

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด ในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

Iron Deficiency Anemia in Patients with End Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis in Phra Chom Klao Hospital, Petchaburi Province

อรรณพ พัชรสุวกุล พ.บ.,

ว.ว.อายุรศาสตร์โรคไต

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

Attaporn Pucharasuwakul M.D.

Thai Board of Nephrology

Division of Medicine,

Phra Chom Klao Hospital, Petchaburi Province

บทคัดย่อ

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะโลหิตจางที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย erythropoietin ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอ คือ ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency anemia) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอ ในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี และเพื่อศึกษาคุณสมบัติทางคลินิกของวิธีการรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังโดยการให้ intravenous iron

วิธีการศึกษา : การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี 23 คน ระหว่างเดือนกันยายน 2550 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ 2551

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้ง 23 คน เป็นเพศชาย 12 คน เพศหญิง 11 คน โดยสาเหตุของไตวายเรื้อรังเกิดจากเบาหวาน 9 คน โรคไตถุงน้ำ (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) 3 คน ไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน 11 คน การศึกษานี้พบผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก 11 คน (47%) แบ่งเป็น absolute iron deficiency anemia 3 คน (13%) Functional iron deficiency anemia 8 คน (34%) หลังจากผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาโดย intravenous iron สามารถเพิ่ม Hematocrit จาก $30.9 \pm 0.5\%$ เป็น $32.6 \pm 0.2\%$ และ $35.2 \pm 1.1\%$ หลังการรักษาครบ 1 เดือน และ 4 เดือนตามลำดับ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา

สรุป : ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องคิดถึงอันดับแรก เป็นสาเหตุที่สำคัญของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา erythropoietin ที่ไม่ดี และผู้ป่วยอาจมีค่า serum ferritin และ transferrin saturation (TSAT) ที่ไม่เข้าช่วย absolute iron deficiency การให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำกับผู้ป่วยในกรณีที่สูง

ภาวะ functional iron deficiency เป็นสิ่งที่จำเป็น

ABSTRACT

The most common cause of anemic condition in hemodialysis patients that treatment with erythropoietin were from iron deficiency. The objective of this study to find the rate of iron deficiency anemia in hemodialysis patients that continue in Phra Chom Klao Hospital, Petchaburi Province and to confirm the efficacy of intravenous iron treatment in iron deficiency anemia.

Method : A retrospective study were done in 23 patients that undergoing hemodialysis. The data were corrected from September 2007 to February 2008.

Result : The 23 patients are 12 males and 11 females. The cause of end-stage renal disease were from the diabetes in 9 patients, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in 3 patients, 11 unknown cause patients. This study found 11 patients (47%) with anemia condition from iron deficiency anemia that diagnostic of iron deficiency anemia in 3 patients (13%), functional iron deficiency anemia in 8 patients (34%). The iron deficiency anemia patients were treated by intravenous iron, can increase hematocrit (%) from $30.9 \pm 0.5\%$ to $32.6 \pm 0.5\%$ and $35.2 \pm 1.1\%$ at 1 month and 4 months after treatment. No one of the patients in this study have complications from intravenous iron treatment.

Summary : The iron deficiency anemia in hemodialysis patients are important problem. Some patients that serum ferritin and transferrin saturation could not diagnose absolute iron deficiency anemia. The intravenous iron treatment in case of suspect functional iron deficiency anemia are necessary.

บทนำ

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย chronic hemodialysis ที่ได้รับการรักษาด้วย erythropoietin ยังเป็นปัญหาที่พบได้เสมอ นอกจากจะสิ้นเปลืองค่ายาค่อนข้างสูงแล้ว ภาวะโลหิตจางเรื้อรังยังทำให้ลดประสิทธิภาพการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาท ระบบการทำงานของกล้ามเนื้อ การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงว่าระดับ Hct/Hb ที่น้อยกว่า 33% /11 กรัม/ดล. สัมพันธ์กับการมีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตเพิ่มขึ้น¹ สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย erythropoietin^{2,3} ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency^{4,5}) และภาวะอื่น ๆ เช่น ภาวะติดเชื้อ (Infection) หรือภาวะอักเสบเรื้อรัง (Chronic inflammation) ภาวะ Hyperparathyroidism ภาวะ

