

Eritropoietin

Dr. İsmail İŞLEK, Dr. Davut ALBAYRAK

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

- ✓ Eritropoietin kemik iliğinde eritroid progenitor hücreleri uyaran ve eritrositlerin diferansiyasyonunu sağlayan bir hematopoietik growth faktördür. Eritropoietinin %90'ı böbrek dış korteksinde bulunan peritübüler interstisiyel hücreler tarafından üretilir. Küçük bir kısımda karaciğerde sentezlenir. Vücutta eritropoietin depolaması yoktur ve sentezlenmesi sürekli'dir. Yetişkin ve çocuklarda kronik böbrek yetmezliği anemisinde recombinant human erythropoietin "rhEPO" 'in etkinliği belirlenmiştir. Prematürelde görülen anemiyi düzelttiğine ilişkin kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Eritropoietin kronik inflamatuvar hastalık anemisini ve orak hücreli anemi, aplastik anemi, hemolitik anemi, myelodisplazi ve kemoterapiye bağlı anemi gibi değişik hiporejeneratif anemileri düzeltilebilir. Tedavi sırasında görülen yan etkileri kan transfüzyonu risklerinden daha azdır.

Anahtar Kelimeler: Eritropoietin, anemi.

- ✓ Erythropoietin is a hematopoietic growth factor that acts to stimulate the growth of erythroid progenitor cells, which are committed to eventual differentiation into red blood cells. Ninety percent of erythropoietin is produced in the peritubular interstitial cells of the outer renal cortex of the kidney, and remainder is produced in the liver. Synthesis of erythropoietin is constitutive, there are no stores of erythropoietin in the body. The role of recombinant human erythropoietin "rhEPO" in treating the anemia of renal failure has been confirmed both in adults and in children. In addition, there is a strong indication that recombinant human erythropoietin also may be able to correct the anemia of prematurity. Erythropoietin also may be useful to correction of the anemia of chronic inflammatory conditions, and a variety of hyporegenerative anemias such as sickle cell anemia, aplastic anemia, hemolytic anemia, anemia due to myelodysplasia and chemotherapy. Its side effects are less than the risks of blood transfusion.

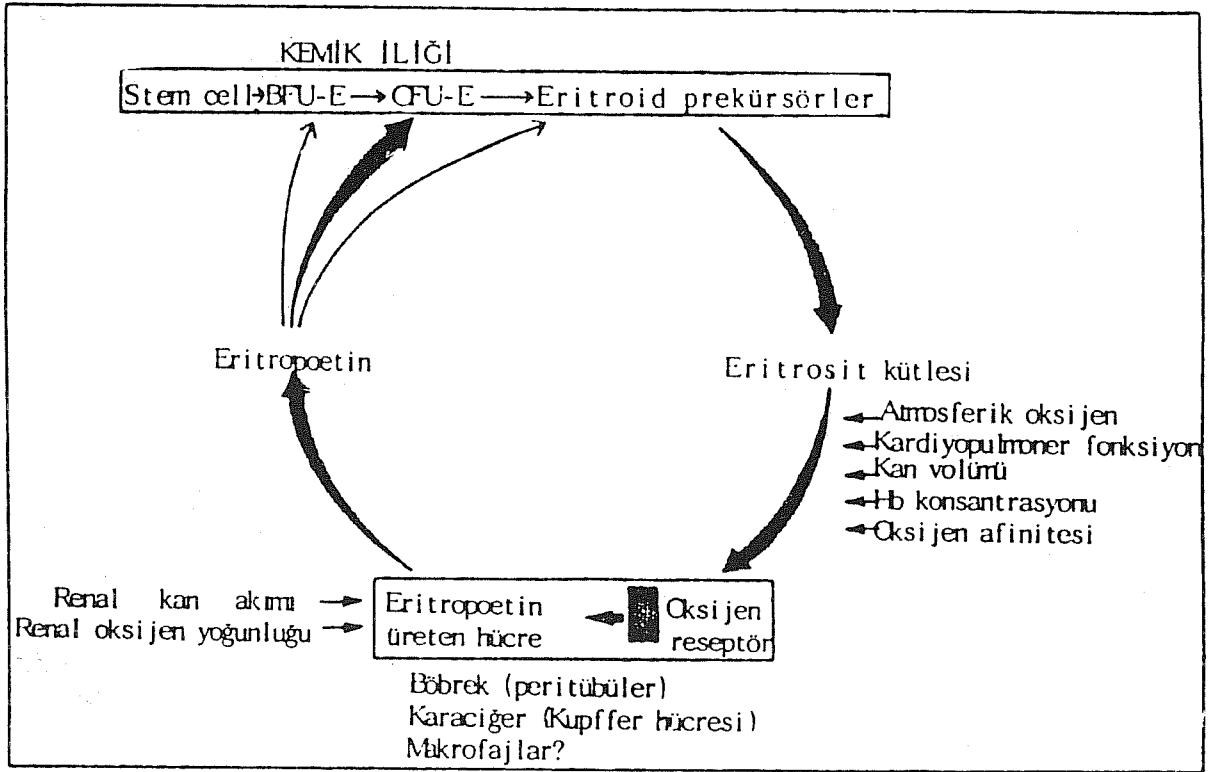
Key words: Erythropoietin, anemia.

