

تأثیر تجویز آهن تزریقی و خوراکی بر میزان پاسخ دهی به اریتروپویتین صناعی در درمان آنمی بیماران همودیالیزی

علیرضا شریعتی^{۱*}، حمید آسایش^۲، محمد مجرلو^۳، حبیب الله کریمی طالقانی^۴

تاریخ دریافت ۹۰/۳/۲۰ تاریخ پذیرش ۹۰/۶/۶

چکیده

پیش زمینه و هدف: تولید ناکافی اریتروپویتین علت اصلی آنمی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه می‌باشد و کمبود آهن ذخیره‌شده یا در دسترس، شایع‌ترین علت کاهش پاسخ به اریتروپویتین صناعی در درمان آنمی بیماران تحت همودیالیز می‌باشد. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر تجویز آهن تزریقی و خوراکی بر میزان پاسخ دهی به اریتروپویتین صناعی در افزایش هموگلوبین بیماران همودیالیزی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی یک سوکور ۴۲ بیمار همودیالیزی مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان که غلظت هموگلوبین آن‌ها پس از هفت هفته درمان با ۲۰۰۰ واحد اریتروپویتین زیر جلدی (هفته‌ای سه نوبت پس از پایان هر جلسه دیالیز) کم‌تر از ۱۰ بود وارد مطالعه شدند. پس از یک هفته فاصله زمانی از پایان آخرین دوز تزریق اریتروپویتین، اندازه‌گیری‌های پایه سطح سرمی Ferritin، Hb و SI/TIBC انجام شد. پس از تخصیص تصادفی، گروه اول مصرف اریتروپیتین همراه آهن خوراکی (قرص ۵۰ میلی‌گرمی روزانه) و گروه دوم مصرف اریتروپیتین همراه آهن تزریقی (۱۰۰ میلی‌گرم ونوفر هفته‌ای سه نوبت پس از پایان هر جلسه دیالیز) به مدت هفت هفته دریافت کردند و در نهایت متغیرهای وابسته مورد نظر مجدداً اندازه‌گیری شدند. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری تی مستقل و تی زوجی با نرم‌افزار SPSS16 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین هموگلوبین و درصد اشباع آهن در هر دو گروه بعد از مداخله افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/05$) ولی اختلاف میانگین قبل و بعد در گروه آهن تزریقی بیشتر از گروه آهن خوراکی بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$). میانگین فریتین قبل و بعد در گروه آهن خوراکی معنی‌دار نبود ($P > 0/05$) در حالی‌که در گروه آهن تزریقی این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از آهن تزریقی در کنار اریتروپیتین، پاسخ بهتری در درمان آنمی بیماران همودیالیزی ایجاد می‌کند.

کلید واژه‌ها: بیماران همودیالیزی، آهن تزریقی، آهن خوراکی، اریتروپویتین، آنمی

دوماهنامه دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره نهم، شماره ششم، پی در پی ۳۵، بهمن و اسفند ۱۳۹۰، ص ۴۵۶-۴۵۰

آدرس مکاتبه: گرگان، کیلومتر ۴ جاده گرگان به ساری، سه راه شصت کلا، مجموعه آموزشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پرستاری و مامایی بویه گرگان، تلفن: ۰۹۱۱۱۷۰۲۹۹۷

Email: shariatil382@yahoo.com

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان مورد تایید قرار گرفته است (شماره ۳۵/۲۹۰۶/پ گ مورخ ۱۳۸۹/۱۱/۱۰) شماره ثبت پایان نامه IRCT201102195864N1

مقدمه

وجود دارد که آنمی در این بیماران با افزایش خطر بیماری‌های

قلبی، سکنه مغزی و مرگ‌های ناشی از این بیماری‌ها همراه

است (۵،۶). همچنین کم خونی امید به زندگی را در بیماران تحت

کم خونی عارضه شایعی در بیماران همودیالیزی است که با

موربیدیتی و مورتالیتی بالایی همراه است (۴-۱). شواهد زیادی

^۱ کارشناس ارشد پرستاری، مربی، عضو هیات علمی دانشکده پرستاری و مامایی بویه گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان (نویسنده مسئول)

^۲ کارشناس ارشد پرستاری، مربی، عضو هیات علمی دانشکده پرستاری و مامایی قم، دانشگاه علوم پزشکی قم

^۳ متخصص داخلی و فوق تخصص نفرولوژی، استادیار، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

