

بررسی رابطه کفایت دیالیز با دز اریتروپوئیتین مکمل تجویز شده در بیماران همودیالیزی

حسین ابراهیمی^{۱*} (M.Sc.)، احمد خسروی^۲ (M.Sc.)، ناهید بلبل حقیقی^۳ (M.Sc.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه پرستاری. ۲- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی. ۳- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه مامایی.

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۱۵، تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۱۱

چکیده

مقدمه: این تحقیق با هدف تعیین رابطه کفایت دیالیز با دز اریتروپوئیتین مکمل تجویز شده در بیماران تحت درمان با همودیالیز شهرستان شاهرود انجام شده است. **مواد و روش‌ها:** نمونه‌های پژوهش شامل ۵۴ بیمار تحت درمان با همودیالیز در شهرستان شاهرود بودند. معیار ورود نمونه شامل درمان با همودیالیز به مدت ۶ ماه، درمان با اریتروپوئیتین زیر جلدی حداقل برای ۴ ماه، فریتین پلاسما بیش‌تر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و هماتوکریت هدف ۳۰٪ برای مدت ۳ ماه بود. برای بررسی کفایت دیالیز انجام شده ضریب Kt/V برای بیماران محاسبه شده است.

نتایج: در این مطالعه ۳۰ نفر (۵۵/۶٪) بیمار مذکر و ۲۴ نفر (۴۴/۴٪) مؤنث بودند. ۷۰/۴٪ بیماران (۳۸ نفر) دارای ضریب Kt/V کم‌تر از ۱/۲ و ۲۹/۶٪ (۱۶ نفر) دارای ضریب Kt/V بیش‌تر از ۱/۲ بودند. آزمون آماری t مستقل نشان‌دهنده عدم وجود اختلاف معنادار بین میزان آهن، فریتین، هموگلوبین و هماتوکریت در بیماران با Kt/V کم‌تر و بیش‌تر از ۱/۲ بود، اما بین میزان تزریق اریتروپوئیتین و ضریب Kt/V ارتباط معناداری مشاهده گردید، به طوری که میانگین تزریق ماهانه اریتروپوئیتین در بیماران با Kt/V > ۱/۲ کم‌تر از میانگین آن در بیماران با Kt/V < ۱/۲ بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاصل از این پژوهش و سایر پژوهش‌ها در زمینه تجویز اریتروپوئیتین در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با دیالیز مبین آن است که انجام دیالیز کافی (Kt/V بیش‌تر از ۱/۲) می‌تواند ضمن کاهش نیاز بیماران به اریتروپوئیتین مکمل و هزینه‌های ناشی از آن، سبب کاهش عوارض احتمالی این دارو نیز گردد.

واژه‌های کلیدی: ضریب Kt/V، اریتروپوئیتین، همودیالیز.

Original Article

Knowledge & Health 2008;3(2):7-12

Relationship between the Dose of Erythropoietin and the Dialysis Adequacy

Hossien Ebrahimi^{1*}, Ahmad Khosravi², Nahid Bolbolhaghghi³

1- Scientific Board Member, Shahroud University of Medical Sciences, Iran. 2- M.Sc. in Epidemiology, Shahroud University of Medical Sciences, Iran. 3- Scientific Board Member, Shahroud University of Medical Sciences, Iran.

Abstract:

Introduction: The aim of the present study was to examine the relationship between the dose of recombinant human erythropoietin (EPO) and the dialysis efficacy in shahroud hemodialysis patients.

Methods: After the inclusion of subjects with atleast 6 months history of dialysis, therapy requirements of subcutaneous EPO for 4 months, frettin > 100 ng/ml and target hematocrite to 30%, data from 54 hemodialysis patients in shahroud were collected. Dialysis adequacy was evaluated with Kt/V index.

