

L-CARNİTİN TEDAVİSİNİN HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA ERİTROSİT YAŞAM SÜRESİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF L-CARNITINE TREATMENT ON ERYTHROCYTE SURVIVAL IN HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

S.Şen, M.Yüksel

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, * Nükleer Tıp Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

L-Carnitine'in diyaliz hastalarındaki anemiyi düzeltici mekanizması tam açıklanamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, diyaliz hastalarında L-Carnitine tedavisinin anemi ve eritrosit yaşam süresi (EYS) üzerine etkilerini araştırdık. 15'i Hemodiyaliz (HD), 16'sı Devamlı Ayaktan Periton Diyaliz (DAPD) tedavisi gören 31 hasta ve 44 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hasta gruplarına 4 ay 2gr/gün, izleyen 12 ay 20-25 mg/kg/haftada 3 gün L-C (HD'de İ.V., DAPD de P.O.) uygulandı. Başlangıç, 4, 16 ay sonra Cr-51 ile EYS incelemeler yapıldı. Başlangıçta kontrolden düşük olan Hemogloblin-Hb, Hematokrit -Htc, eritrosit -Er değerleri tedaviden 4 ve 16 ay sonra yükseldi. Kontrol grubundan (29.4±7gün) düşük olan hasta EYS, 16±6 günden 6 ayda 22.6±10 ve 12 ayda %51 yükselişle 24.2±6 güne çıktı. DAPD'de kreatinin (sKr), HD grubunda üre düştü. Her ikigrubda serum albumin (Alb) ve total protein (t.prot) arttı. Kontrol grubundan düşük olan hasta gruplarının plazma free camilin (FC) değerleri belirgin derecede yükseldi. Bulgularımız, L-C nin anemiyi düzeltici etkisinin öncelikle EYS'nin uzamasından kaynaklandığını göstermekte ve Hb sentezine etkisini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyaliz, L-carnitine, Anemi, Eritrosit yaşam süresi

GİRİŞ

Anemi, HD ve DAPD tedavisindeki son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda önemli bulgudur. Multifaktöriyel olan renal aneminin en önemli nedeni eritropoetin (EPO) yapım azlığı sonu yetersiz eritropoездir (1). Diğer önemli bir neden sık kan alma ve diyalizle ile kan kaybının kolaylaştırdığı demir yetersizliğidir (2). Folat ve Vitamin B 12 yetersizliği (3),

SUMMARY

Renal anemia improves after L-Carnitine (L-C) administration to patients on chronic dialysis due to causes that remain unclear. Our study was designed on dialysis patients to investigate effects of L-C on anemia and on erythrocyte survival (ES) which is important in anemia. This study consisted 15 Hemodialysis (HD), 16 Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (DAPD) patients and 44 healthy subjects. Patients received L-C 2 g /day for 4 months then 20-25 mg/kg 3 days a week, for following 12 months. At initial, after 4 and 16 months biochemically, and initial, after 6, 12 months ES were investigated. Initial free carnitine (FC) level in patients (was lower than that of controls and increased during 16 months. An increase in Haemoglobin -Hb, Hematocrit-Htc, Erythrocytes -Er was occurred 4 months after, and continued in following 12 months. ES was prolonged from 16±6 days to 22.6±10days in 6th and to 24.2±6 days in 12th months. In serum, Albumin (Alb) increased, creatinin decreased in 16th month in DAPD group. Alb increased, urea decreased n HD group. Our findings suggest that the improvement in anemia was mainly due to prolonged ES with L-C treatment. We also thought that L-C might has an effect on Hb sentesis.

