

DİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOİETİN VE L-KARNİTİN TEDAVİSİNİN ANEMİ, ERİTROSİT YAŞAM VE OSMOTİK FRAJİLİTEYE ETKİSİ

EFFECTS OF ERİTROPOİETİN AND L-CARNITINE ON ANEMIA, ERYTHROCYTES LIFE AND FRAGILITY IN DIALYZED PATIENTS

Saniye Şen, Mahmut Yüksel*, Sedat Üstündağ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,
* Nükleer Tıp Bölümü. EDİRNE

ÖZET

Diyaliz hastalarındaki anemide, eritropoiein (EPO) tedavisiyle belirgin şekilde, L-Karnitin (LK) tedavisiyle kısmen düzelme olmaktadır. Ancak, bu ilaçların etki mekanizması iyi belirlenmemiştir. Çalışmamızda, EPO ve LK'in eritrosit yaşam süresi (EYS), osmotik fragilitesi (OF), lipid peroksidasyonu (malonyl dialdehid-MDA) ve eritrosit içi antioksidan enzim (süperoksit dismutaz-SOD) üzerine etkileri inceleyerek, anemiye düzeltici etki mekanizmalarını araştırmayı amaçladık. 51 stabil durumdaki düzenli diyaliz hastası (30'u hemodiyaliz-HD, 21'i Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi-SAPD) ile kontrol grubu olarak 44 sağlıklı birey çalışmaya alındı. 22 hastaya 61±21 U/kg haftada iki kez S.C. EPO 16 ay ve anemisi daha hafif olan ve/veya EPO sağlanamayan 35 hastaya ilk dört ay 2gr/gün izleyen 12 ay 20-25 mg/kg haftada üç gün LK verildi. Aylık kontrollerde, başlangıç ve 16 ayda OF, Serbest Karnitin (SK), MDA ve SOD ölçümleri tekrarlandı. Başlangıç, 6 ve 12 ayda, 10 sağlıklıda, EPO grubundaki 10, LK grubundaki 22 bireyde Cr¹ ile 1/2 EYS ölçüldü. Her iki ilaçla tedavi sonunda; başlangıçta kontrolden yüksek olan OF, MDA da azalma, düşük olan EYS, SC, EPO ve SOD yükselme ile anemide düzelme gözlemlendi. Çalışmamızda, LK'in lipid peroksidasyonda, EPO'nin kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarıcı etkisine ek olarak, hem lipid peroksidasyonu hemde antioksidan sistemde düzelme yaparak, OF'de azalmayla EYS'ni uzatarak anemiye düzelttiklerini gözledik.

Anahtar Kelimeler: Diyaliz, Anemi, Eritrosit Osmotik Fragilite, Eritrosit Yaşamı, Eritropoietin, L-Ka in itin

GİRİŞ

Diyaliz hastalarındaki anemi çok etmenlidir. Renal parankim kaybına bağlı eritropoietin (EPO) yapım eksikliği (1), toksik inhibitörler, diyalizle kaybın belirginleştirdiği demir, vitaminler (2), L-Karnitin (LK) yetersizliği (3), eritrosit yaşam süresi (EYS) kısalığı (4),

SUMMARY

Anemia in dialysis patients, improves significantly with eritropoietin (EPO), and slightly with L-Carnitine (LC) treatment. But, the improving mechanisms of this drugs are not well established. For investigation mechanisms, to evaluate of EPO and LC on erythrocytes survive (RBCs), and osmotic fragility (OF), lipid peroxidation as malonyl dialdehyde-MDA and intraerythrocyte superoxide dismutase-SOD that related anemia occurrence, was aimed. This study performed on 51 stable dialysis patients (30 of them were treated with hemodialysis, and 21 of them were treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis). 44 healthy individuals included as a control group. EPO was given to 22 patients S.C. 61 ±21 U/kg/twice a week S.C. for 16 months. LC was given 2 gr/day for first four months then 20-25 mg/kg/three day in a week for following 12 months. In addition monthly controls at initial, after 16 months OF, MDA, SOD and free Carnitine (FC) and initial, at 6 and 12 months RBCs Cr¹ 1/2 (in 10 healthy, 10 EPO, 22 LC group) were measured. Increased OF, MDA and decreased RBCs, FC, SOD were found at initial. After treatment, all of these were improved, but SOD only EPO group. Our findings suggest that LC improves anemia by decreasing lipid peroxidation, EPO improves anemia, by both lipid peroxidation and antioxidant system in addition its erythropoietic effect.