^۴ متخصص داخلی

گراگان پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام شد. تعداد ۴۲ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که تحت درمان با همودیالیز بودند وارد مطالعه شدند. این بیماران از بین ۵۳ بیماری همودیالیزی که غلظت هموگلوبین آنها پس از هفت هفته درمان با دو هزار واحد اریتروپویتین زیر جلدی (هفته‌ای سه نوبت پس از پایان هر جلسه دیالیز) کم‌تر از ۱۰ بود انتخاب شدند. در مرحله بعدی ۴۲ بیمار به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده آهن خوراکی (n=۲۱) و آهن تزریقی (n=۲۱) تقسیم شدند. برای اطمینان از بی‌اثر بودن مصرف اریتروپویتین در مرحله قبل، یک هفته به عنوان Wash Out در نظر گرفته شد و پس از آن آزمایش‌های سطح هموگلوبین (Hb)، ظرفیت کلی اتصال به آهن (TIBC) و فریتین (Ferritin) به عنوان اندازه‌گیری‌های پایه به عمل آمد. در مرحله مداخله به هر دو گروه در کنار دریافت مکمل خوراکی یا تزریقی آهن، به مدت هفت هفته ۲۰۰۰ واحد اریتروپویتین (هفته‌ای سه بار پس از پایان هر جلسه دیالیز) به روش زیر جلدی تجویز شد. آهن خوراکی به صورت روزانه یک قرص ۵۰ میلی گرمی و آهن تزریقی وریدی به صورت ۱۰۰ میلی گرم هفته‌ای سه نوبت پس از پایان هر جلسه دیالیز تجویز شد. پس از اتمام مداخله متغیرهای وابسته مورد مطالعه مجدداً اندازه‌گیری شدند. در این مطالعه هموگلوبین به وسیله دستگاه سل کانتر، ظرفیت کلی اتصال به آهن به روش اسپکترومتری و غلظت سرمی فریتین به روش الیزا اندازه‌گیری می‌شد. تمام بیماران پس از شرح اهداف مطالعه توسط محققان و با اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه شدند و به آنها گفته می‌شد که در هر مرحله‌ای می‌توانند مطالعه را ترک کنند. پس از بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگرو اسمیرنوف، از آزمون‌های آماری تی مستقل و تی زوجی در محیط نرم افزار آماری SPSS16 برای تجزیه و تحلیل داده‌ها شد. سطح معنی‌داری برای تمام آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

درمان با همودیالیز کاهش می‌دهد، به خصوص زمانی که غلظت هموگلوبین به کم‌تر از ۱۰ گرم در دسی لیتر می‌رسد میزان مرگ و میر، تعداد دفعات و روزهای بستری در بیمارستان به میزان ۴۰-۳۰ درصد افزایش می‌یابد (۷). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که هماتوکریت (HCT) بین ۳۶-۳۳ درصد با کاهش موربیدیتی و مورتالیتی همراه است (۷، ۸). بنابراین شناسایی و درمان آنمی در این بیماران بسیار حائز اهمیت است. تولید ناکافی اریتروپویتین علت اصلی آنمی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد (۹) که استفاده از اریتروپویتین صنعتی برای جبران این کمبود یک روش موثر و رایج است (۱۰) ولی کمبود آهن، اثر بخشی این درمان را محدود می‌سازد (۱۱) به همین دلیل به همراه تجویز اریتروپویتین از مکمل‌های خوراکی و تزریقی آهن نیز استفاده می‌شود. استفاده از مکمل خوراکی آهن، ارزان، آسان و ایمن‌تر از مکمل تزریقی می‌باشد ولی عوارض گوارشی سبب اشکال در تحمل دارو می‌شود و از طرفی در روش وریدی، می‌توان آهن را با دوز بالاتری ارائه داد و برای بیمار قابل تحمل‌تر است. در استفاده از آهن وریدی نیز خطر آنافیلاکسی وجود دارد (۱۲).

بر اساس دستورالعمل‌های^۱ (KDOQI) (۱۱) و^۲ (EBPGs) می‌توان از هر دو روش تجویز آهن خوراکی و وریدی برای تامین آهن بیماران مزمن کلیوی استفاده کرد (۱۳) بنابراین با توجه به کمبود اطلاعات شفاف در زمینه اثربخشی این دو روش در تامین آهن و بهبود پاسخ‌دهی به تجویز اریتروپویتین محققین، این مطالعه را برای مقایسه این دو روش در افزایش هموگلوبین بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه انجام دادند.