Aluminium overload ภาวะการเสียเลือดไม่ว่าจะเป็นจากทางเดินอาหารหรือจากการฟอกเลือดโดยตรงและภาวะการฟอกเลือดที่ไม่เพียงพอ (Inadequate dialysis) สำหรับภาวะ Iron deficiency ซึ่งอาจเป็นการขาดธาตุเหล็กชนิด absolute iron deficiency หรือ functional iron deficiency ภาวะดังกล่าวอาจเกิดขึ้นได้แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับธาตุเหล็กเสริมด้วยการกินแล้วก็ตาม⁶ โดยทั่วไปใช้ค่า serum ferritin < 100 นาโนกรัม/มล. หรือค่า transferrin saturation (TSAT) < 20% เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีภาวะ absolute iron deficiency ซึ่งสามารถให้การรักษาโดยให้ iron supplement หยดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 100 มก. หลังการฟอกเลือดทุกครั้งเป็นเวลา 10 ครั้งติดต่อกัน^{1,2} นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีค่า serum ferritin > 100 นาโนกรัม/มล. หรือค่า TSAT > 20% สามารถให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วย iron supplement ทางหลอดเลือดได้ เช่น

เดียวกัน ซึ่งเรียกภาวะดังกล่าวนี้ว่า functional iron deficiency^{2,7-8}

สำหรับการศึกษาถึงอัตราการเกิดภาวะ iron deficiency ในผู้ป่วยฟอกเลือด โดยการศึกษาของ ESRD National Cooperative Anemia Project ได้ศึกษาถึงสาเหตุของการที่ระดับของ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 25 ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ได้รับ erythropoietin พบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมีภาวะการขาดธาตุเหล็ก การศึกษาถึงอัตราการเกิดภาวะ iron deficiency anemia ในผู้ป่วยทำการฟอกเลือดยังมีอยู่จำกัดในประเทศไทย จึงทำให้ผู้วิจัยได้ดำเนินการศึกษาเพื่อประเมินอัตราการเกิดภาวะ iron deficiency anemia ในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี และประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยการให้ intravenous iron ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอที่โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี จำนวน 23 ราย โดยมีช่วงเวลาของการศึกษา ตั้งแต่เดือนกันยายน 2550 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2551 และรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย ค่าความเพียงพอของการฟอกเลือด (KT/V) ปริมาณการใช้ยา erythropoietin, Blood chemistry (FBS, BUN, Creatinine, Electrolyte, Ca, P) Complete blood cell count (CBC), Liver function test, Iron studies (serum ferritin, transferrin saturation (TSAT)%) และ Stool occult blood

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ iron deficiency anemia หรือสงสัยว่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ functional iron deficiency anemia จะได้รับการให้ intravenous iron (iron dextran) ขนาด 100 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือดเป็นจำนวน 10 ครั้ง และ

maintenance dose ด้วยการให้ intravenous iron สัปดาห์ละ 100 มิลลิกรัม อีก 10 สัปดาห์ หลังจากเริ่มให้ intravenous iron เป็นเวลา 1 เดือนและ 4 เดือน จะมีการประเมิน hematocrit (%), serum ferritin และ transferrin saturation (TSAT)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไป นำเสนอในรูปของ mean $\pm$ SEM การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มใช้ paired samples T-test และถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