Eritropoietin (EP) primer olarak böbreklerden salgılanan ve eritrosit üretimini regüle eden bir glikoproteindir. Salınması dokuya verilebilir oksijen miktarı ile ayarlanır⁽¹⁾ (Şekil 1). EP yalnızca eritroid progenitor hücrelere spesifik olup diğer hücreler üzerine etkileri minimaldir.

Eritropoietindeki regülasyonun eritropoietin denilen bir hormon aracılığı ile sağlandığı ilk kez 1906'da ileri sürüldü⁽²⁾. Saf EP insan idrarından 1977'de izole edilerek, aminoasit dizilimi kısmen tespit edildi⁽³⁾. 1983'de EP geninin izolasyonu ve klonlanması gerçekleştirildi (recombinant human erythropoietin, rhEPO)^(4,5). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda (1984-1985) etki ve yan etkilerinin iyi anlaşılmasıyla ilk klinik uygulamalara ABD'de 1985'de başlandı⁽⁶⁾.

Human EP yaklaşık 34.000 Dalton molekül ağırlığında bir monomerik glikoproteindir. %75'ini protein, %25'ini karbonhidratlar (sialik asit, heksoz, N-asetil glukozamin) oluşturmaktadır. EP'nin normal plazma konsantrasyonu 300 pg/ml olarak hesaplanmıştır⁽⁷⁾.

EP'in böbrek, karaciğer, salgı bezleri ve makrofajlar gibi birçok doku ve hücrede varlığı gösterilmiştir. Ancak fizyolojik etki bakımından üretim alanları içinde en önemlileri karaciğer ve böbrektir⁽⁸⁾. İntrauterin hayatta tüm EP başta karaciğer olmak üzere retikuloendotelial sistemden salgılanmaktadır. Potter sendromunda Hb ve Hct'nin normal bulunması fetal renal salınımın ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir⁽¹⁾. Doğumdan itibaren EP üretiminde primer organ böbreklerdir⁽⁷⁾. İn



Şekil 1 : Oksijen ihtiyacına göre eritrosit üretimini düzenleyen feedback sistemi⁽¹⁵⁾.
BFU-E; burst-forming units-erythroid, CFU-E; colony-forming units-erythroid