Key words: Dialysis, L-carnitine, anemia, erythrocyte survival

üremik inhibitörler (4), hiperparatiroidi (5), inflamasyon (6) ve alüminyum intoksikasyonu (7) diğer nedenlerdir. Kısalmış EYS'ne bağlı hafif hemoliz de anemide önemlidir (8). HD hastalarındaki L-C eksikliğinin etkili olduğu (9) ve L-C tedavisi ile anemide düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir (10). Ancak uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonunda rol alan L-C'nin, anemiyi düzelticii mekanizması açıklanamamıştır. L-C

tedavisi ile Er Na-K-ATPase inhibisyonunda ve artmış ATP konsantrasyonunda azalma(1), L-C'nin Er membran stabilitesi artışı ile anemiye düzelttiğini düşündürmüştür(12). Bu hipotezden hareketle, düzenli HD ve DAPD tedavisindeki hastalara L-C tedavisi uygulayarak, hematolojik profil ve EYS'ne etkilerini araştırdık.

GEREÇ - YÖNTEM

Çalışmaya 15'i HD ve 16'sı DAPD tedavisi gören, yaş ort. 46 ± 15 yıl (20-65) olan 13 kadın (K), 18 erkek (E) stabil durumda 31 hasta alındı. SDBY nedenleri; 10 glomerulonefrit, 12 pyelonefrit, 4 reflü nefropati ve 5 nedeni ayırd edilemeyen idi. Diabetes Mellitus, kollajenoz, malignite, amiloidoz v.b. sistemik hastalığı olanlar ve 4 hasta (2 HD, 2 DAPD) aneminin L-C'ye yanıt vermemesi nedeni ile 4 ay içinde EPO tedavisine geçildiğinden çalışma dışı bırakıldı. Kontrol olarak yaş ort. 44 ± 7 yıl (21-64) olan 44 (20 K, 24 E) sağlıklı birey alındı.

Hemodiyaliz tedavisi kapiller diyalizör (Hemophan 1 m²) ve bikarbonat diyalizat kullanılarak 240-250 ml/dk kan akım ve 500 ml/dk diyalizat akım hızında 3 x 4.5 saat/hafta B.Braun Secura diyaliz makinaları ile yapıldı. DAPD tedavisi %1.36-2.27g Dextroz içeren (Dianel-Baxter) 2 litrelik periton diyaliz solüsyonu günde 4 değişim ile uygulandı. Çalışma süresince önceki tedavi devam ettirildi; Tüm hastalara günde 500-750 mg Ca içeren 2-3 g kalsiyum asetat, 0.25 - 0.50 µg inaktif D vitamini, 1 tb polivitamin (10mg B1, 2 mg B2 ve B6, 3 meg B12, 100mg C, 20 mg nicotinamide, 2.5 mg folik asid) oral olarak HD hastalarına 2, DAPD hastalarına 1 kapsül 175mg Fe içeren ferrum fumarat (3.5mg B1 ve B2, 2mg B6, 3mg B12, 75 mg C, 15 mg nicotinamide, 20mg folik asid) oral, 100 mg methenolone enanthate ayda bir İ.M. ve HD hastalarına ayda bir 1000 g vitamin B12 İ.V. 4 aylık L-C tedavisi ile sFe'deki düşme sonu ferrum fumarat dozu DAPD hastalarında %100, HD hastalarında %50 artırıldı.

Kontrol ve hasta bazal kan örnekleri alındı ve kg/m² olarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB-DKB) ölçüldü. 10 sağlıklı, 22 hasta (10 HD, 12 DAPD) da Cr 51 ile EYS ölçüldü. Hastalara 4 ay 2 gr/gün, izleyen 12 ay 20-25mg/kg/ haftada 3 gün L-C tedavisi uygulandı (4 ay HD hastalarına 3 gün İ.V., 4 gün oral, izleyen 12 ay diyaliz sonu İ.V., DAPD hastalarında oral). Aylık rutin kontrolleri yapılarak, tedaviden 4 ve 16 ay sonra biyokimyasal ile 6 ve 12 ay sonra EYS incelemeleri tekrarlandı.. Serumda, sFe, Fer, üre, sKr, t.Prot, Alb,