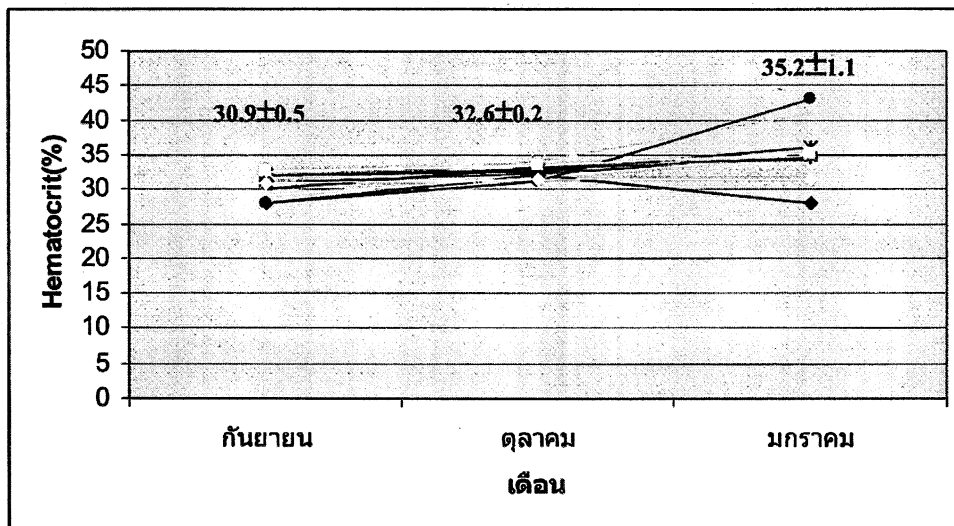
ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีทั้งหมด 23 ราย ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานี้ ดังแสดงในตารางที่ 1 พบผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะ iron deficiency anemia 11 ราย (47%) โดยแบ่งเป็น absolute iron deficiency anemia 3 ราย (13%) และ functional iron deficiency anemia 8 ราย (34%) เมื่อแยกลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม(กลุ่มที่มีภาวะ iron deficiency anemia กับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ iron deficiency anemia) ออกจากกันเพื่อเปรียบเทียบหาข้อแตกต่าง ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งอายุ เพศ ระยะเวลาในการฟอกเลือด และความเพียงพอของการฟอกเลือด ผู้ป่วยที่เข้าได้กับภาวะ iron deficiency anemia หรือสงสัยภาวะ functional iron deficiency anemia รวมทั้งหมด 12 ราย ได้รับการให้ intravenous iron (iron dextran) จากการเปรียบเทียบค่า Hematocrit (%) พบว่าผู้ป่วย 11 รายมีค่า Hematocrit ที่สูงขึ้นกว่าก่อนให้ intravenous iron โดยที่คงปริมาณการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด (erythropoietin) ไว้ปริมาณเดิม ผู้ป่วย 1 รายมีค่า Hematocrit(%) ที่ลดลงเล็กน้อย (รูปที่ 1 แสดงค่า Hematocrit เปรียบเทียบก่อนและหลังการให้ intravenous iron) ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงไม่มีภาวะ functional iron deficiency anemia และเมื่อติดตาม

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (mean $\pm$ SEM)

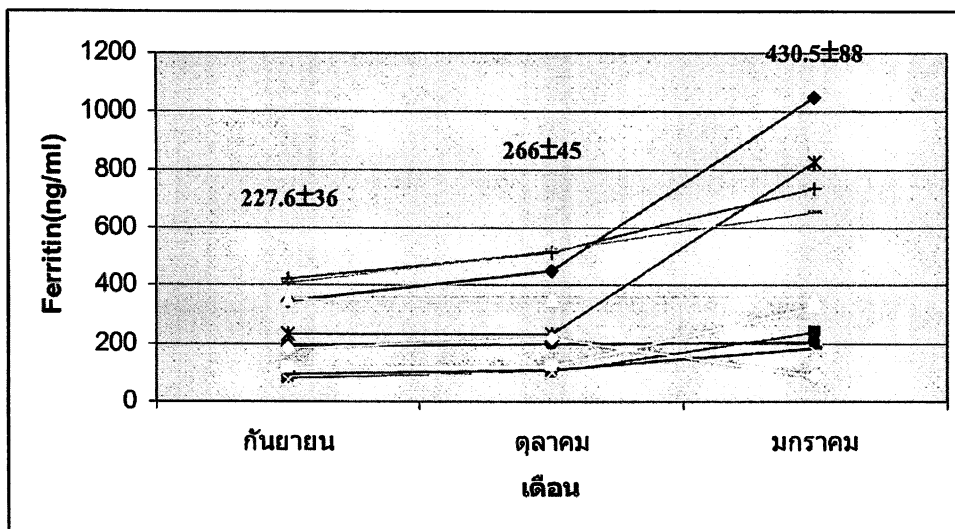
จำนวนผู้ป่วย (ชาย:หญิง)	23 (12:11)
อายุ (ปี)	61 ± 2.1
สาเหตุของโรคไตวาย	
Diabetes mellitus	8
Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)	3
Unknown	12
ระยะเวลาในการฟอกเลือด(เดือน)	40 ± 3.5
การฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ (คน)	7
2 ครั้ง/สัปดาห์ (คน)	12
ความเพียงพอของการฟอกเลือด (KT/V)	
กลุ่ม 3 ครั้ง/สัปดาห์	1.7 ± 0.1
กลุ่ม 2 ครั้ง/สัปดาห์	2.07 ± 0.2
EPOdose (unit/ μ g/wk)	141 ± 16.4
Hematocrit (%)	33.1 ± 0.8
Ferritin (ng/ml)	376.5 ± 63
TSAT (%)	20.8 ± 1.7