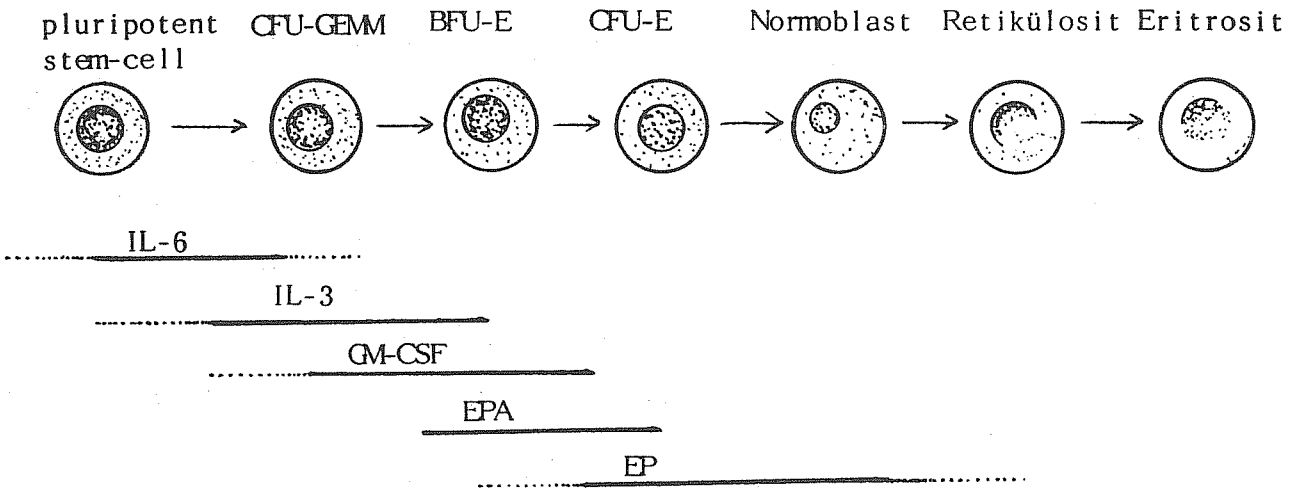
situ hibridizasyon yöntemiyle ve işaretlenmiş RNA problemleri kullanılarak, EP'in böbrekteki yapım yerinin tübüler interstisiyel hücreler olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin çoğu iç kortekste, daha az sayıda dış korteks ve medüllada bulunur ve sayıları EP yapım hızıyla paralel olarak artmaktadır⁽⁹⁾. Hayvan çalışmalarında hipoksik uyarımdan sonra 30 dakika içinde EP böbrekler içinde tespit edilmiş ve plazmada gösterilebilmiştir. EP maksimal renal konsantrasyonlara 6-10 saatte ulaşır ve yavaş yavaş azalır⁽⁷⁾.

Anefrik insan ve hayvanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda EP'nin kaynağının yalnızca böbrek olmadığı anlaşılmıştır. EP'nin %10-15'i böbrek dışında özellikle karaciğerde üretilmektedir⁽⁷⁾. Hepatositler ve Kupffer hücrelerinin EP salgıladıkları tespit edilmiştir. Hepatik üretim de renal üretim gibi oksijen yoğunluğu ile ters orantılıdır^(1,7).

EP eritroid stem cell diferansiyasyonunun ve matürasyonunun son safhasının

hormonal regülatörü kabul edilmektedir. Diğer pluripotent stem cell veya çok genç eritroid prekürsörler (Burst-forming unit erythroid (BFUe) üzerine önemli bir etkisi yoktur. Halbuki daha matür eritroid stem cell'ler (colony-forming unit erythroid (CFUe) EP'e daha çok sensitiftir, çoğalma ve yaşamaları için EP'e gereksinimleri vardır⁽¹⁰⁾ (Şekil 2). EP'in hedef hücreye etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak EP'in hücre membran protein reseptörüne bağlanarak, nükleusu aktive eden sitoplazmik faktör üretimini uyardığı düşünülmektedir⁽¹⁰⁾. EP ayrıca Colony-forming unit megakaryocyte (CFU-Mk) proliferasyonunu artırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle EP tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda ilk 12 hafta içinde trombosit sayısı yükselerek trombositoz oluşabilmektedir⁽¹⁾.

Deney hayvanları ve insanlarda endojen veya eksojen eritropoietinin metabolizması diğer polipeptid hormonlara kıyasla yavaş olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Continuous



Şekil 2 : Eritropoezin şematik demonstrasyonu⁽²⁹⁾.

Kısaltmalar: CFU-GEMM, colony-forming unit-Granulocyte, erythrocyte, megakaryocyte, macrophage; CFU-E, erythroid colony-forming unit; BFU-E, erythroid burst-forming unit; IL-6, interleukin-6; IL-3, interleukin-3; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; EPA, erythroid-potentiating activity; EP, erythropoietin.

ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) uygulanan hastalarda rhEPO'in farmakokinetikleri belirlenen bir çalışmada IV tek doz (120 ü/kg) rhEPO verilmesinden sonra ortalama yarı ömrü 8.2 saat, ortalama plazma klirensi 0.047 ml/dk/kg bulundu⁽¹¹⁾. Aynı hastalarda tek doz subkutan (120 ü/kg) uygulanmasıyla yarı ömrü 21 saat tespit edildi. EP'in plazmadan klirensine muhtemelen böbrekler katkıda bulunmaktadır. Bu işlem idrara ekskresyon ve molekülün metabolize edilmesi şeklinde olmaktadır⁽⁷⁾. Karaciğer de bir miktar EP'i safraya ekskrete ve metabolize edilebilmektedir. Bununla birlikte ne karaciğer ne de böbrekteki metabolizma EP'in hızlı klirensini açıklayamamaktadır. EP klirensinin diğer yolları henüz bilinmemektedir⁽⁷⁾.

ERİTROPOİETİNİN KLİNİK UYGULAMALARI

İlk klinik uygulama 1985'te ABD'de başlatıldı. Hızla artan çok sayıda çalışmalarda EP'in hemodializ tedavisi gören kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastaların

anemilerinin düzeltilmesinde etkinliği gösterildi^(6,7,12,13). Halen KBY anemisi başta olmak üzere birçok anemi türünün tedavisinde rhEPO kullanılmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde uygulama:

KBY'li hastalarda daima değişen derecelerde anemi gelişmektedir. Bu aneminin nedenleri; fonksiyonel renal dokunun kaybı sonucunda EP yapım yetersizliği, eritrosit yaşam süresinin kısalması, üremik toksinlerce kemik ilginin inhibisyonu, demir veya folat eksikliği, alüminyumun toksik etkileri ve hiperparatiroidizm nedeniyle gelişen osteitis fibrozadır⁽¹⁴⁾. KBY'de aneminin klasik tedavisinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonları yapılmaktadır. Transfüzyon ise hepatit veya diğer enfeksiyöz ajanların geçişi, histokompatibilite antijenlerine karşı hastaların duyarlanması, böylece başarılı renal transplantasyon şansının azalması ve demir yüklenmesi gibi bir çok komplikasyonlara neden olabilmektedir⁽¹⁴⁾.

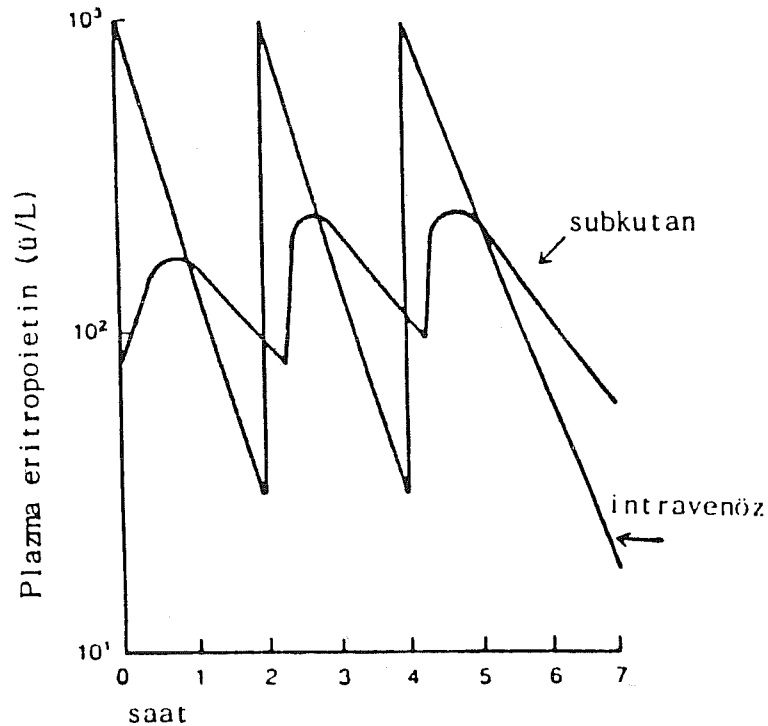
1986 yılından beri yapılan çeşitli klinik