fosfat (sP), intakt paratiroid hormon (iPTH), folik asid (fol A.), vitamin B12 (VitB12), vitamin C (VitC) ve plazma free carnitine (FC) düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel yöntem: Kontrol grubu ile total hasta verilerinin karşılaştırılmasında *independent t* ; gruplar arası karşılaştırmada ANOVA *post-hoc Tukey* ve *dependent t*; 0, 6 ve 12 ay EYS karşılaştırılmasında *Wilcoxon* ; HD, DAPD ve kontrol EYS karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* ve total hasta veri ilişkileri araştırılmasında *Pearson* korelasyon testleri kullanıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırmalı değerleri **Tablo-1**'de verilmiştir. Her üç grubun yaş, VKİ, kan basıncı farklılığı anlamlı bulunmadı. Kontrol grubuna göre hasta gruplarında Hb, Htc, Er düşük, OEV ve Fer yüksek, sFe değeri DAPD'de düşük bulundu. Hasta gruplarında üre, sKr, sP, İPTH yüksek; t.Prot, Alb laboratuvar sınırları içinde olmakla birlikte düşük bulundu. DAPD grubunda folik A, her iki hasta grubunda Vit B12 yüksek, FC düşük bulundu. DAPD grubunda, HD grubuna göre Htc, folik A düşük, VitB12 yüksek bulundu. 31 hastada Hb değeri ile yaş (r=0.371, p=0.041) ve VKİ (r=0.390, p=0.032) sFe ile vitC (r=0.413, p=0.021) ve OEV (r=0.037, p=0.039) arasında pozitif ilişki saptandı.

HD grubunda (**Tablo-2**), başlangıç değere göre 4 ay sonraki Hb, Htc ve Er, DAPD grubunda (**Tablo-3**) Hb ve Htc'de anlamlı yükselme gözlemlendi. 16 ay sonra her iki grubun Hb, Htc ve OEV değerleri başlangıçtan yüksek bulundu. 4 ay sonra her iki grupta sFe; DAPD grubunda Fer anlamlı derecede düştü. Tedavideki demirin artırılmasıyla 16 ay sonra HD'de Fer, DAPD'de sFe başlangıçtan yüksek değere ulaştı. HD grubunda 4 ay sonu sKr, 16 ay sonu üre; DAPD grubunda 16 ay sonu sKr düşük bulundu. HD grubunda 4 ay sonra t.Prot, 4 ve 16 ay sonra albümin ile DPAD grubunda 4, 16 ay sonu t.Prot ve albümin değerleri yüksek bulundu. Her iki grupta İPTH değişmedi, plazma FC belirgin arttı. EYS tedaviden önce kontrol grubundan düşük, tedaviden 6 ve 12 ay sonra farksız bulundu (**Tablo-4**).

TARTIŞMA

Carnitine (C), uzun zincirli yağ asitlerinin, beta oksidasyonunun olduğu mitokondrilere taşınmasında, metabolizmasında ve enerji oluşumunda önemli araçtır (13). Nutrisyonel element olan C in (14) metabolizması HD hastalarında bozulmaktadır (15). Plazma total C normal olduğu halde, plazma ve kas FC düşük (16), C esterleri belirgin artmıştır (9). Molekülünün küçük (162

Tablo 1: Kontrol ve HD, DAPD Hasta Gruplarının Bazal Klinik ve Laboratuvar Değerleri

Değerler	Kontrol (n=44)	HD (n=15)	CAPD (n=16)	p (HD-DAPD)
Yaş yıl	44.77±7	47.66+-15NS	44.56+-15NS	NS
BMI kg/m2	25.46±2.7	21.9±3.3NS	24.09±3.5NS	NS
SBP mmHg	120±8	143±24NS	143.3±25NS	NS
DBP mmHg	79±5	84.5±12NS	87.8Ü7NS	NS
Hb gr/dl	13.66±1.6	8.79±1.3*	9.16+1.9*	NS
Hct %	42.64±4.6	27.66±4.25*	29.75±5.1*	0.043
sFe mgr/dl	98±23	84±22NS	76±14#	NS
Fer mgr/dl	70±59	311+-296*	282+258*	NS
Ure mg/dl	28±9	149±19*	115±19*	0.000027
sKr mg/dl	0.84±0.1	8.96+-1.9*	8.7±2.7*	NS
t.Prot. gr/dl	7.49±0.4	6.96±0.6*	6.55±0.6*	NS
Alb gr/dl	4.66±0.4	3.92±0.5*	3.59±0.4*	NS
sP ng/dl	3.43±0.7	6.36+-1.7*	6.02+1.7*	NS
IPTH pg/ml	24±10	437±554*	397+568*	NS
Fol.A. ng/ml	9.79±4.1	11.4±6.2NS	15.81±5.1*	0.039
VitB 12 pg/ml	349±123	1287±631*	628±334#	0.001
VitC	0.95±0.2	0.82±0.3NS	0.91+0.4NS	NS
FC µmol/L	38.9±10.7	30.4±6\$	33.3±5.8NS	NS

