

## بررسی میزان تأثیر اسید آسکوربیک وریدی در اصلاح آنمی بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تحت درمان همودیالیز

دکتر محمد رحیمیان<sup>۱\*</sup>، دکتر علی اصغر شجاعی<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** بیماران همودیالیز با کمبود آهن کارکردی اغلب دچار مقاومت به تزریق اریتروپویتین انسانی نوترکیب (rh EPO) می باشند. در این بیماران درمان با آهن تزریقی می تواند خطرناک بوده و منجر به هموسیدوز شود. تحقیقات اخیر نشان داده که تزریق وریدی اسید آسکوربیک ممکن است از مقاومت به اریتروپویتین بکاهد. هدف این مطالعه بررسی اثر اسید آسکوربیک وریدی بر روی کمبود آهن کارکردی است و این که آیا باعث بهبود آنمی می شود یا خیر؟

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده که با طرح قبل و بعد انجام گرفته است. ۴۰ بیمار با سطح فریتین سرم بالای ۳۰۰ میکروگرم در لیتر، اشباع ترانسفرین (TS) کمتر از ۲۰ درصد و هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر از بیماران همودیالیز انتخاب شدند. جهت این بیماران علاوه بر آزمایشات فوق شمارش رتیکولوسیت و میزان KT/V (اندکس کفایت دیالیز) براساس میزان کلیرانس اوره در دیالیز K زمان لازم برای دیالیز T و حجم سطح انتشار اوره در دیالیز V) نیز اندازه گیری شد. سپس بیماران تحت درمان با اسید آسکوربیک وریدی سه بار در هفته به مدت سه ماه قرار گرفتند و در پایان مطالعه فریتین سرم، اشباع ترانسفرین، سطح هموگلوبین و اندکس رتیکولوسیت و میزان KT/V اندازه گیری و با ارقام اولیه مقایسه شد.

**نتایج:** یافته های مطالعه نشان داد که میزان فریتین سرم به طور واضحی کاهش یافت ( میانگین فریتین اولیه ۴۸۰/۴۵ در مقایسه با میانگین بعد از سه ماه که ۳۶۳/۷۸ بود.  $P=0/0001$ ) همچنین میزان هموگلوبین خون نیز در نمونه های مورد بررسی به طور واضح افزایش داشت ( میانگین اولیه هموگلوبین ۸/۹۲ در مقایسه با میانگین پس از پایان درمان که ۹/۸۸ بود.  $P=0/0001$ ) همچنین اشباع ترانسفرین نیز در پایان درمان به طور واضح افزایش داشت. ( میانگین اولیه اشباع ترانسفرین ۱۷/۳۵ در مقایسه با میانگین پایان درمان که برابر با ۲۵/۱۲ بود.  $P=0/0001$ ) میزان KT/V ( کفایت دیالیز) قبل و بعد از درمان با اسید آسکوربیک تغییر واضحی نداشت. سپس میزان کاهش فریتین و افزایش هموگلوبین برحسب سن و مدت دیالیز ربررسی شد که تأثیر اسید آسکوربیک در بیماران با سن بالاتر و مدت دیالیز طولانی تر به طور واضحی بیشتر بود. ( $P<0/05$ ) اما میزان افزایش اشباع ترانسفرین با سن و مدت دیالیز ارتباط معنی داری نداشت.

**نتیجه گیری:** تزریق وریدی اسید آسکوربیک ممکن است موجب بهبود کمبود آهن کارکردی شود هرچند آنمی را به طور کامل اصلاح نمی کند.

**واژه های کلیدی:** کمبود آهن عملکردی، اسید آسکوربیک، همودیالیز

### مقدمه

آنمی در جریان نارسایی کلیه به علت کاهش تولید توسط مغز استخوان ایجاد شده و اریتروپویتین (EPO) توسط کلیه ها و در پاسخ به کم خونی تولید می شود. آنمی نارسایی کلیه یک

\* نویسنده مسئول: استادیار گروه داخلی، فوق تخصص نفرولوژی

تلفن: ۰۳۵۱ ۸۲۲۴۰۰۱-۵ Eamil: rahimian@epidemiology

۲- متخصص داخلی

۱ و ۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ دریافت ۸۳/۱۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۱/۱۳

کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر، اشباع ترانسفرین کمتر از ۲۰ درصد و سطح فریتین بالای ۳۰۰ میکروگرم در لیتر و میزان CRP زیر ۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر به مدت حداقل سه ماه داشتند به مطالعه وارد شدند.