çalışmalarda KBY'li hastalarda görülen aneminin tedavisinde rhEPO başarıyla kullanılmıştır^(12,13). Hct değeri %30'dan az olan, kontrolsüz hipertansiyonu olmayan hastalara hemodializ seansı sonrası rhEPO 50-150 ü/kg/doz, haftada üç kez IV olarak uygulanmaktadır^(15,16). Bu tedaviyle 8-12 hafta sonra anemi düzelmekte ve Hct %34'ün üzerinde çıkabilmektedir. İstenilen Hct seviyesine ulaşılamazsa doz haftada 12.5-25 ü/kg/doz artırılabilir. Yeterli Hct seviyesine ulaşıldığında (%30-34) bu Hct düzeyini koruyacak minimal rhEPO dozunda idame tedavisine geçilmelidir^(15,16). EP dozları önceleri (150 ü/kg haftada 3 kez) yüksek tutulurken, sonraki yıllarda edinilen tecrübeler ışığında Hct'de hızlı bir artışa gerek olmadığı, hem de yan etkilerinin daha fazla görülmesi göz önüne alınarak rhEPO 40-50 ü/kg (haftada 3 kez) dozda uygulanması yeterli görülmüştür⁽¹⁵⁾. EP tedavisi sırasında klinik cevapta kişisel farklılıklar gözlenebileceğinden hastalarda Hb ve Hct düzeyleri yakından izlenmelidir. Tedaviye cevapta ye-

tersizlik durumunda; demir eksikliği, enfeksiyon, alüminyum seviyesinde yükseklik, hiperparatiroidi düşünülmelidir. Tedaviye başlamadan önce ferritin, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi inceleyerek demir eksikliği mevcutsa (transferrin saturasyonu %15'in altında, ferritin 200 µg/L altında ise) tedavi edilmelidir⁽¹⁵⁾. KBY'de genellikle rhEPO tedavisine iyi cevap alınmaktadır.

Hemodializ dışında CAPD tedavisi gören veya henüz dialize başlanmamış KBY'li hastalarda rhEPO subkutan (SC) uygulanmaktadır⁽¹⁵⁾. IV yolla EP'in plazmada maksimal düzeye ulaşma süresi 4 saat ve yarılanma ömrü 8 saat iken, SC uygulamada ise bu süreler 11 ve 24 saattir⁽⁷⁾. SC yolla ulaşılan plazma EP düzeyi IV yola göre düşük olmasına rağmen biyoyararlanım iki yolda birbirine yakındır ve SC uygulamada yavaş salınım nedeniyle daha uzun süreli plazma EP düzeyi sağlanabilmektedir^(15,17) (Şekil 3).

Aneminin düzelmesiyle birlikte hasta-



Şekil 3 : Haftada üç kez 40 ü/kg rhEPO intravenöz veya subkutan uygulamasında plazma eritropoietin düzeyleri⁽¹⁵⁾.

larda; kendilerini iyi hissetme, günlük aktivitede, egzersiz kapasitesinde, kardiyak ve seksüel fonksiyonlarda düzelme olduğu bildirilmektedir^(7,17) (Tablo I).

Biz Hemodializ hastalarında EPO teda-

daki azalma hipertansiyonu artırabilir⁽¹⁷⁾. Sağlıklı insanlarda ve böbrek hastası olmayanlarda EP'in hipertansiyona neden olmaması, EP'in direk bir etkisi olmadığını göstermektedir⁽¹⁹⁾. Hipertansif ataklar 120

Tablo I : RhEPO'in klinik faydaları

Yaşam kalitesi	Fizik ve Laboratuvar bulguları
Kendini iyi hissetme	Egzersiz toleransında artma
İştahta artma	Kardiyak fonksiyonda düzelme
Soğuk intoleransında azalma	Fertilitede artma
Depresyonda azalma	Hemostaziste düzelme
Uykunun düzene girmesi	Demir yüklenmesinin önlenmesi
Artmış libido	

visi uygulamaktayız. Bu konudaki sonuçlarımızı XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon kongresinde tebliğ ettik⁽¹⁸⁾.