Key Words: Dialysis, Anemia, Erythrocytes Osmotic Fragility, Erythrocytes LIFE, Erthropoietin, L-Carnitine

osmotik fragilite (OF) artışı (5) anemi gelişiminde önemli rol alırlar. Bu hastalardaki EYS kısalığı, artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonla ilişkilidir (6). Bu da lipid peroksidasyonunu azaltan, antioksidan sistemi güçlendiren (7,8) ve EYS'ni uzatan EPO'in OF'yi de azaltabileceğini düşündürür. Öte yandan diyaliz

hastalarındaki eritrosit membran frajilitesi artışının LK yetersizliği ile ilgili olduğu (10), ve LK tedavisi ile bu hastalardaki anemide düzelme olduğu bildirilmiştir (11). Ancak, mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Üremide oluşan ATP pompa inhibisyonunu azaltması, lipid peroksidasyonu azaltarak membran stabilite artışını sağlayabilir (12). Bu nedenle, LK'in, EPO'e benzer lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisinin, aneminin iyileşmesinde etkili olabileceğini düşünerek, EPO ve LK tedavisinin diyaliz hastalarındaki anemide önemli rol alan, EYS, OF, lipid peroksidasyon ve eritrosit içi antioksidan sistem üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, en az altı aydır diyaliz tedavisi görmekte olan, 19-68 yaş arasındaki, 34 HD, 23 SAPD tedavisi gören ve 30'u kadın (K), 27'si erkek (E) toplam 57 stabil durumdaki diyaliz hastasında başlatıldı. Yaşlan 21-64 yıl arasında değişen, 20'si K, 24'ü E olan 44 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Malignite, konjestif kalp yetmezliği, infeksiyon,diabetes mellitus, amiloidoz, multipl myeloma, kollagenoz vb. sistemik hastalığı olanlar ile anemiye yol açan neden bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol ve hasta gruplarının, ayrıntılı başlangıç incelemeleri yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı ve anemisi daha belirgin olan 22 hastaya EPO, anemisi daha az belirgin olan ve/veya EPO tedavi olanağı olmayan 35 hastaya LK tedavisi uygulandı. Hastaların aylık kan sayımları, serum demir (sFe) ve transferrin (Trf) saturasyonları ölçüldü. Başlangıç ve 16 aylık tedavi sonunda tam kan sayımı, biyokimyasal incelemelerle, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), eritrosit (Er) sayımı, ortalama eritrosit volümü (OEV), kreatinin (sKr), sFe, Trf, albumin (Alb), SK,Folik Asit (Fol A), B12 vitamini (Vit-B12), C vitamini (Vit-C), OF, MDA, eritrosit içi SOD ölçümleri yapıldı. EPO tedavisi uygulanan 5'i HD, 5'i SAPD tedavisi gören toplam 10 hasta ile LK verilen 10'u HD, 12'si SAPD tedavisi gören toplam 22 hasta ve 10 sağlıklıda (6 K, 4 E) başlangıç 6,12 ayda Cr⁵¹ ile 1/2 EYS ölçüldü.

EPO Grubu: 19-68 yaş arasındaki; 17'si HD, 5'i SAPD tedavisi gören, 14'ü K, 8'i E olan 22 hasta alındı.EPO tedavisi 2x50/kg/ S.C haftada 2 gün olarak başlandı, aylık Hb, Htc, sFe, Trf saturasyon değerlerine göre doz düzenlendi. EPO, %30 Htc değeri hedeflenerek haftada iki kez 20-100 IU/kg S.C. (ort. 61=21 IU/kg) 16 ay verildi. Doz artırıldığı halde ilk dört ayda iki hastada tedaviye yanıt alınamadı. Kemik iliği biyopisinde yağlanma-aplazi ve diyaliz amiloidi saptanan bu hastalar çalışma dışı bırakılarak 20 hastayla çalışma tamamlandı.