بیمارانی که عفونت یا التهاب حاد، تزریق آهن، خون، تجویز قرص مولتی ویتامین، خون ریزی گوارشی، سندرم سوء جذب، بدخیمی، هموگلوبینوپاتی و یا هیپر پاراتیروئیدی غیرکنترل (PTH بیشتر از ۴۰۰ پیکو گرم در میلی لیتر) داشته و یا دیالیز ناکافی شده بودند از مطالعه خارج شدند.

بیماران مورد بررسی پس از ورود به مطالعه داروی ویتامین C تزریقی ۵۰۰ mg سه بار در هفته به مدت سه ماه به همراه اریتروپویتین دریافت نموده و نتایج قبل و بعد از تجویز دارو مقایسه می شدند. ۶۰ بیمار در بخش همودیالیز وجود داشته که ۴۰ نفر واجد شرایط فوق بوده و همگی در مطالعه قرار گرفته و پرسشنامه از پیش طراحی شده در زمان پذیرش و پس از سه ماه برای بیمار تکمیل شد.

در این مطالعه، سن و مدت دیالیز، هموگلوبین اولیه، اندکس رتیکولوسیت اولیه، اشباع ترانسفرین اولیه و KT/V اولیه به عنوان متغیرهای مستقل و هموگلوبین، KT/V، شمارش رتیکولوسیت خام و اشباع ترانسفرین سه ماه بعد از مصرف اسید آسکوربیک و ریددی به عنوان متغیرهای مستقل به کار گرفته شدند. در این مطالعه از آزمونهای آماری Paired t-Test و Chi-square استفاده شده و تمامی احتمالات کوچکتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردیده است.

### نتایج

در این مطالعه ۴۰ بیمار (۲۴ مرد و ۱۶ زن) را مورد بررسی قرار دادیم. شایع ترین علت نارسایی مزمن کلیه در جمعیت مورد مطالعه دیابت با ۱۹ بیمار (۴۷/۵٪) می باشد و پس از آن هیپرتانسیون با ۹ بیمار (۲۲/۵٪) قرار دارد. یک بیمار اوروپاتی انسدادی و یک بیمار نیز نکروز کورتیکال بوده است. همبستگی میزان فریتین سرم قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک و ریددی  $r = 0.735$  می باشد که با  $P = 0.0001$  ارتباط معنی داری بین مقادیر فریتین سرم قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک

آنمی نرمو کروم نرموسیت است. شمارش رتیکولوسیت نسبت به میزان کم خونی کم بوده، رده اریتروئید مغز استخوان هایپوپلاستیک می باشد<sup>(۱)</sup>. قبل از تولید اریتروپویتین انسانی به روش recombinant (rhEPO)، تقریباً یک چهارم بیماران اورمیک وابسته به ترانسفوزیون خون بودند.

متابولیت های توکسیک که توکسین های اورمیک نامیده می شوند به طور مستقیم اریتروپوئز را مهار می کنند یا اثر EPO را بر روی مغز استخوان کاهش می دهند، اما مطالعات اخیرین نقش را زیاد نمی دانند<sup>(۱)</sup>. از طرفی گزارشاتی وجود دارد که رابطه معکوس بین طول عمر گلوبول قرمز و سطح اوره خون را مطرح می کنند<sup>(۲،۳)</sup>. با تجویز rhEPO طول عمر گلوبول های قرمز طبیعی شده، همچنین rhEPO سبب افزایش الاستیسته و افزایش تغییر شکل پذیری و نیز افزایش سیستم آنتی اکسیدان گلوبول قرمز می گردد.

سطح سرمی EPO در افراد طبیعی بین ۸-۱۸ MU/ML است و در کم خونی ممکن است ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افزایش یابد<sup>(۲)</sup>. کم خونی معمولاً در مراحل اولیه نارسایی مزمن کلیه (GFR حدود ۲۵-۲۰ میلی لیتر در دقیقه) بروز می کند. کاهش تولید اریتروپویتین به موازات کاهش پیشرونده توده نفرونی ایجاد شده و سطح سرمی EPO به طور نامتناسبی نسبت به کاهش میزان هموگلوبین کاهش می یابد<sup>(۳)</sup>. با وجود این، فیدبک بین اکسیژن، EPO و هموگلوبین همچنان فعال است. در نارسایی مزمن کلیه سطح EPO پس از ترانسفوزیون خون کاهش می یابد و به دنبال خونریزی یا کریز هیپوکسی افزایش می یابد.

EPO با مکانیسم های متعددی سبب افزایش توده RBC می گردد<sup>(۴)</sup>. EPO از آپوپتوز (Apoptosis) پیش سازهای گلوبول قرمز و همچنین از تخریب اریتروبلاست های نابالغ توسط اریتروبلاستهای بالغ و ماکروفاژها جلوگیری می کند. اثر دیگر EPO افزایش تأمین آهن جهت خون سازی می باشد.