Yaşları 11-58 yıl arasında değişen ortalama yaşı 28 olan 22 hastada rhuEPO 50 ü/kg IV başlandı. Tedavinin 12-16 haftalarında başlangıç Hb: 6,5±1 gr/dl'den 9,2±1,8 gr/dl'ye yükseldi (P<0.01). Demir eksikliği tespit edilenlerde ise demir preparatları tedaviye eklendi. Hemoglobinin seviyesi yükselmeyen hastalarda rhuEPO 100 ü/kg doza çıkıldı. Yeterli Hb seviyelerine ulaşıldığında rhEPO 25-50 ü/kg düzeylerinde dengede kaldı. Hastaların 10'unda kontrol edilebilen hipertansiyon, 6'sında konvülsif ataklar, 4'ünde sızıntı şeklinde kanama, 2'sinde A-V fistül trombozu gibi komplikasyonlar gözlemlendi. Gerekli tedaviler uygulandı. Yan etkileri a-zaltmak amacıyla rhEPO tedavisi subkutan uygulamaya geçildi.

EP tedavisinin komplikasyonları

Hastaların % 30'unda hipertansiyon gelişmekte ve sıklıkla ilk 4 ay içinde gözlenmektedir. KBY'li hastaların çoğu hipertansiyona meyilli olup EP tedavisiyle kan viskozitesinde artış veya hipoksik dilatasyon-

ü/kg düz uygulananlarda, 40-80 ü/kg doz verilenlere göre daha sık görülmektedir⁽²⁰⁾. Kan basıncı sistolik 180 ve diastolik 120 mm Hg'ı aşan hastalarda rhEPO'in verilmesi uygun görülmemektedir.

Tedavinin ilk aylarında %5 hastada konvülziyon oluşabilmektedir⁽¹⁵⁾. Hiperviskozite, serebral iskemi ve hipertansiyonun konvülziyona neden olduğu belirlenmiştir. Hayvanlarda rhEPO'in beyne geçmediği ve iritan etkisinin olmadığı tespit edilmiştir^(15,20). RhEPO dozunun azaltılmasıyla hipertansiyon ve konvülziyon gibi komplikasyonların sıklığı azalmaktadır⁽²²⁾. Hastaların küçük bir kısmında hiperviskozite, trombositoz, trombosit agregasyonu ve uzamış kanama zamanının azalması nedeniyle arteriovenöz fistül trombozları gelişebilmektedir^(15,22).

RhEPO verilmesinden birkaç saat sonra kol, bacak ve pelvis kemiklerinde geçici ağrılar oluşabilmektedir (%6). Bu ağrılar rhEPO'in bolus yerine IV 2-3 dakikada yavaş enjeksiyonuyla önlenmektedir⁽²²⁾. Tedavi seyrinde ateş (%6), allerjik döküntüler (%2.6) ve flu-like (grip benzeri) sendrom (%2) görülebilir. Ancak bu komplikasyonlar doz azaltılarak, antihistaminik ve anti

inflamatuvar ilaçlar verilerek önlenmektedir⁽²²⁾ (Tablo II).

anemi düzelmiş, birinde Hct düşmüş, hipertansiyon veya başka bir yan etki gözlenmemiştir. Daha sağlıklı sonuçlara varabilmek için demir ilavesiyle ve daha geniş

Tablo II : RhEPO'in yan etkileri

Hipertansiyon
Konvülsiyonlar
Arteriovenöz fistül veya şant trombozu
Flu-like (grip benzeri) sendrom
Demir eksikliği
Hiperkalemi
Dializör klirensinde azalma
Dializör pıhtılaşması (artmış heparin ihtiyacı)
Baş ağrısı
Dializ öncesi hastalarda böbrek disfonksiyonunun ilerlemesi

Prematüre anemisinde kullanılması:

Prematüre anemisi genellikle hayatın ilk iki haftasında görülen ve kan kaybı, nutrisyonel yetersizlikler, genetik anormallitelerle ilişkisi olmayan anemi olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel yaşı 32 haftadan küçük olan tüm bebekleri etkileyen bu anemi hiporejeneratif normokrom, normositerdir⁽²⁾. Nedenleri tam olarak anlaşılammakla birlikte; kısalmış eritrosit ömrü, hızlı büyüme ile hemodilüsyon ve fetal hemoglobinden adult hemoglobine geçişden önce doğum sorumlu tutulmaktadır⁽²⁴⁾. Diğer önemli bir nedenin yetersiz EP üretiminin olduğu öne sürülmektedir^(23,25). Prematüre anemisinin kan transfüzyonuyla tedavisine alternatif olarak rhEPO klinik uygulamalara girmiştir. Literatürde rhEPO'nun prematüre anemisinin tedavisinde kullanılması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada yaşları 21-33 gün arasında değişen ve gestasyonel yaşa 31 haftadan küçük olan 7 prematüre bebeğe 75-300 ü/kg/hafta dozda verilen rhEPO tedavisinde retikülosit krizi engeç 14. güne kadar tüm hastalarda sağlanmıştır⁽²⁶⁾. Dört hafta süren tedaviyle bebeklerin altısında

vaka grupları ile yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Renal fonksiyonları normal olan anemili hastalarda kullanım:

Romatoid artrit, orak hücreli anemi, multipl myeloma ve solid tümör gibi bazı hastalıkların EP üretimi üzerine spesifik etkileri olduğu ve plazma EP seviyesi ile Hct arasındaki normal ilişkinin azaldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni kısmen IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin salınımı ile açıklanmıştır⁽¹⁵⁾. RhEPO tedavisine cevap bu hastaların plazma EP düzeyine bağlıdır ve iki gruba ayrılırlar⁽¹⁵⁾.

EP düzeyi 500 ü/L altında olan hastalar; hafif veya orta derecede anemisi olan ve Hct %25-40, Hb 7-12 gr/dl arasında olan hastalardır. EP düzeyi 100 ü/L altında olan hastalar böbrek yetmezlikli hastalar gibi olup rhEPO 50-150 ü/kg haftada üç dozda iyi cevap vermekte ve kendilerini iyi hissetmektedirler⁽¹⁵⁾. Bu grupta her vaka semptomları açısından ve rhEPO tedavisine ihtiyacı yönünden ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bu hastaların çoğu kronik hastalık anemisini iyi tolere ettiğinden rhEPO tedavisiyle Hct'in yükselmesi yaşam kalitesini artırmamakta ve pahalı bir kozmetik pro-

sedür gibi düşünülmektedir⁽¹⁵⁾. EP düzeyi 100-500 ü/L arasında olan hastalar daha fazla anemik ve daha çok semptomatiktirler. Hemolitik anemi, myelodisplazi, kemo-terapiye bağlı anemiler bu grupta yer alır. Plazma EP düzeyi düşük olan hastalara kıyasla rhEPO tedavisine cevap daha az görülmektedir. AIDS, kanser ve myelodisplazili hastalarda orta derecede cevap alınabilmektedir⁽¹⁵⁾.

EP düzeyi 500 ü/L üzerinde olan hastalar: Hct %10-25, Hb 3-7 gr/dl olan transfüzyon bağımlı anemili hastalardır. Aplastik anemi, hematolojik kanserler, şiddetli hemolitik anemi bu grupta yer alır. Bu hastalarda önceki tedavi dozları etkisizdir. Ancak 500 ü/kg/hafta gibi yüksek dozlar denmektedir^(15,27).

Anemisi olmayan hastalarda kullanım:

Kan transfüzyon risklerini önlemek gayesiyle cerrahi uygulamalarda otolog kan transfüzyonu için erişkinlerde haftada iki kez 600 ü/kg rhEPO ve demir verilerek 3 haftada dört ünite kan alınabilmekte ve kan yapımı uyarılabilmektedir^(28,29).