Results: Thirty males (55.6%) and 24 females (44.4%) were evaluated that in 38 patients (70.4%) equilibrated Kt/V was less than 1.2 (low adequacy) and 29.6% (16 patients) have equilibrated Kt/V over 1.2. Frettin, iron, Hb and HCT levels did not differ between the 2 groups, but in patients with Kt/V > 1.2 the mean injected EPO dose was significantly less than the other group.

Conclusion: Compared with other study we identified that adequate dialysis (Kt/V > 1.2) can reduces the need to EPO doses and also can to decrease its costs and side effects.

Keywords: Kt/V index, Erythropoietin, Hemodialysis.

Received: 6 September 2007

Accepted: 1 March 2008

*Corresponding author .H. Ebrahimi, Email: h-ebrahimi@yahoo.com

*نویسنده مسئول: شاهرود- میدان هفت تیر- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه پرستاری.

تلفن: ۰۲۲۵۰۶۱-۲۲۷۳-۰۲۷۳، نما: ، E-mail: h-ebrahimi@yahoo.com

مقدمه

عامل اصلی ایجادکننده کم‌خونی در نارسایی مزمن کلیه کاهش سنتز اریتروپوئیتین توسط کلیه‌های بیمار می‌باشد (۱ و ۲). عوامل بسیاری برای رسیدن به سطح مطلوب پاسخ نسبت به درمان با اریتروپوئیتین در این بیماران شناخته شده است، که شامل کمبود آهن، عفونت‌های حاد یا مزمن، پرکاری پاراتیروئید و مسمومیت با آلومینیوم است (۱، ۳، ۴ و ۵). اثر استفاده پزشکی از اریتروپوئیتین مخلوط انسانی در اصلاح آنمی ناشی از بیماری‌های کلیه در اغلب بیماران اورمیک و تحت درمان با دیالیز اثبات شده است (۶، ۷ و ۸). فواید اصلاح آنمی در مرحله انتهایی بیماری کلیه تا حد زیادی شناخته شده است و شامل بهبود در وضعیت جسمی، جنسی و آگاهی بیمار، اصلاح اختلالات متابولیک و کاهش نیاز به انتقال خون و خطرات ناشی از آن می‌باشد (۶ و ۹). اثرات جانبی یا علائم ثانوی ناشی از کاربرد اریتروپوئیتین اندک بوده و مواردی مانند افزایش فشارخون، افزایش وقوع ترومبوز وریدی و تشنج گزارش شده‌اند (۸، ۹ و ۱۰). روش درمان اریتروپوئیتین زیر جلدی به اندازه درمان داخل وریدی مؤثر می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده است که تزریق زیرجلدی اریتروپوئیتین می‌تواند نیاز به اریتروپوئیتین داخل وریدی را ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش داده، درحالی‌که همان سطح اصلاح آنمی حفظ گردد (۹، ۱۱ و ۱۲). مهم‌ترین علت آنمی در نارسایی مزمن کلیه، کاهش تولید اریتروپوئیتین می‌باشد. استفاده وسیع از اریتروپوئیتین نوترکیب انسانی در درمان این بیماران عوارض مربوط به آنمی را کاهش داده است. علی‌رغم استفاده از اریتروپوئیتین در این بیماران، میزان هموگلوبین در ۲۰ تا ۳۰ درصد آن‌ها کم‌تر از میزان هموگلوبین هدف می‌باشد (۱۳). در برخی از مطالعات گزارش شده است که نوع دیالیز در بیماران بر میزان آنمی آن‌ها دخالت دارد. در هر حال، تأثیر دز دیالیز بر دز اریتروپوئیتین مورد نیاز برای اصلاح آنمی علی‌رغم اهمیت آن به دلایل بسیار زیاد، به‌طور کامل در جایی

بیان نشده است.

دیالیز ناکافی هنوز یک مشکل بالینی قابل توجه است و در افزایش مرگ‌ومیر و بیماری‌زایی بیماران تحت درمان با دیالیز سهمیم است (۱، ۱۴ و ۱۵). اثر مستقیم دیالیز کافی بر پاسخ به درمان با اریتروپوئیتین به‌علت تأثیر عوامل بسیاری از قبیل کمبود آهن، مدل دیالیز و ترکیبات زیستی غشاءها بر پاسخ به درمان با اریتروپوئیتین به‌طور کامل شناخته نشده است.

