1800 \pm 200mg olarak saptandı. Her hastaya test dozları dahil ortalama 7 kez ve toplam 331 kez demir sükröz uygulandığı belirlendi.

Hastaların başlangıçtaki ve tedaviden 4 hafta sonraki ortalama Hb düzeyi 7.6 \pm 0.6g/dl den 10.2 \pm 0.9 g/dl'ye, Hct düzeyi %22.9 \pm 1.5'den %30.5 \pm 2.6'ya, ferritin düzeyi 26.6 \pm 12.7ng/ml'den 368.8 \pm 221ng/ml'ye yükselmiştir. Ortalama Hb, Hct, OEH, Fe,

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve son dönem böbrek yetmezliği etyolojileri

Yaş (yıl)	51.6 \pm 16.64
Cins (Kadın/erkek)	31/15
Primer Hastalıkları	
Primer glomerulonefrit	7
Diyabetik nefropati	14
Hipertansif nefropati	7
Polikistik böbrek hastalığı	4
Amiloidozis	2
Reflü nefropatisi	4
Nedeni bilinmeyen	8

FeBK, TS, ferritin düzeyleri tablo-2'de gösterilmiştir. Hastaların 31'inde Hb düzeyi 10g/dl'nin üzerine ve Hct düzeyi %30'un üzerine çıkmıştır. Hb düzeyi 10g/dl, Hct düzeyi %30'un altında bulunan 15 hastaya her diyaliz sonu 50Ü/kg eritropoietin başlandı. Ortalama Hb, Hct, OEH, Fe, TS, ferritin düzeylerindeki artış ve FeBK'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Hastaların hiçbirisinde yan etki gözlenmemiştir.

Bu çalışmaya alınan hastaların 31'i yerleşim yeri ve sosyal güvenlikleri nedeniyle başka merkezlerde düzenli olarak hemodiyalize girmeye başlamıştır. Onbeş hasta halen merkezimizde hemodiyalize girmekte olup 15 günde bir diyaliz sonrası 100mg demir sükroz kullanılmaktadır. Bu hastalardan 8'i eritropoietin kullanılmaktadır. Diğer 7 hastanın Hb değeri 10g/dl'nin üzerinde seyretmektedir.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında demir durumunu belirlemek için önerilen en iyi laboratuvar belirleyicilerinin serum ferritin se-

Tablo 2. Hastalarda demir sükroz tedavisi öncesi ve sonrası ortalama laboratuvar değerleri

	Başlangıç	4 hafta sonra
Hb (g/dl)	7.6±0.6	10.2±0.9
Hct (%)	22.9±1.5	30.5±2.6
OEH (fl)	65±12	89.6±8
Fe (mcg/dl)	28.6±12	68.6±24
FeBK (mcg/dl)	378.6±39.8	238.7±41
TS (%)	11.8±6.6	28.8±10.9
Ferritin (ng/ml)	26.6±12.7	368.8±221

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, OEH: Ortalama eritrosit hacmi, Fe: Demir, FeBK: Demir bağlama kapasitesi, TS: Transferrin saturasyonu

viyesi, TS, hipokrom eritrosit oranı, retikülosit hemoglobin konsantrasyonu, transferrin reseptör düzeyi ve eritrosit çinko protoporfirin seviyesi olduğu belirtilmektedir⁽¹¹⁾. Ancak demir depolarının en iyi göstergesinin serum ferritin düzeyi olduğu ve kronik böbrek yetmezliğinde serum ferritin düzeyinin 100 mcg/l'nin altında ve TS'nin %20'nin altında olmasının fonksiyonel demir eksikliğinin iyi bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir^(8,15,16). Ancak hastalarda demir durumunun değerlendirilmesi için rutin olarak serum ferritin düzeyi, TS ve hipokrom eritrositlerin belirlenmesinin yeterli olduğu bildirilmektedir⁽²¹⁾.