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแยกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือ iron deficiency anemia
กลุ่มที่ 2 คือ ไม่พบภาวะ iron deficiency anemia

	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	P
จำนวนผู้ป่วย	11	12	0.1
อายุ (ปี)	63 ± 3.7	59.2 ± 2.2	
ระยะเวลาในการฟอกเลือด (เดือน)	42 ± 5.5	38.1 ± 4.6	0.4
การฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ (คน)	4	3	
2 ครั้ง/สัปดาห์ (คน)	7	9	
KTV กลุ่ม 3 ครั้ง/สัปดาห์	1.64 ± 0.1	1.71 ± 0.1	0.9
กลุ่ม 2 ครั้ง/สัปดาห์	2.06 ± 0.1	2.1 ± 0.1	0.4
EPOdose (unit//μg/wk)	146 ± 24.6	137 ± 23	0.8
Hematocrit (%)	31.0 ± 0.6	35.3 ± 1.3	0.01
Ferritin (ng/ml)	230.2 ± 40	510.7 ± 102	0.01
TSAT (%)	17.5 ± 2.2	23.8 ± 2.3	0.8



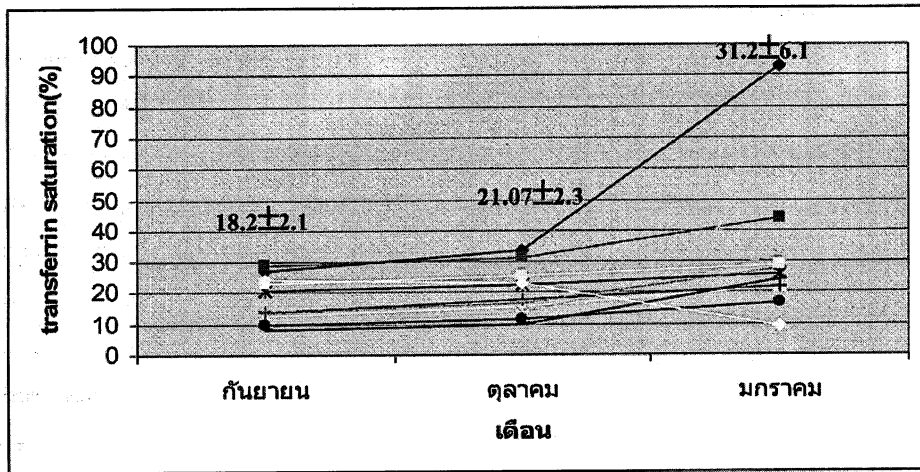
รูปที่ 1 แสดงค่า Hematocrit (%) ของผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้ารับการศึกษ เปรียบเทียบก่อนและหลังได้ intravenous iron



รูปที่ 2 แสดงค่า Ferritin เปรียบเทียบก่อนและหลังการให้ intravenous iron

ค่า iron study (serum ferritin, transferrin saturation(TSAT)) พบว่าค่าของทั้ง serum ferritin และ transferrin saturation (TSAT) ของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังให้ intravenous iron เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้ง 2 ค่า (รูปที่ 2, รูปที่ 3)

เมื่อสังเกตค่าของ mean hematocrit เดือนที่ 1 และเดือนที่ 4 หลังจากได้รับ intravenous iron พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ hematocrit อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (รูปที่ 1) รวมถึงค่า mean serum ferritin และ mean TSAT เดือนที่ 1 และเดือนที่ 4 หลังจากได้รับ intravenous



รูปที่ 3 แสดงค่า transferrin saturation (TSAT) % เปรียบเทียบก่อนและหลังการให้ intravenous iron

iron มีการเพิ่มขึ้นของค่า mean serum ferritin และ mean tran-sferrin saturation (TSAT) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เช่นกัน

วิจารณ์

ภาวะ erythropoietin-hyporesponsive anemia (EHA) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดยังคงเป็นปัญหาที่พบได้เสมอ โดยที่สาเหตุที่พบได้บ่อยคือภาวะ iron deficiency^{4,5} แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับ iron supplement ทางปากอยู่แล้วก็ตาม อาจเกิดจากปัญหาการดูดซึมยาใน ตัวผู้ป่วยเองหรือเกิดอาการข้างเคียงจากยา เช่น ปวด เสียดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ทำให้ได้ยาไม่ครบรวมทั้งการ รับประทานยาอื่นที่อาจทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กจากทาง เติ้นอาหารลดลง เช่น ยาลดกรด ยากลุ่ม phosphate-binder เป็นต้น หรืออาจเกิดจากภาวะ functional iron deficiency เอง^{1,6,9} โดยเชื่อว่าเกิดจากการได้รับ erythropoietin ทำให้ มี erythroid cell proliferation มากซึ่งเพิ่มความต้องการของ ธาตุเหล็กจนทำให้ร่างกายไม่สามารถขนย้ายธาตุเหล็กจาก storage pool ออกมาสนับสนุนได้เพียงพอ⁷ ดังนั้นจึงทำให้ parenteral iron เข้ามามีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้