LK Grubu: 20-65 yaş arasındaki; 17'si HD, 18'i SAPD tedavisi gören, 16'sı K, 19'u E olan 35 hasta alındı. LK ilk dört ay 2 gr/gün, izleyen 12 ay 20-25 mg/kg/haftada 3 gün SAPD hastalarına oral, HD hastalarına ilk dört ay haftanın üç günü İ.V., dört günü P.O. ve izleyen 12 ay diyaliz sonu İ.V. olarak verildi. Aneminin LK'ne dört ayda yanıt vermemesi ile dört hastada (2 HD,2 CAPD) EPO tedavisine geçildiğinden 31 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hemodiyaliz, hemofhan kapiller diyalizör ve bikarbonat diyalizat kullanılarak 240-250 ml/dk diyalizat akım hızında haftada 3 gün 4,5 saat yapılmakta idi. SAPD tedavisi, % 1.36-2.27 g Dextroz içeren (Dianel-Baxter) 2 litrelik periton diyaliz solüsyonunun günde 4 değişimi ile uygulandı. Çalışma süresince önceki tedavi devam ettirildi; tüm hastalara günde 500-750 mg Ca⁺⁺ (2-3 g kalsiyum asetat) 0.25 - 0.50 mg D vitamini, 1 tb polivitamin (10mg B1,2 mg B2, 3 mcg B12, 100 mg C, 20 mg nicotinamide, 2.5 mg folik asid) ve HD hastalarına 2, SAPD hastalarına 1 kapsül 175 mg Fe içeren ferrum fumarat oral olarak, 100 mg methenolone enanthate ayda bir İ.M. ve HD hastalarına ayda bir Vit B12 1000 mg İ.V. uygulandı. Çalışma boyunca sFe 65 mg/ml, transferrin saturasyonu %20'den yukarı tutulacak şekilde demir dozu ayarlandı.

EYS Ölçümü: Diyaliz öncesi 20 mi kan ACD solüsyonlu enjektöre alındı ve 75-100 mCi Cr-51 eklenerek oda sıcaklığında 20 dk. inkübe edildikten sonra 50 mg askorbik asit eklenerek reaksiyon durduruldu. 10 dk sonra işaretlenmiş eritrositler karşı taraf antekübital venden hastaya geri verildi. 24 saat sonra ve izleyen iki hafta boyunca gön aşırı diyaliz öncesi Htc ölçüldü ve 2 mi kan alınarak saklandı. Tüm kan örnekleri, aynı günde beşer dakika gama sayacında sayılarak, elde edilen sayımları o günkü Htc değerlerine bölündü. Değerler semilogaritmik kağıda işaretlenerek EYS hesaplandı(13).

OF Ölçümü:Defibriye edilmiş kanlar 37 °C de 24 saat inkübe edildikten sonra; 2.25 gr sodyum klorür, 1.6 gr disodyum fosfat, 0.06 gr sodyum fosat ve 250 mi distile sudan oluşan %1'lik tampon çözeltinin ilk tüpte 10 mi son tüpte 1 mi olacak ve ilk tüp 0 ml, son tüpte 9 mi distile su olacak şekilde hazırlanmış 17 ayrı tübe 0.05 ml konarak oda ısısında 30 dk. bekletildi. Tüpler 2000 devirde 5 dk. santrifüj edildikten sonra 550 nm. de birinci tüpe karşı tüm tüpler okundu. Hemoliz tüplerin optik yoğunluğu, 17. tüpün optik yoğunluğuna bölünerek hesaplandı. % hemoliz Y eksenini, tüplerdeki NaCl konsantrasyonları X eksenini olacak şekilde grafik çizildi.%50 hemolizin görüldüğü NaCl konsantrasyonu medyan OF olarak alındı(14).