### روش بررسی

این تحقیق که به صورت کارآزمایی بالینی و با طرح قبل و بعد انجام گرفت. بیمارانی که سن بین ۱۸ تا ۷۵ سال داشته و به مدت حداقل شش ماه همو دیالیز می شده اند و هموگلوبین

وجود دارد.

از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین میزان کاهش فریتین و مدت دیالیز در دو گروه فوق از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود دارد. ( $P=0/0001$ ) بین میزان افزایش هموگلوبین در دو گروه سنی فوق از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود دارد. ( $P=0/0001$ ) بین میزان افزایش هموگلوبین و مدت دیالیز در دو گروه فوق از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود دارد ( $P<0/005$ ) بین میزان افزایش اشباع ترانسفرین و مدت دیالیز در دو گروه سنی فوق از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود ندارد

### بحث

در سالهای اخیر تحقیقات نشان داده که اصلاح آنمی در بیماران همودیالیزی موجب بهبود کیفیت زندگی، کاهش بستری مکرر در بیمارستان و همچنین کاهش مرگ و میر شده است. در درمان آنمی بیماران همودیالیزی مقاوم به اریتروپویتین در صورتی که ذخایر آهن کافی باشد و بیماری های التهابی، بدخیمی ها، هیپوپاراتیروئیدی (PTH بالای ۴۰۰) و سوء تغذیه و عدم دیالیز کافی رد شده باشد، به ناچار از تزریق خون استفاده شده که همراه با عوارض عفونی به خصوص هپاتیت می باشد به خصوص آن که تعدادی از بیماران کاندید پیوند کلیه در آینده هستند که وجود هپاتیت جهت انجام پیوند کلیه مشکل آفرین خواهد شد، یا این که به بیماران آهن تزریقی داده می شود که آن نیز عوارض خاص خود را دارد. زمان شروع درمان با rhEPO وابسته به شروع دیالیز در بیمار نمی باشد. در واقع درمان را باید در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه که آنمی غیرکمپلیکه دارند قبل از شروع مرحله انتهایی بیماری کلیوی شروع کرد و به عنوان یک قاعده کلی، استفاده از rh EPO در درمان بیماران آنمیک قبل از شروع دیالیز روز به روز بیشتر می شود. با این روش، پیشرفت بیماری کلیوی تغییر قابل توجهی نمی یابد به شرطی که فشار خون کنترل شود<sup>(۸،۹)</sup>. این مطالعه در ۴۰ بیمار دیالیزی با آنمی کمبود آهن عملکردی انجام شد و اسید آسکوربیک توانست میزان فریتین سرم را به طور واضحی کاهش دهد که باعث کاهش عوارض Over load

جدول ۱: میزان فریتین سرم در نمونه های مورد بررسی قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک وریدی

زمان بررسی	میانگین فریتین	S.D
قبل از مصرف	۴۸۰/۴۵	۶۱/۵۴
بعد از مصرف	۳۶۳/۷۸	۴۳/۸۵
تفاوت	۱۱۶/۶۷	۴۱/۷۶

$p=0/0001$

جدول ۲: میزان هموگلوبین سرم در نمونه های مورد بررسی قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک وریدی

زمان بررسی	میانگین هموگلوبین	S.D
قبل از مصرف	۸/۹۲	۰/۳۵
بعد از مصرف	۹/۸۸	۰/۲۶
تفاوت	۰/۹۵	۰/۲۴

$p=0/0001$

تفاوت میزان افزایش هموگلوبین قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک ۰/۹۵ بود که این تفاوت با  $P=0/0001$  معنی دار است. تفاوت میزان افزایش ترانسفرین سرم قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک ۷/۷۸ بود که این تفاوت با  $P=0/0001$  معنی دار است. افزایش رتیکولوسیت خون قبل و بعد از مصرف اسید آسکوربیک ۰/۰۸ بود که این تفاوت با  $P=0/0001$  معنی دار است.