Bu çalışmada anemi tespit edilen hastalardan serum ferritin, TS, OEH belirlendi. Ayrıca birlikte bulunabilecek vitamin eksikliklerini dışlamak için serum vitamin B12 ve folat düzeyleri ölçüldü. Tüm hastaların OEH 80 fl'nin altında, TS %20'nin altında, ferritin düzeyi 50ng/ml'nin altında bulundu. Hastalarımızda B12 ve folat eksikliği tespit edilmedi.

Demir tedavisinde bugün geçerli olan EDTA (European Dialysis and Transplantation Association) tarafından belirlenen sınır değerlerine göre ferritin düzeyi minimum 100mcg/l olmalı ve optimal ferritin düzeyi 200-500mcg/l arasında olmalıdır. Serum ferritin düzeyi 800mcg/l'nin üzerine çıktığı zaman demir tedavisine ara verilmesi önerilmektedir⁽⁷⁾. Serum ferritin düzeyi 100mcg/l'nin altında olduğu zaman eritropoietinin yeterli etkiyi göstermediği belirtilmektedir⁽³⁾. Eritropoietin kullanımının kemik iliğinde eritrositleri artırdığı ve ortalama 600mg demir verildiği zaman 2-3 ay içerisinde hemoglobinin 4g/dl arttığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

Bu çalışmada hastaların ortalama total demir ihtiyacı 1800mg olarak belirlenmiş ve hastalara intravenöz olarak verilmiştir. Hastalarda ortalama Hb düzeyi 7.6g/dl den 10.2g/dl'ye

yükselmiş, ortalama ferritin düzeyi 26.6ng/ml'den 368.8ng/ml'ye yükselmiş ve EDTA'nın önerdiği düzeylere 4. haftanın sonunda ulaşıldığı görülmüştür.

SDBY hastalarında intravenöz demir kullanımının eritropoetin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (4). Ancak intravenöz demir uygulanmasının anaflaktik reaksiyonlar, fazla demir kullanımına bağlı demir toksisitesi (hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı), infeksiyonlarda artış gibi komplikasyonları olduğu ileri sürülmüştür (12).

Collins ve ark.(5), yaptıkları bir çalışmada yüksek doz intravenöz demirin sık uygulanmasının infeksiyona bağlı mortaliteyi %20 artırdığını bildirmişlerdir. İntravenöz demir uygulanmasına bağlı olarak anaflaktik reaksiyonların nadir fakat ölümcül olduğu, bundan da demir dekstran uygulanmasına bağlı oluşan anti demir dekstran antikorlarının sorumlu olduğu rapor edilmiştir (9,10). Ancak bu anaflaktik reaksiyonların demir glukonat ve demir sükroz kullanımına bağlı görülmediği bildirilmektedir (17,27).

Genellikle intravenöz demir yüksek dozda ve hızla uygulandığı zaman vazoaaktif reaksiyonların görülebileceği bildirilmiştir (24,26). Bu reaksiyonlar allerjik orijinli olmayıp özellikle yüksek doz demir glukonat uygulanmasına bağlı yüksek serbest demir ile ilgili bulunmuştur. Ancak en stabil demir preparatının demir sükroz olduğu ve yüksek doz serbest demirin hızlı uygulanmasına bağlı bu vazoaaktif reaksiyonların gözlenmediği bildirilmiştir (24). İntravenöz olarak bir kerede uygulanacak maksimum demir dozu demir sükroz için 500mg ve demir glukonat için 62,5mg olarak önerilmektedir (5).

Bu çalışmamızdaki hastalarımızın tamamında hemodiyaliz internal juguler ven kateterizasyonu ile yapıldı. Hastaların total demir ihtiyacı demir sükroz kullanılarak ve günlük 300mg dozda santral venden hemodiyaliz sonrası yavaş infüzyon şeklinde uygulandı.