MDA tiobarbütirik asit reaktivite yöntemi (15) ile, eritrosit içi SOD enzim düzeyleri Randox'un RANSOD (katalog no:SD 125) kiti (16) ile spektrofotometrede çalışıldı.

İstatiksel Körc/em.Veriler SPSS 8.0 programına yüklendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak kaydedildi. Kontrol ve hasta grup bazal değerleri **independent t testi**, hasta grup bazal 16. ay değerleri **dependent t testi** ile karşılaştırıldı. Hasta grup başlangıç verileri arasındaki ilişki **Pearson korelasyon testi** ile incelendi. $P<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol ve hasta grupları arasında, yaş ve cins farklı bulunmadı (**Tablo-1**). Kontrol gruba göre hasta gruplarının, Hb, Hct, eritrosit, sFe, Trf, SC, SOD, EYS değerleri düşük, sKr, Fol A, Vit B12, Fer, OF, MDA değerleri yüksek ve Vit C değerleri farksız bulundu. EPO ve LK gruplarının yaş, cins, diyaliz sürelerinin benzer olduğu görüldü. Ancak EPO grubunda hastaların

% 77.3'ünde, LK grubunda ise %48.4'ünde HD, diğer hastalara SAPD tedavisi uygulandığından, gruplar arasında diyaliz tedavi şekli açısından farklılık saptandı ($P<0.05$). MDA, SOD, EYS ve OF değerleri iki grup arasında farksız, EPO grubunun tedavi öncesi (TÖ) Hb, Hct ($P<0.000$) ve eritrosit ($P<0.005$) değerleri LK grubuna göre düşük saptandı. Her iki ilaçla 16 aylık tedavi sonrasında Hb, Hct, eritrosit, OEV, Fer, Alb, Trans, SK'de artış gözlemlendi. Her iki grupta, Vit B12, OF, MDA ve LK tedavi grubunda sKr'de anlamlı azalma gözlendi. EPO grubunda Vit C ve SOD değerleri arttı. Başlangıçta, kontrol grubundan belirgin derecede düşük olan EYS, her iki ilaçla da belirgin derecede yükselerek, kontrol grubu ile farksızlaştı (**Tablo-2**). Başlangıç değerlere göre, EPO tedavi grubunda artış oranı, EYS ve Hb'de yüksek bulunurken, LK grubunda bu sıra EYS, Alb, Hb şeklinde görüldü (**Şekil-1**). Tedavi kesildikten dört ay sonra, EPO grubundaki değerler başlangıçtan farksız bulunurken, LK tedavi grubunda Hb (11.4 ± 2.5 , $P<0.05$) ve OEV (95 ± 2.7 , $P<0.05$) başlangıca göre yüksek, OF (%0.48, $P<0.005$) değeri düşük bulundu