جدول ۳: میزان کاهش فریتین در اثر مصرف اسید آسکوربیک وریدی بر حسب مدت دیالیز

مدت دیالیز به ماه	تعداد میانگین کاهش میکروگرم درلیتر	S.D	Max	Min
۲۶-۳۹	۱۷	۲۵/۷	۱۵۵	۶۰
۴۰-۵۷	۲۳	۴۱/۴	۲۳۰	۶۰
جمع	۴۰	۴۱/۷	۲۳۰	۶۰

$p=0/0001$

سپس تغییرات فریتین، هموگلوبین و اشباع ترانسفرین را بر حسب دو متغیر مستقل سن افراد و مدت دیالیز بررسی نمودیم. سن افراد را به دو گروه سنی ۵۴-۱۹ و ۷۲-۵۵ سال و همچنین مدت دیالیز را به دو گروه ۳۹-۲۶ ماه و ۵۷-۴۰ ماه تقسیم بندی نمودیم. بین میزان کاهش فریتین در دو گروه سنی فوق

دست دادن اسید آسکوربیک در حین دیالیز می باشد. اما تغییر اشباع ترانسفرین برحسب سن و مدت دیالیز از نظر آماری معنی دار نبود و برای اثبات این مطالب حجم بیشتری از اطلاعات لازم است.

در یک مطالعه دیگر آنمی کمبود آهن عملکردی با درمان اسید آسکوربیک و آهن تزریقی مقایسه گردید. این مطالعه شامل ۵۰ بیمار همودیالیزی بود که به دو گروه درمانی آهن تزریقی با دوز ۱۰۰ میلی گرم پس از پنج جلسه متوالی دیالیز و تزریق اسید آسکوربیک با دوز ۳۰۰ میلی گرم سه بار در هفته به مدت دو ماه تقسیم شدند. در پایان مطالعه میانگین هماتوکریت و اشباع ترانسفرین به طور واضح کمتر از بیماران گروه درمانی با اسید آسکوربیک بود<sup>(۸)</sup>. بنابراین درمان با آهن تزریقی در آنمی کمبود آهن عملکردی نقشی ندارد و خطر افزایش ذخایر آهن (فریتین) را دارد. افزایش ذخایر آهن نه تنها مرگ و میر بیماری های قلبی - عروقی و عفونی را بالا می برد. حتی مقاومت به rhEPO در بیماران همودیالیز را افزایش می دهد.

آهن شود. همچنین اسید آسکوربیک توانست اشباع ترانسفرین را به طور معنی داری افزایش دهد که این نیز نشانه توانایی اسید آسکوربیک در آزادسازی آهن ذخیره ای به صورت آهن در گردش خون است که متعاقباً مورد استفاده جهت بهبود آنمی قرار می گیرد. در مورد اصلاح هموگلوبین در اثر مصرف اسید آسکوربیک می توان گفت که اسید آسکوربیک موجب بهبود آنمی می گردد هر چند هموگلوبین بیمار را به هموگلوبین هدف که ۱۱ گرم در دسی لیتر می باشد نمی رساند.

در مطالعه انجام شده مقایسه میزان اشباع ترانسفرین، هموگلوبین و فریتین بعد از درمان با اسید آسکوربیک برحسب سن و مدت دیالیز بررسی شد. در گروه سنی ۵۵ تا ۷۲ سال و مدت دیالیز بیشتر، افزایش هموگلوبین مشاهده گردید. همچنین سطح فریتین در افراد مسن تر و مدت دیالیز طولانی تر دیالیز، کاهش بیشتری داشت که هر دو از لحاظ آماری معنی دار بودند. توجه این یافته ها را می توان بر این مبنا گذاشت که کمبود اسید آسکوربیک در افراد با بیماری مزمن به دلیل سوء تغذیه و از

#### مطالعات انجام شده در مورد اثر اسید آسکوربیک وریدی در اصلاح آنمی در بیماران همودیالیزی

نویسندگان	محل مطالعه	سال مطالعه	تعداد	روش مطالعه	نتیجه
Gastaldello K & etal <sup>(7)</sup>	بلژیک	۱۹۹۵	۴	۵۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - یک ماه	مؤثر بوده است
Tarng DC & etal <sup>(8)</sup>	تایوان	۱۹۹۸	۵۰	۳۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - دو ماه	مؤثر بوده است
Tarng DC & etal <sup>(9)</sup>	تایوان	۱۹۹۹	۶۵	۳۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - دو ماه	مؤثر بوده است
Giancaspro V & etal <sup>(5)</sup>	ایتالیا	۲۰۰۰	۲۷	۵۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - سه ماه	مؤثر بوده است
Sezar S & etal <sup>(10)</sup>	ترکیه	۲۰۰۲	۳۶	۵۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - دو ماه	مؤثر بوده است
Keven K & etal <sup>(11)</sup>	آمریکا	۲۰۰۳	۶۳	۵۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - شش ماه	مؤثر بوده است
Mydlik M & etal <sup>(12)</sup>	اسلواکی	۲۰۰۳	۲۴	۶۰mg ویتامین C خوراکی در مقایسه با ۱۰۰mg آهن خوراکی	ویتامین C مؤثرتر بوده است
Lin CL & etal <sup>(13)</sup>	تایوان	۲۰۰۳	۲۲	۱۰۰mg سه بار در هفته اسید آسکوربیک - چهار ماه	مؤثر بوده است