مدل‌های محاسبه‌ای زیادی در مورد کینتیک اوره به‌کار گرفته شد که منجر به پیدایش اندکس Kt/V اوره گردید که در آن K کلیرانس اوره صافی (سی سی در دقیقه)، t برابر زمان دیالیز در دقیقه و V حجم انتشار اوره در بدن می‌باشد.

در مطالعه موویلی و همکاران بین ضریب Kt/V با میزان هموگلوبین و هماتوکریت بیماران ارتباطی وجود نداشت اما بین دز هفتگی اریتروپوئیتین با ضریب Kt/V بیماران هم-بستگی معناداری مشاهده گردید به‌طوری‌که با افزایش ضریب Kt/V ، میزان مصرف اریتروپوئیتین کاهش یافت (۱). در مطالعه کاسادوال و همکاران در سال ۲۰۰۲ با عنوان آپلازی خفیف مغز استخوان و آنتی‌بادی‌های ضد اریتروپوئیتین در بیماران تحت درمان با اریتروپوئیتین نشان داد که تیتراژ آنتی‌بادی ضد اریتروپوئیتین افزایش یافته بود که با قطع مصرف اریتروپوئیتین این تیتراژ به تدریج کاهش یافت. نتیجه‌گیری نهایی عبارت از آن بود که آنتی‌بادی‌های ضد اریتروپوئیتین و آپلازی مغز استخوان می‌تواند طی درمان با اریتروپوئیتین در بیماران مبتلا به آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه افزایش یابد (۱۰).

این تحقیق به‌منظور تعیین رابطه کفایت دیالیز بر دز اریتروپوئیتین مکمل تجویز شده در بیماران تحت درمان با همودیالیز انجام شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی می‌باشد. جامعه مورد بررسی شامل کلیه بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با همودیالیز در مرکز بیماری‌های خاص شهرستان می‌باشند.

می‌شدند نسبت به سایرین نیاز کم‌تری به اریتروپوئیتین داشتند. بین ضریب Kt/V (کفایت دیالیز) با میزان هماتوکریت در قبل از مطالعه، ماه اول، ماه دوم و ماه سوم هم‌بستگی معناداری مشاهده نگردید. اما بین ضریب Kt/V با میزان مصرف اریتروپوئیتین در ماه اول، دوم و سوم هم‌بستگی معنی‌داری مشاهده گردید به طوری که با افزایش ضریب Kt/V میزان مصرف اریتروپوئیتین کاهش یافت (جدول ۱).

جدول ۱- رابطه بین مصرف اریتروپوئیتین و هماتوکریت با ضریب Kt/V

متغیر	ضریب هم‌بستگی	P Value
هماتوکریت در شروع مطالعه	۰/۱۴۳	۰/۳۰۸
هماتوکریت ماه اول	-۰/۱۷۹	۰/۲
هماتوکریت ماه دوم	-۰/۰۶۳	۰/۶۵۶
هماتوکریت ماه سوم	-۰/۰۲۰	۰/۸۸۶
اریتروپوئیتین مصرف شده در ماه اول	-۰/۳۳۹	۰/۰۱۳*
اریتروپوئیتین مصرف شده در ماه دوم	-۰/۳۴۵	۰/۰۱۱*
اریتروپوئیتین مصرف شده در ماه سوم	-۰/۳۷۴	۰/۰۰۶*

جدول ۲- مقایسه میانگین هماتوکریت و اریتروپوئیتین تزریقی در دو گروه در ماه‌های مختلف