Initial vs control: #: p<0.004;İ: p<0.008; *p<0.000

Tablo 2: HD grubunun başlangıç, 4 ve 16 ay L-C tedavisi sonu değerler

Değerler	Başlangıç	4 ay T.S.	16 ay T.S.	p (Başlangıç-16.ay)
Hb gr/dl	8.78+1.3*	9.36±1.5£	10.14+1.9	0.0002
Hct %	27.7±4.3*	29.5±4.9	31.2±6.1	0.0013
ErxlO4/mm3	276±44*	311±47	319±55	0.024
OEVfl	90±4.8	90±4.4§	94±3.7	0.0072
sFe mgr/dl	84±22\$	66±24£	85±15	NS
Fer mgr/dl	311±296	297±334£	571±375	0.0026
Ure mgr/dl	149±18	156±24£	129±24	0.023
sKr mgr/dl	8.96±1.9*	8.33+1.7	8.24+1.7	NS
t.Prot gr/dl	6.96±0.6*	7.41+0.5	7.27+0.3	NS
Alb gr/dl	3.92±0.4&	4.32±0.3	4.55±0.3	0.002
iPTH pg/ml	437±554		456±492	NS
FC µmol/L	31±5.9		53+-13.7	0.0000

Başlangıç-4.ay: *: p<0.05; \$:p<0.005; &;p<0.0005 ; 4.-16.ay: £:p<0.05; §: p<0.005

Tablo 3: DAPD grubunun başlangıç, 4 ve 16 ay L-C tedavisi sonu değerler

Değerler	Başlangıç	4 ay T.S.	16 ay T.S.	p (Başlangıç-16.ay)
Hb gr/dl	9.16±1.8*	10.18±1.9§	11.87±2.5	0.0003
Hct %	29.8±5.1*	32.5±5£	35. U7.4	0.0028
ErxlO4/mm3	328±72	345±95	378±80	0.0043
OEVI	90±4.9	90±3.3§	93±4.2	0.0043
sFe mgr/dl	76±14&	63±13¥	84±19	0.0157
Fer mgr/dl	282±258\$	189±159£	480±378	NS
Ure mgr/dl	115±19	111±25	108±30	NS
sKr mgr/dl	8.7±2.7	8.04±2.5	7.36±2.7	0.0292
t.Prot gr/dl	6.55±0.56\$	6.98±0.6£	7.48±0.3	0.0000
Alb gr/dl	3.59±0.44&	3.98±0.4¥	4.72±0.6	0.0000
iPTH pg/ml	397±568		401±498	NS
FC mol/L	33±5.8		48±10.4	0.0000

Başlangıç-4.ay: *: p<0.05; \$:p<0.005; &;p<0.0005
4.-16.ay: £:p<0.05; §: p<0.005; ¥: 0.000

Tablo 4: Kontrol ve hasta grup başlangıç, 6. ve 12 ay LC tedavi sonu Cr-51 EYS değerleri.