Hastalarımıza toplam 331 kez demir sükroz uygulaması yapılmış olup uygulamaya bağlı olarak hiçbir yan etki veya infeksiyon açısından hiçbir komplikasyon görülmedi. Ayrıca Kosch ve ark.(12) ile Macdougall ve ark.(16) demir sükroz kullanarak yapmış oldukları çalışmalarda hiçbir komplikasyon görülmediğini ve infeksiyonlarda artış olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, ilk kez SDBY tanısı konulan ve demir eksikliği tespit edilen hastalarda total demir açığının kapatılması için ilk günden itibaren hemodiyaliz sonrası intravenöz demir sükroz uygulanması oldukça güvenli ve etkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Andrews NC: Disorders of iron metabolism, "Blood, editörler: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2. baskı (2002)" sayfa:1400
2. Aylı M, Aylı D, Atalay V, Ensari C, Canbakan B, Adanalı S: Eritropoetine dirençli renal aneminin tedavisinde intravenöz demir uygulaması. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi 10:49 (2001).
3. Cavill I: Diagnostic methods. Clin Haematol 2:259 (1982).
4. Chander N, Wozniak JS, Rodby R: The economic impact of increased usage of intravenous iron dextran and subcutaneous erythropoietin on the total cost of anemia treatment in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 9:232A (1998).
5. Collins A, Ebben J, Ma J: Frequent i.v. iron dosing is associated with higher infectious death. J Am Soc Nephrol 8:190A (1997).
6. Council on Food and Nutrition, Committee on Iron Deficiency. Iron deficiency in the United States. JAMA 203:119 (1968).
7. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 14:1 (1999).
8. Fishbane S, Galgano C, Langley RC, Canfield W, Maesaka JK: Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. Kidney Int 52:217 (1997).
9. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK: The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients Am J Kidney Dis 28:529 (1996).
10. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL: Intravenous iron dextran in clinical medicine. JAMA 242:1726 (1980).
11. Hörl HW, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G: How to diagnose and correct iron deficiency during rHuEpo therapy. Nephrol Dial Transplant 11:246 (1996).

Son Dönem Böbrek Yetmezliğindeki Demir Eksikliği Anemisinin İntravenöz Demir Sükroz ile Tedavisi

12. Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM: A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose vs iron gluconate in hemodialysis patients treated with rHUEpo. *Nephrol Dial Transplant* 16:1239 (2001).
13. Lindsay RM, Burton JA, Edward N: Dialyzer blood loss. *Clin Nephrol* 1:29 (1973).
14. Longnecker RE, Giffinet JA, Hendler ED: Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20:135 (1974).
15. Macdougall IC: Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:620 (1994).
16. Macdougall IC, Chandler GC, Elston O, Harchowal J: Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit. *Am J Kidney Dis* 34 (suppl 2):40 (1999).
17. Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J: Sodium ferric gluconate complex is safe and effective in haemodialysis patients: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 33:471 (1999).
18. Pascual J, Teruel JL, Liano F, Sureda A, Ortuna J: Serious adverse reactions after intravenous ferric gluconate. *Nephrol Dial Transplant* 7:271 (1992).
19. Rosenlof K, Kiviwori SM, Granhagen RC, Teppo AM, Smiles MA: Iron availability is transiently improved by intravenous iron medication in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 43:249 (1995).
20. Sakiewicz P, Paganini E: The use of iron in patients on chronic dialysis: mistakes and misconceptions. *J Nephrol* 11:5 (1998).
21. Simva J, Andrade S, Ventura H, Santos JPL, Colaço S, Oliveria C, Ponce P: Iron supplementation in haemodialysis-practical clinical guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 13:2572 (1998).
22. Skorecki K, Green J, Brenner BM: Chronic renal failure, "Principles of internal medicine, editörler: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, McGraw-Hill, New York (2001)", sayfa:1557.
23. Sunder PG, Hörl HW: Iron metabolism and iron substitution during erythropoietin therapy. *Clin Invest* 72:1 (1994).
24. Sunder-Plassmann G, Hörl WH: Safety of intravenous injection of iron saccharate in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:1797 (1996).
25. Sunder-Plassmann G, Hörl WH: Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 47:141 (1997).
26. Sunder-Plassmann G, Hörl WH: Safety aspect of parenteral iron in patients with end-stage renal disease. *Drug Saf* 17:241 (1997).
27. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS: Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 36:88 (2000).