کمبود اسید آسکوربیک در افراد همودیالیز به دلیل سوء تغذیه و از دست دادن اسید آسکوربیک در حین دیالیز گزارش شده است که باعث کاهش پاسخ بیماران به اریتروپویتین و اصلاح آنمی می شود. اسید آسکوربیک با دوز ۱۵۰ میلی گرم بدون عوارض و بعنوان درمان کمکی در گزارشات تأیید شده است. اما اثر طولانی مدت اسید آسکوربیک مشخص نیست و ریسک اغزالوز ثانویه باید مد نظر بوده و اندازه گیری سطح اغزالات در درمان طولانی مدت لازم می باشد. در مطالعه انجام شده ما اسید آسکوربیک با دوز ۳۰۰ میلی گرم سه بار در هفته (۹۰۰ میلی گرم در هفته) به مدت سه ماه، کوتاه مدت بدون عوارض خاصی گزارش شد.

### نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه می توان نتیجه گرفت که تزریق وریدی اسید آسکوربیک ممکن است موجب بهبود آنمی کمبود آهن کارکردی شود هر چند این آنمی را به طور کامل اصلاح نمی کند.

اسید آسکوربیک یک ویتامین محلول در آب است که قابل آزادسازی آهن از ذخایر رتیکولاندوتلیال و انتقال آن به ترانسفرین که باعث فراهم کردن آهن جهت اریتروپوئز، می باشد. همچنین اسید آسکوربیک نقش مهمی در واکنش آنزیمی در به هم پیوستن آهن به Protoporphyrin در تولید Heme ایفا می کند و کاهش اسید آسکوربیک، افزایش ZPP که محصول فرعی Protoporphyrin می باشد را به دنبال دارد. بنابراین اثر دوجانبه ای اسید آسکوربیک، افزایش آزادسازی آهن و بهبود در ساختار Heme، افزایش ایتروپوئز و هموگلوبین است. مکانیزم دیگر می تواند آزادسازی آهن از هموسیدرین باشد (۱۴).

در مطالعه انجام شده دیگری ۱۸ بیمار دیالیزی با آنمی کمبود آهن عملکردی پس از تزریق ۳۰۰ میلی اسید آسکوربیک سه بار در هفته به مدت دوماه هماتوکریت (از ۲۶ به ۳۲ درصد) و ترانسفرین (از ۲۷ به ۴۸ درصد) افزایش و فریتین و EZPP کاهش یافت. تمام همبستگی ها از نظر آماری قابل توجه بودند (۱۰).

### References

1. Adamson Jw, Abdulhadi MH. *Erythropoietin for end-stage renal disease*. N Engl J Med 339,625-630;1998.
2. Brenner and Rectors The kidney, 6th ed., Saunders, 2000, 2079-2103.
3. Bunke M: *Infrequent dosing of subcutaneous erythropoietin for treatment of anemia in patients on CAPD*. Adv Perit Dial 1993;9: 331-5.
4. Kaufman JS. *Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis*. N Engl J Med 339:578,1998.
5. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F. *Patients with functional iron deficiency: a clinical trial*. J Nephrol. 2000 Nov-Dec;13(6):444-9.
6. Gibbs MA. *Ascorbic acid use in hyporesponders to Epoetin alfa*. Nephrol Nurs J. 2000 Aug; 27(4):413-5.
7. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. *Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration*. Nephrol Dial Transplant. 1995; 10 Suppl 6:44-7.
8. Tarng DC, Huang TP. *A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in hemodialysis patients with iron overload*. Nephrol Dial Transplant. 1998 Nov; 13(11):2867-72.

9. Tarnag DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. *Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia.* Kidney Int. 1999 Jun; 55(6):2477-86.
10. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U, Arat Z, Turan M, Haberal M. *Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients.* Artif Organs. 2002 Apr; 26(4):366-70.
11. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. *Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients.* Am J Kidney Dis. 2003 Jun; 41(6): 1233-9.
12. Mydlik M, Derzsiova K, Boldizsar J, Hribikova M, Petrovicova J. *Oral use of iron with vitamin C in hemodialyzed patients.* J Ren Nutr. 2003 Jan; 13(1):47-51.
13. Lin CL, Hsu PY, Yang HY, Huang CC. *Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload.* Ren Fail. 2003 May;25(3):445-53.
14. Viagno G, Benigni A: *Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding.* Am J kidney Dis 18:44-49, 2001.