มากขึ้น^{5,8,10}

จากการศึกษานี้พบว่า พบผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะ iron deficiency anemia 47% แม้ว่าผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ iron supplement ทางปากอยู่แล้วก็ตาม และผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้รับการให้ erythropoietin ใน dose เฉลี่ยที่สูงเมื่อเทียบกับ The National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQITM) Guideline ในปี พ.ศ. 2544¹¹ ซึ่งแนะนำให้ให้ erythropoietin สำหรับการฉีด subcutaneous สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 120-180 IU/กิโลกรัม/สัปดาห์ (ในการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับ subcutaneous erythropoietin dose เฉลี่ย 141.3 ± 16 IU/กิโลกรัม/สัปดาห์) ทำให้แน่ใจได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการ ศึกษาได้รับ erythropoietin ที่พอเพียง และการศึกษานี้ยัง แสดงให้เห็นถึงผู้ป่วยในภาวะ iron deficiency anemia ใน เปอร์เซ็นต์ที่สูง (47%) โดยผู้ป่วยถึง 34% ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ iron study ไม่ได้อยู่ในภาวะ absolute iron deficiency anemia (serum ferritin < 10 ng/ml และ transferrin saturation (TSAT) $< 20\%$) ยังสามารถเพิ่ม Hct (%) ได้โดยการให้ intravenous iron โดยไม่ต้องเพิ่มปริมาณ ของ erythropoietin ดังนั้นสำหรับการให้ intravenous iron

ในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดสม่ำเสมอ และมีค่า iron study ไม่เข้ากับภาวะ iron overload (serum ferritin > 800 ng/ml และ transferrin saturation (TSAT) > 50%) เป็นสิ่งจำเป็น และช่วยประหยัดงบประมาณค่ายา erythropoietin ด้วย จากการศึกษาที่ บ่งบอกว่าไม่มีตัวแปรใดที่จะสามารถบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิดภาวะ iron deficiency anemia พึ่งให้สงสัยในทุก ๆ รายที่มีภาวะซีดโดยที่ได้ปริมาณของ erythropoietin ตามคำแนะนำแล้ว และไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะซีดของผู้ป่วย

การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ intravenous iron ในการรักษาภาวะ iron deficiency anemia สามารถเพิ่ม Hematocrit (%) จาก $30.9 \pm 0.5\%$ เป็น $32.6 \pm 0.2\%$ และ $35.2 \pm 1.1\%$ หลังการรักษาด้วย intravenous iron ครบ 1 เดือนและ 4 เดือนตามลำดับ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่เกิดผลข้างเคียงของ intravenous iron therapy¹² เช่น Anaphylactic-type reaction, hypotension, bronchospasm, chest pain, flushing

เอกสารอ้างอิง

1. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis 1997 ; 30(suppl 3) : S192-S240.
2. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 319-33.
3. 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 : 420-5.
4. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin should be fully investigated and treated. Br Med

J 1995 ; 310 : 1424-5.

5. Sunder-Plassman G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 : 2070-6.
6. บุญธรรม จิระจันทร์, ประเสริฐ ธนกิจจารุ. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 1998 ; 4 : 215-31.
7. Cavill I, Macdougall IC. Erythropoiesis and iron supply in patients treated with erythropoietin. Erythropoiesis 1992 ; 3 : 50-5.
8. Silverberg DS, Iaina A, Peer G. Intravenous iron supplementation for the treatment of anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis : Am J Kidney Dis 1996 ; 27 : 234-8.
9. Horl WH, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G. How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEPO therapy-a consensus report. Nephrol Dial transplant 1996 ; 11 : 246-50.
10. Silverberg DS, Blum M, Peer G. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. Nephron 1996 ; 72 : 413-7.
11. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. Am J Kidney Dis 2001 ; 37(1 suppl 1) : S182-S238.
12. Fishbane S, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996 ; 28 : 529-34.