مواد و روش کار

این کارآزمایی بالینی یک سوکور دارای گروه کنترل، که در سال ۱۳۸۹ در بخش همودیالیز مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر

¹ National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

² European Best Practice Guidelines

یافته‌ها

آزمون تی مستقل نشان داد که میانگین‌های هموگلوبین، فریتین و درصد اشباع آهن در گروه آهن خوراکی و گروه آهن وریدی قبل از شروع مداخله (مکمل خوراکی یا وریدی آهن و ۲۰۰۰ واحد اریتروپویتین) اختلاف معنی‌داری از نظر آماری نداشتند ($P > 0.05$) ولی پس از هفت هفته دریافت مکمل آهن و اریتروپویتین، میانگین‌های هموگلوبین، فریتین و درصد اشباع آهن در گروه دریافت کننده آهن وریدی و اریتروپویتین در مقایسه با گروه دریافت کننده آهن خوراکی افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$) (جدول شماره ۱).

برای اطمینان از کفایت تخصیص تصادفی در دو گروه، سن و جنسیت در دو گروه مقایسه شدند که مشخص شد اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد ($P > 0.05$). از نظر سن و جنسیت هر دو گروه در وضعیت همسانی قرار داشتند، تعداد مردان در هر دو گروه ۱۰ و تعداد زنان ۱۱ نفر بود. میانگین و انحراف معیار سن بیماران در گروه آهن خوراکی $13/48 \pm 43/71$ و در گروه آهن وریدی $8/10 \pm 47/00$ بود و آزمون تی مستقل اختلاف معنی‌داری را بین این دو گروه نشان نداد ($P > 0.05$).

جدول شماره (۱): مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی در گروه دریافت کننده آهن تزریقی با گروه دریافت کننده آهن خوراکی

متغیر	قبل از مداخله			بعد از مداخله		
	خوراکی M (SD)	تزریقی M (SD)	آماره t	خوراکی M (SD)	تزریقی M (SD)	آماره t
هموگلوبین (g/dL)	8/13 (0/89)	8/35 (0/74)	0/884	8/96 (1/18)	10/32 (1/27)	3/58
فریتین (ng/mL)	120/29 (43/74)	133/00 (75/74)	0/670	130/9 (114/49)	236/57 (75/74)	3/43
SI/TIBC (%)	14/71 (2/51)	15/76 (2/52)	1/34	12/71 (2/51)	20/57 (2/69)	10/19

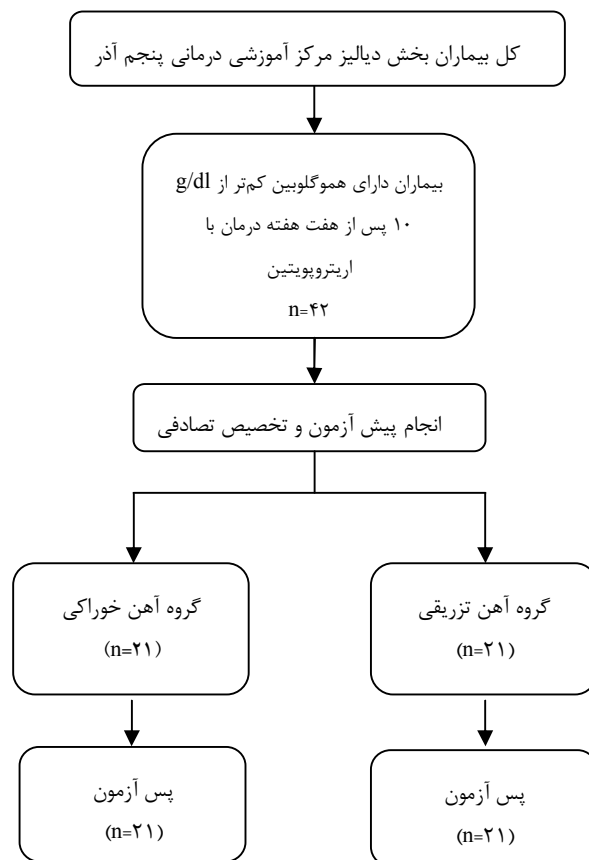
میانگین و انحراف معیار هموگلوبین قبل از دریافت آهن مکمل خوراکی و اریتروپویتین به $8/96 \pm 1/18$ افزایش یافت، البته این افزایش نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$) (جدول شماره ۲) ولی اختلاف میانگین‌های قبل و بعد در گروه آهن وریدی بیشتر از گروه آهن خوراکی بود و این تفاوت از آماری معنی‌دار بود (جدول شماره ۳).