P-value	ضریب Kt/V		شاخص
	بیش‌تر از ۱/۲	کم‌تر از ۱/۲	
			هماتوکریت (%)
N.S	٪۲۸/۸	٪۲۶/۳	شروع مطالعه
N.S	٪۲۷/۱	٪۲۹/۱	ماه اول
N.S	٪۲۹/۵	٪۲۹/۸	ماه دوم
N.S	٪۲۹/۰	٪۳۰/۰	ماه سوم
			اریتروپوئیتین (U/Kg)
۰/۰۰۲	۱۰۲/۴	۱۶۶/۲	ماه اول
۰/۰۲۶	۱۰۴/۵	۱۶۶/۸	ماه دوم
۰/۰۲۷	۱۰۵/۴	۱۵۸/۰	ماه سوم

هم‌چنین سایر یافته‌های پژوهش نشان‌دهنده عدم وجود اختلاف معنادار در میزان هماتوکریت قبل از مطالعه، ماه اول، ماه دوم و ماه سوم در دو گروه با Kt/V کم‌تر از ۱/۲ و بیش‌تر از ۱/۲ بود (جدول ۲).

اما بین میزان مصرف اریتروپوئیتین در ماه اول، دوم و سوم مطالعه در دو گروه با Kt/V کم‌تر و بیش‌تر از ۱/۲ اختلاف معناداری مشاهده گردید به طوری که در گروه با Kt/V بیش‌تر

ابزار گردآوری اطلاعات در این تحقیق چک لیست شامل مشخصات دموگرافیک بیماران از قبیل سن، جنس، مدت درمان با همودیالیز، جلسات دیالیز در هفته، ساعات دیالیز در هر نوبت، دور پمپ، دیالیزور (صافی) مورد استفاده، قد و وزن می‌باشد. بخش دوم چک لیست حاوی سؤالاتی در خصوص ضریب Kt/V و هماتوکریت (Hct) بیماران در سه ماه متوالی، فریتین و آهن سرم در ابتدا و انتهای مطالعه و میزان اریتروپوئیتین دریافتی در هر هفته و طی سه‌ماه می‌باشد. معیارهای خروج نمونه‌ها از پژوهش شامل HBsAg مثبت، سابقه تزریق خون یا اتلاف خون طی این سه ماه و ابتلا به عفونت‌های حاد یا مزمن بود. معیارهای ورود نمونه به پژوهش شامل درمان با همودیالیز حداقل به مدت ۶ ماه، درمان با اریتروپوئیتین زیرجلدی حداقل برای ۴ ماه، فریتین پلاسما بیش‌تر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و هماتوکریت هدف ۳۰٪ برای مدت ۳ ماه بود. با توجه به معیارهای مذکور تعداد نمونه‌های واجد شرایط ۵۴ نفر بودند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از برنامه نرم‌افزاری SPSS انجام گردید. برای تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و نیز آزمون‌های آماری ضریب هم‌بستگی پیرسون و t مستقل استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه ۳۰ نفر از بیماران مذکر (۵۵/۶٪) و ۲۴ نفر (۴۴/۴٪) مؤنث می‌باشند که میانگین سن بیماران ۴۹ سال با انحراف معیار ۱۸/۶ سال گزارش شده است. میانگین مدت درمان با همودیالیز ۳۹ ماه با حداکثر ۱۸۸ ماه و حداقل ۶ ماه بود. میانگین میزان هماتوکریت ۲۸/۷٪ با انحراف معیار ۵/۱٪ بود. اکثر بیماران در هر جلسه ۴ ساعت دیالیز می‌شدند (۳۲ نفر) و اغلب سه‌بار در هفته تحت درمان با همودیالیز بودند (۳۳ نفر). اکثریت بیماران ۷۰/۴٪ (۳۸ نفر) دارای ضریب Kt/V کم‌تر از حد قابل قبول (کم‌تر از ۱/۲) بودند و هم‌چنین ۱۶ نفر (۲۹/۶٪) بر اساس ضریب Kt/V ، بالاتر از ۱/۲ گروه-بندی شدند. در این مطالعه بیمارانی که سه بار در هفته دیالیز

افزایش یافت. لازم به ذکر است که در این مطالعه هماتوکریت به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شده بود (۱۷). نتایج مطالعه فرآینک فیلد و همکاران نشان دهنده آن است که ضریب Kt/V در بیماران مبتلا به کم خونی پایین تر از گروه با هموگلوبین طبیعی بود (۱۸).