Parametreler	Kontrol G (n=10)		Hasta G (n=22)	
		Başlangıç	6 ay T.S.	12 ay T.S.
EYS gün	29.4±7.2#	16±5.5	22.6±9.9\$	24.2±5.5&
ErxlO3/mm3	4725±648#	2913±524	3194±684\$	3623±732£
Hb gr/dl	13.56±1.6#	8.98±1.7	9.79*1.7\$	11.02±2.3*
sHct%	42.99±4.9#	28.76±4.7	31.01±5.1\$	33.21±6.9£

Kontrol-Başlangıç: #: p<0.000 ; Başlangıç-6.ay: \$:p<0.005;
Başlangıç-12.ay: &;p<0.005; £:p<0.0005; *: p<0.0000;

ve solübl oluşu diyalizle kaybına yol açar. Wanner ve ark. (9) 4 saatlik diyaliz sonunda FC'de %75, kısa ve uzun zincirli acil C'de %50 - 60 düşme gözlemişler. Sentez ve metabolizmasında yer alan renal parankimal kayıp ve L-C'den zengin süt ve et ürünlerinin kısıtlanması diyaliz hastalarında L-C azalmasına yol açar (17). Diyalizata geçiş ve böbrekle FC'nin tutulup, acil C'nin atılma işleminin diyalizle sağlanamaması C metabolizma bozukluğunu kolaylaştırmaktadır.

Trovato ve ark. (10) . L-C tedavisi ile HD hastalarındaki anemide belirgin düzelmeye gözlemişler. L-C tedavisi ile HD hastalarındaki Na-K-ATPase inhibisyonunda kısmen düzelmeye (11) ve artmış Er ATP de azalma, L-C'in Na-K-ATPase pompa inhibisyonunu

azaltarak Er duvarındaki fosfolipid yapısını ve Er membran stabilitesini düzelterek anemiyi iyileştirdiğini düşündürmüştür (12). L-C'nin HD hastalarında globuler frajiliteyi etkilemediği görüşüne karşı (18) artmış Er ozmotik frajilitesinin L-C tedavisi ile azalması (19) ve serum L-C düzeyi ile frajilitenin ters ilişki göstermesi (20) bu hipotezi (12) desteklemekle birlikte L-C'in anemiyi düzeltici etki mekanizması açık değildir.

L-Carnitine'in EYS'ne etkisini inceleyen, bilgimiz dahilindeki tek çalışmada Kletzmayer ve ark. (21) 6 ay EPO alan ve 4 ay 5-25mg/kg diyaliz sonu İ.V. L-C tedavisi eklenen 5 hastanın ikisinde EYS'nde %20 uzama gözlemişler. Ancak HD hastalarında EPO tedavisi ile EYS'nin uzadığı (22), uzamanın 6 aya göre

1 yılda daha belirginleştığı (23) tarafımızdan da gözlenmiştir (24). Ayrıca 4 aylık L-C tedavisi ile EYS'de değişiklik oluşmadığını gözledik (25). Bu da EPO alan sınırlı sayıda hastadaki EYS artışını tedaviye eklenen L-C ile açıklamayı güçleştirmektedir.

Çalışmamıza alınan hastalara L-C tedavisi 16 ay gibi uzun bir süre tek başına verilmiş, ve daha önceki tedavilerinde EYS'ni etkileyecek değişiklik yapılmamıştır. Çalışmamızın başlangıcında, hastalarımızda vitamin, demir ve protein metabolizmasında bozukluk yoktu. Bu da hastalarımızdaki Hb, Htc ve Er değerlerindeki yükselmenin L-C'in eritrosit membran stabilitesini düzelterek EYS'ni uzatıcı etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. Anemideki düzelme ile birlikte düşük plazma FC değerindeki artış da düşüncemizi desteklemektedir. Hastalarımızda daha önce yeterli olan serum demirinin (DAPD grubunda kontrolden düşük ancak laboratuvar sınırları içerisinde) L-C tedavisi ile 4 ayda düşmesi, tedavideki demirin artırılması sonunda doku demiri ile birlikte başlangıç değeri geçmesi, Hb değerinin Htc ve Er'den daha fazla artması ve belğin Alb artışı olması L-C'nin eritropez ve Hb sentezine de etki ettiğini düşündürmektedir. Önceki bildirimlerden (10) farklı şekilde L-C tedavisi ile sFe'deki düşme bu etki ile ilişkili olabilir.