جدول شماره (۲): مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه دریافت کننده آهن تزریقی و آهن خوراکی

متغیر	آهن خوراکی			آهن تزریقی		
	قبل M (SD)	بعد M (SD)	آماره t زوجی	قبل M (SD)	بعد M (SD)	آماره t زوجی
هموگلوبین (g/dL)	8/13 (0/89)	8/96 (1/18)	3/116	8/35 (0/74)	10/32 (1/27)	6/889
فریتین (ng/mL)	120/29 (43/74)	130/9 (114/49)	0/448	133/0 (75/74)	236/57 (75/74)	8/453
SI/TIBC (%)	14/71 (2/51)	12/71 (2/51)	3/162	15/76 (2/52)	20/57 (2/69)	8/539

جدول شماره (۳): مقایسه اختلاف میانگین‌های قبل و بعد ($M_{\text{after}} - M_{\text{befor}}$) در دو گروه دریافت کننده آهن تزریقی و آهن خوراکی

متغیرهای مورد بررسی	اختلاف میانگین‌ها ($M_{\text{after}} - M_{\text{befor}}$)	
	آهن خوراکی M (SD)	آهن تزریقی M (SD)
هموگلوبین (g/dL)	0/82 (1/21)	1/96 (1/30)
فریتین (ng/mL)	10/61 (108/65)	103/57 (56/15)
SI/TIBC (%)	-2/00 (2/88)	4/80 (2/58)



چارت شماره (1): مراحل انجام مطالعه

بحث و نتیجه گیری

خوراکی اثر بیشتری در بهبودی وضعیت آنمی بیماران همودیالیزی داشته است. میانگین هموگلوبین بیماران قبل از دریافت آهن خوراکی ۸/۱۳ بود و پس از اتمام دوره مداخله درمانی، هموگلوبین به صورت معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق اریتروپویتین افزایش یافته بود اما اکثر واحدهای مورد مطالعه به هموگلوبین هدف، نرسیده بودند همچنین در گروه دریافت کننده آهن خوراکی افزایش معنی‌دار آماری در میزان فریتین سرم مشاهده نشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که آهن خوراکی نمی‌تواند سطح مورد نیاز آهن برای پاسخ به اریتروپویتین را حفظ نماید، و این موضوع باعث شده تا بسیاری از پزشکان از آهن

تحلیل داده‌ها نشان داد که میانگین هموگلوبین و درصد اشباع آهن در هر دو گروه پس اتمام دوره مصرف آهن خوراکی یا وریدی به همراه اریتروپویتین صناعی نسبت به میانگین این متغیرها در مرحله قبل شروع مداخله افزایش معنی‌داری داشت ولی مقایسه اختلاف میانگین‌های قبل و بعد در هر دو مشخص شد که میزان هموگلوبین و درصد اشباع آهن در گروه مصرف کننده آهن وریدی بیشتر از مصرف کنندگان آهن خوراکی می‌باشد و این اختلاف از نظر آماری نیز معنی‌دار بود و به طور کلی می‌توان گفت که مصرف آهن وریدی به همراه اریتروپویتین در مقایسه با مصرف آهن

خوراکی برای کم خونی بیماران دیالیزی استفاده نمایند (۱۴،۱۵،۱۶).

افزایش میزان فریتین سرم پس از تزریق دوره‌ای آهن وریدی از یافته‌های دیگر این مطالعه می‌باشد. در این مطالعه بیماران که ازدو ترکیب آهن وریدی و اریتروپویتین زیر جلدی استفاده کرده بودند، هموگلوبین و فریتین سرم به طور معنی‌داری افزایش یافته بود، این مطلب نشان می‌دهد که تزریق زیر جلدی اریتروپویتین صناعی با حداقل دوز با بررسی دوره‌ای میزان فریتین سرم و در صورت لزوم تزریق آهن وریدی می‌تواند به تنهایی وبدون دریافت آهن خوراکی، درصد فریتین را افزایش دهد و برای افزایش هموگلوبین نیز مقادیر کم‌تری از اریتروپویتین صناعی مورد نیاز است. در این رابطه لی و تارنگ در گزارشی مطرح کردند چون پیش‌سازهای اریتروئید تحریک شده توسط اریتروپویتین صناعی نیاز به آهن زیادی دارند، لذا ضروری است که با شروع درمان اریتروپویتین، میزان فریتین سرم خون بیماران نیز مورد بررسی قرار گیرد (۱۶،۱۷).