یافته‌های پژوهش نشان دهنده آن است که با افزایش دفعات دیالیز میزان نیاز به اریترپوئیتین کم تر می شود. نتایج مطالعه کدی و همکاران نشان می دهد که میزان تجویز اریترپوئیتین مکمل در بیمارانی که یکبار در هفته دیالیز می شوند، بیش تر از بیمارانی است که دوبار در هفته دیالیز می شوند (۱۹).

بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به آنمی کلیوی به دزهای تجویز شده اریترپوئیتین پاسخ می دهند، گرچه برخی از آن‌ها به دزهای بالاتری نیاز پیدا می کنند. برای به دست آوردن بهترین اثر درمانی اریترپوئیتین در اصلاح آنمی هنوز نقش مهم فقر آهن و تأثیر دفعات دیالیز در پاسخ به درمان با اریترپوئیتین ناچیز شمرده شده است (۱ و ۸).

در این مطالعه بین دوز ماهانه اریترپوئیتین با ضریب Kt/V بیماران هم بستگی معناداری مشاهده گردید به طوری که با افزایش ضریب Kt/V ، میزان مصرف اریترپوئیتین کاهش یافت. نتایج پژوهش موویلی و همکاران نیز نشان داد که با افزایش ضریب Kt/V ، میزان مصرف اریترپوئیتین کاهش یافته است (۱ و ۲۰). در این مطالعه میزان مصرف اریترپوئیتین در گروه با $Kt/V < 1/2$ کم تر از گروه دوم بوده است. نتایج پژوهش موویلی و همکاران نشان می دهد که در بیماران با سطوح بالاتر Kt/V میزان مصرف هفتگی اریترپوئیتین کاهش می یابد به طوری که برای دستیابی به سطح هماتوکریت هدف، میزان مصرف اریترپوئیتین در این گروه ۴۵٪ نسبت به بیماران با سطوح Kt/V پایین تر، کاهش نشان می دهد (۱ و ۲۱).

تأثیر قابل توجه Kt/V بر دوز مکمل اریترپوئیتین برای دستیابی به هماتوکریت هدف در بیماران با Kt/V بیش تر از

از $1/2$ میزان مصرف اریترپوئیتین نسبت به گروه با Kt/V کم تر از $1/2$ پایین تر گزارش شده است (جدول ۲). ضمناً بین میزان TIBC، آهن سرم و فریتین بیماران در دو گروه با Kt/V کم تر و بیش تر از $1/2$ اختلاف معناداری مشاهده نشد.

بحث

نتایج تحقیق بیان گر آن است که اغلب بیماران (۷۰/۴٪) دارای Kt/V کم تر از حد استاندارد می باشند. به نظر می رسد تجویز ناکافی دیالیز، به کارگیری صافی نامناسب، کم بودن دور پمپ (سرعت گردش خون) و کم بودن زمان یا دفعات دیالیز علل عمده عدم کفایت دیالیز باشند. گل بابایی (۱۳۸۱) می نویسد: علل شایع ناکافی بودن دیالیز (کم تر بودن دیالیز انجام شده از حد ایده آل) عبارتند از: ۱- تجویز ناکافی دیالیز به علت اشتباه در محاسبات ۲- به کارگیری صافی نامناسب (کوچک) ۳- کم تر بودن k واقعی صافی نسبت به آنچه کارخانه ادعا کرده است ۴- کم بودن سرعت گردش خون به دلیل عدم کارایی فیستول یا عدم تحمل بیمار ۵- کم بودن زمان دیالیز به علت عدم تحمل یا عدم همکاری بیمار ۶- قطع کردن یا کم کردن سرعت دیالیز به دلیل عوارض حین دیالیز مانند: افت فشارخون، کرامپ عضلانی یا آژین صدری ۷- عدم کفایت دسترسی عروقی یا تعبیه نامناسب سوزن‌های فیستول (۱۶).