Bulgularımız L-C yetersizliğinin diyaliz hastalarındaki aneminin gelişmesinde rol oynadığını, L-C tedavisiyle anemideki düzelmelerin özellikle EYS'ni uzatıcı etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. EYS uzaması, OEV ve Alb de artışla birlikte doku demiri yükselirken Hb artışının daha belirgin olması L-C'in Hb sentezi üzerine etkilerinin de araştırılmasını gerektirmektedir. Aneminin yanı sıra protein metabolizmasına da olumlu etkilerini gözlediğimiz L-Carnitine'in yaşam kalitesini artırmak ve tedaviyi ekonomik kılmak için yanıt veren diyaliz hastalarında daha düşük dozda kullanımının yararlı olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Winearls CG. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl2):3-9.
2. Sunder-Plassmann G, Hod WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997;47:141-157.
3. Hampers CL, Streiff R, Nathan DG, Snyder D, Merrill JP. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long term hemodialysis. *N Engl J Med* 1967;276:551-554.
4. Eschbach JW, Adamson JW, Cook JW. Disorders of red blood cell production in uremia. *Arch Intern Med* 1970; 12:812-815.
5. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-175.
6. Krantz SB. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994; 307:353-359.
7. Kaiser L, Schwartz KA. Aluminium-induced anemia. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(5):348-351.
8. Eschbach JW, Frank DJr, Adamson J, Kuhn I, Serbner BH, Fischen CA. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *N Eng J Med* 1967; 276:253-258.
9. Wanner C, Forstner-Wanner S, Rossle C, Furst P, Schollmeyer P, Hörl WH. Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: Effect of L-carnitine supplementation. *Kidney International* 1987; 32 (Suppl22):S132-S135.
10. Trovato GM, Ginardi V, Di Marco V, Dell'aira AE, Corsi M. Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr TherRes* 1982; 31(6): 1042-1049.
11. Labonia WD, Morelli OH Jr, Gimenez MÍ, Freuler PU, Morelli OH. Effects of L-carnitin on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidney International* 1987; 32:754-759.
12. Donatelli M, Terrizi G, Zummo G, Russo V, Bucalo ML, Scarpinato A. Effects of L-carnitine on chronic anemia and erythrocyte adenosine triphosphate concentration in hemodialysis patients. *Curr Ther Res* 1987;41(5):620-624.
13. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In Ferrari R, Dimaro S, Sherwood G eds. L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. Academic Press Ltd, London, 1992;5-21.
14. Borum Pr, Bennet SG. Carnitine as an essential nutrient. *J Am Coll Nutrition* 1986; 5:177-182.
15. Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L, et al. Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Contr Nephrol* 1988;65:1-23.
16. Bellunghieri G, Savica V, Nallmace A, et al. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983; 3:523-531.
17. Gilbert Ef. Carnitine deficiency. *Pathology* 1985; 17:161-169.
18. Labonia WD. L-carnitine effect on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5): 757-764.
19. Berard E, Barrillon D, Iordache A, Bayle J, Cassuto-Viguier E. Low dose of L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients. *Nephron* 1994; 68:145.

20. Matsumura M, Hatakeyama S, Kani I, Mabuchi H, Muramoto H., Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 1996; 72:574-578.
21. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney International* 1999; 55 (Suppl69):S93-S99.
22. Schwartz AB, Kahn SB, Kelch B, Kim KE, Pequignot E. RBC improved survival due to recombinant human erythropoietin explains effectiveness of less frequent low dose subcutaneous therapy. *Clin Nephrol* 1992; 38(5): 283-289.
23. Polenakovic M, Sikole A. Is erythropoietin a survival factor for red blood cells? *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(8): 1178-1182.
24. Yüksel M, Sen S, Belce A, et al. The effect of erythropoietin (EPO) treatment on red blood cell survival (RBCS), radical oxygen species (ROS) and antioxidants in dialysis patients (DPTs). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9): A259 [abstract].
25. Sen S, Yüksel M, Gümüştaş K, et al. The effect of L-Carnitine on anemia, RBC survival, dyslipidemia, endothelial function in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6): A165 [abstract].