SONUÇ

Rekombinant human eritropoietin normal bir hemoglobin, hematokrit sağlanabilmekte, böbrek hastalarında yaşam kalitesini düzeltmektedir. Prematüre anemisinde de transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Nonrenal anemili hastalarda endojen eritropoietin seviyeleri belirlenerek tedavi uygulanmalıdır. Elektif cerrahide otolog transfüzyon için faydalı olabilir. Önümüzdeki yıllar içinde uygulama alanları genişleyebilecektir.

Geliş Tarihi: 16.8.1993

Yayına Kabul Tarihi: 29.11.1993

KAYNAKLAR

1. Krantz SB. Erythropoietin. Blood 1991; 77: 419-434.
2. Cotes PM. Erythropoietin: the developing story. Br Med J 1988; 296: 805-806.
3. Miyake T, Kung CHK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977; 252: 5558-64.
4. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al. Isolation and caharacterisation of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313: 806-10.
5. Lin FK, Suggs S, Lin CH et al. Clonning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7580-84.
6. Escbach JW, Adamson JW. Modern aspect of the pathophysiology of the renal anemia. Contr Nephrol 1988; 76: 63-67.
7. Price AH. Erythropoietin: physiology, clinical perspective, disease indications. Erythropoiesis 1989; 1: 14-18.
8. Kurtz A. Erythropoietin: structure, function, origin. Advances in Nephrology 1987; 16: 371-378.
9. Bondurant MC, Koury MJ. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. Mol Cell Biol 1986; 6: 2731-3.
10. Anagnostou A. Erythropoietin: a haemopoietic hormone produced by the kidney. Seminars in Nephrology 1985; 5: 104-114.
11. MacDougall IC, Neubert P, Coles GA et al. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continious ambulatory peritoneal dialysis. Lancet 1989; 1: 425-27.
12. Escbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of phase I and II clinical trial. N Engl J Med 1987; 316: 73-78.
13. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet 1986; 2: 1175-8.
14. Trieman LS, Salusky IB, Fine RN. Use of subcutaneous recombinant human

- erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1989; 114: 550-4.
15. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339-44.
 16. Fisher JW. Committee for the NKF. Statement of the clinical use of recombinant erythropoietin anemia of end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 163-169.
 17. Evans VW. Highlights of the XXVI EDTA-ERA Congress. Erythropoiesis 1989; 1: 9-13.
 18. Cengiz K, Aliyev RA, İşlek İ: Hemodiyaliz hastalarında rekombinant human eritropoietin tedavi sonuçları. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi. Abstract Kitabı. Sayfa 3. 1-4 Ekim 1992 Ürgüp.
 19. Raine AEG. Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988; 1:97-100.
 20. Rosenlof K, Grönhagen C, Sovijarvi et al. Beneficial effects of erythropoietin on haematological parameters, aerobic capacity, and body fluid composition in patients on hemodialysis. *Inter Med* 1986; 226: 311-17.
 21. Edmunds ME, Walls J, Tucker B et al. Seizures in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1065-69.
 22. Sundal E, Kaeser U. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one years treatment in an European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 979-87.
 23. Borgna-Pignatti C. Hematopoietic disorders and growth factors. *Cur Opin Pediatr* 1991; 3: 87-94.
 24. Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia prematurity. *J Pediatr* 1991; 119: 781-8.
 25. Ohls RK, Liechty KW, Turner MC et al. Erythroid burst promoting activity in serum of patients with the anemia of prematurity. *J Pediatr* 1990; 116: 786-89.
 26. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with of prematurity: a pilot study. *J Pediatr* 1990; 116: 779-85.
 27. Stebler C, Tichelli A, Dazzi H et al. High dose recombinant human erythropoietin for treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hematuria: a pilot study. *Exp Hematol* 1990; 18: 1204-8.
 28. Goodnough LT, Rudnich S, Price TH, et al. Increased collection of autologs blood with recombinant erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1163-68.
 29. Tasaki T, Ohto H, Hashimoto C et al. Recombinant human erythropoietin for autologous blood donation: effects on perioperative red-blood-cell and serum erythropoietin production. *Lancet* 1992; 339: 773-75.
 30. Christensen RD. Recombinant erythropoietin growth factors as an alternative to erythrocyte transfusion for patients with anemia of prematurity. *Pediatrics* 1989; 83: 793-5.