در این مطالعه بین میزان هماتوکریت و ضریب Kt/V هم بستگی معناداری مشاهده نگردید. البته این نکته غیرعادی نیست زیرا در این مطالعه هماتوکریت به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته نشده بود و در حقیقت هماتوکریت ۳۰٪ به عنوان هماتوکریت هدف انتخاب شده بود. در مطالعه ایفودا و همکاران هم بستگی بین میزان هماتوکریت و دفعات دیالیز با میزان نسبت کاهش اوره (Urea reduction ratio) بیماران تحت درمان با همودیالیز بررسی شد. در این مطالعه هم بستگی معناداری بین میزان هماتوکریت با میزان URR بیماران مشاهده گردید، یعنی با افزایش کفایت دیالیز میزان هماتوکریت

- Erythropoietin: 18 months' experience in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;15(2):169-175.
10. Sundal E, Kaeser U. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year's treatment in a European multicenter study of 150 hemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transpl* 1989;4:979-987.
 11. Neumayer HH, Brockmoller J, Fritschka E, Roots I, Sciqalla P, Wattenberg M. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after SC administration and in long-term IV treatment in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1989;76:131-41;discussion 141-2.
 12. Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992;12(5):303-310.
 13. Sugarman JR, Frederick PR, Frankenfield DL, Owen WF Jr, McClellan WM. Developing clinical performance measures based on the dialysis outcomes quality initiative clinical practice guidelines: process, outcomes, and implications. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):806-12.
 14. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996;50(2):550-556.
 15. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329(14):1001-1006.
 16. Golbabai M. Dialysis administration and optimal dialysis ward circumstances. Iranian medical university symposium on special disease. Nov 2002.
 17. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;334(7):420-425.
 18. Frankenfield DL, Neu AM, Warady BA, Fivush BA, Johnson CA, Brem AS. Anemia in pediatric hemodialysis patients: results from the 2001 ESRD clinical performance measures project. *Kidney Int* 2003;64(3):1120-1124.
 19. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Vale L, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD003895.
 20. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003;64(2):649-656.

۱/۴ مشاهده می‌شود که این میزان Kt/V سطح ایده‌آل برای کفایت دیالیز است (۲۲). درمان کافی با دیالیز می‌تواند منجر به کاهش مصرف اریتروپوئیتین، هزینه‌های آن و عوارض ناشی از آن گردد (۱ و ۱۶).

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر طرح تحقیقاتی مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود می‌باشد که نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از دانشجویان پرستاری خانم‌ها سمیه مبارکی، نیره اخرویان، اعظم افضل‌نیا و پرسنل مرکز دیالیز و همکاری بیماران اعلام می‌دارند.

منابع

1. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):111-4.
2. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35(1):134-48.
3. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(5):607-614.
4. Drüeke TB. R-HuEpo hyporesponsiveness—Who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:62-68.
5. Murihead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;26:S1-24.
6. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;2(8517):1175-8.
7. 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 Engl J Med* 1987;316(2):73-78.
8. Canaud B, Benhold I, Delons S, Donnadieu P, Foret M, Franz H, et al. What Is the Optimum Frequency of Administration of r-HuEPO for correcting anemia in hemodialysis patients? *Dialysis & Transplantation* 1995;24(6):306-314.
9. Canaud B, Polito-Bouloux C, Garred LJ, Rivory JP, Donnadieu P, Taib J, et al. Recombinant human

21. Furuland H, Linde T, Wikstrom B, Danielson BG. Reduced hemodialysis adequacy after hemoglobin normalization with epoetin. J Nephrol 2005;18(1):80-5.
22. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997; 30:S15-66.

آرشیو مجله دانش و تندرستی