نتایج مطالعه روزن و کایز بر روی ۴۰ بیمار همودیالیزی نشان داد که به دنبال تحریک مغزاستخوان توسط اریتروپویتین صناعی، فقر آهن ثانویه به دنبال مصرف سریع ذخایر آهن بدن به وجود می‌آید و مهم‌ترین عامل پاسخ مطلوب به درمان اریتروپویتین، جهت رسیدن به هماتوکریت هدف، برقراری توازن آهن در بیماران گزارش شد (۱۸،۱۹). نتایج مطالعه فیش به ان و روزن نشان داد، تزریق به موقع آمپول ونوفر، اثر بخشی اریتروپویتین صناعی را افزایش می‌دهد (۱۸،۲۰). این روند در مطالعات ما نیز وجود داشته است. همچنین در مطالعه‌ای مهم‌ترین مانع در کاهش درمان با اریتروپویتین صناعی در بیماران همودیالیزی، پائین بودن میزان آهن و فریتین سرم خون گزارش شد (۲۱).

در مطالعه دیگری که در بخش بیماری‌های کودکان در آلمان صورت گرفت فقر آهن، عمده‌ترین علت تأخیر یا کاهش پاسخ به

اریتروپویتین در بیماران همودیالیزی مبتلا به کم خونی گزارش شد (۲۲). بنابراین می‌توان گفت زمانیکه از اریتروپویتین صناعی در درمان کم خونی بیماران دیالیزی استفاده می‌شود آهن خوراکی به تنهایی نمی‌تواند اثر زیادی روی درمان کم خونی داشته باشد.

به منظور اثربخشی استفاده اریتروپویتین صناعی در جبران کمخون بیماران همودیالیزی، ارزیابی متناوب درصد اشباع (SI/TIBC) و غلظت فریتین سرم ضرورت دارد و در صورتی که فریتین سرم کم‌تر از ۱۰۰ ng/ml و درصد اشباع (SI/TIBC) کم‌تر از ۲۰ درصد باشد پاسخ مطلوب به دنبال تزریق اریتروپویتین صناعی حاصل نخواهد شد (۱۵،۱۹،۲۲).

بر طبق نتایج مطالعات متعدد، تزریق به موقع آهن تزریقی، نیاز به دوز اریتروپویتین صناعی را، جهت رسیدن به هموگلوبین هدف کاهش می‌دهد (۱۴،۱۵،۲۳). و مهم‌ترین عامل محدودیت پاسخ به درمان با اریتروپویتین عبارت است از فقر آهن خفیف تا متوسطی است که به دنبال درمان با اریتروپویتین و افزایش تولید گلبول‌های قرمز به وجود می‌آید که با یافته‌های این مطالعه مطابقت دارد.

بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه به نظر می‌رسد نقش استفاده از اریتروپویتین صناعی در درمان آنمی بدون در نظر گرفتن عوامل مقاوم را، کم اهمیت می‌شود. بنابراین اندازه‌گیری دوره‌ای درصد اشباع (SI/TIBC) و فریتین (باتوجه به عدم بیماری و التهاب زمینه‌ای) بهترین تست‌های موجود و در دسترس برای بررسی وضعیت آهن می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان که حمایت مالی این مطالعه را بر عهده داشتند قدردانی می‌کنیم و از بیماران شرکت کننده در این مطالعه نیز سپاسگزاریم.

References:

- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504-510.
- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.
- Locatelli F, Covic A, Macdougall IC, Wiecek A. ORAMA: a study to investigate EBPg impact on renal anaemia - design and baseline data. *J Nephrol* 2008; 21(4):592-603.
- Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 614-20.
- Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-38.
- Leeder SR, Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, Smith W, Wang JJ. Low hemoglobin, chronic kidney disease, and risk for coronary heart disease-related death: the Blue Mountains eye study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 279-84.
- Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-91.
- Horl WH. Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 382-93.
- Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 897-906.
- Coyne D. Challenging the boundaries of anemia management: a balanced approach to i.v. iron and EPO therapy. *Kidney Int* 2006; 69: S1-S3.
- National Kidney Foundation, KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (suppl 3): S1-S145.
- Fishbane S. Iron supplementation in renal anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26: 319-24.
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(suppl 2): Sii1-Sii47.
- Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-91.
- Horl WH. Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 382-93.
- Li S, Foley RN, Collines AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004; 65(5):1864-9.
- Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55: 2477-86.
- Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 897-906.
- Kaus Z, Aobrador T, Pereivi J. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 36: 39-51.

20. Fishban S, Frei GL, Maesaka J. Reducation in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. Am J Kidney Dis 1995; 26(1): 41-6.
21. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005; 11: 530-8.
22. Fesiuk AF, Mordik AL, Borisova EV, Borisova AV, Lovchinskii EV. Use of Venofer iron deficiency correction in patients undergoing programmed hemodialysis. Ter Arkh 2003;75(8):59-61.
23. Bailie Gr, Johnson CA, Mason NA. Parenteral iron use in the management of anemia in end - stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 2000; 35: 10-12.