Tablo 1: Kontrol ve hasta grubu başlangıç ve 16 aylık tedavi sonrası bulguları

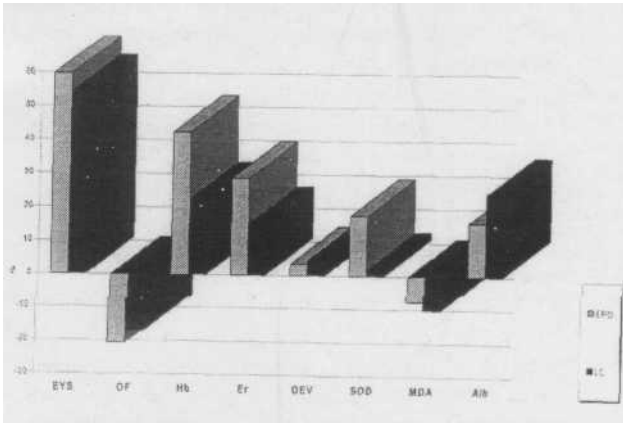
Bulgular	Kontrol Grubu (n:44)	Epo Grubu (n:20)		LK Grubu (n:31)	
		TÖ	TS	TÖ	TS
Yaş (yıl)	43.7 \pm 7.1	41.7 \pm 14.4		46.5 \pm 14.8	
Süre (ay)		31.1 \pm 24.9		28.1 \pm 24 \pm 4	
Hb (g/dl)	13.7 \pm 6.6	7.18 \pm 1.43 ^d	10.22 \pm 7.7 ¹	8.98 \pm 1.6 ^d	11 \pm 2.4 ¹
Hct (%)	42.6 \pm 4.6	23.3 \pm 3.7 ^d	31.9 \pm 4.4 ¹	28.7 \pm 4.7 ^d	33.2 \pm 6.9 ¹
Er (x 10 ⁶ /mm ³)	473 \pm 52	251 \pm 42	323 \pm 45 ¹	303 \pm 65 ¹	349 \pm 74 ^z
OEV (f?)	87 \pm 7	89 \pm 8.5	92 \pm 11 ^y	90 \pm 5 ^a	94 \pm 4 ¹
sFe (mg/dl)	98 \pm 23	79 \pm 18 ^b	84 \pm 14	80 \pm 19 ^a	87 \pm 17
Fer (mg/dl)	70 \pm 59	227 \pm 212 ^d	400 \pm 335 ^z	296 \pm 274 ^d	524 \pm 373 ^y
Alb (g/dl)	4.7 \pm 0.4	3.8 \pm 0.5 ^d	4.4 \pm 0.4 ²	3.8 \pm 0.4 ^d	4.7 \pm 0.5 ¹
Trf(g/dl)	3 \pm 0.3	2.2 \pm 0.4 ^d	2.9 \pm 0.6 ^y	2.3 \pm 0.6 ^b	2.9 \pm 0.5 ¹
SK (μ mol/L)	39 \pm 11	26 \pm 7 ^d	35 \pm 9 ^y	31 \pm 66 ^d	51 \pm 12 ¹
sKr (mg/dl)	0.84 \pm 0.1	9.1 \pm 1.7 ^d	9.1 \pm 1.2	8.8 \pm 2 ^d	7.8 \pm 2 ^y
Fol A (ng/ml)	9.8 \pm 4.1	15.8 \pm 5.1 ^a	11.9 \pm 2.3	13.7 \pm 6 ^a	11.8 \pm 8
Vit B12 (pg/ml)	349 \pm 123	1128 \pm 539 ^d	506 \pm 248 ^x	947 \pm 593 ^d	637 \pm 343 ^x
Vit C (mg/dl)	0.95 \pm 0.2	1.04 \pm 0.3	1.29 \pm 0.5 ^x	0.87 \pm 0.4	1.17 \pm 0.4
OF (%)	0.44 \pm 0.04	0.53 \pm 0.03 ^b	0.42 \pm 0.04 ^y	52 \pm 0.03 ^b	43 \pm 0.03 ¹
MDA (nmol/ml)	4.09 \pm 1.9	5.24 \pm 1.2 ^b	4.87 \pm 1.7 ^y	5.33 \pm 1.1 ^c	4.79 \pm 0.93
SOD (IU/gr Hb)	2713 \pm 463	1628 \pm 542 ^d	1978 \pm 270 ¹	1658 \pm 295 ^d	1689 \pm 321

Kontrol/Hasta grubu başlangıç veri karşılaştırma a:p<.05, b:<.005, c:<.0.0005, d:<.0000
EPO-LK gruplar başlangıç/tedavi sonrası veri karşılaştırma. x:P<.05, y:P<.005, z:P<0005, t:P<.0000

Tablo 2: Kontrol ve hasta grupları başlangıç ve 12 ay tedavi sonu verileri

	KONTROL	EPO GRUBU (n=10)		LK GRUBU (n=22)			
		TÖ	TS	TÖ	TS	TS	
EYS gün	29.4±7.2	18.4±6.7 ^a	.005	29.4±6.7 ^y	16±5.5 ^b	.005	24.2±5.5 ⁿ
Er	4725±648	2538±389 ^b	.000	3221±415 ^z	2913±524 ^b	.000	3623±732 ^y
Hb	13.56±1.6	7.2±1.3 ^b	.000	10.2±1.6 ^l	8.98±1.7 ^b	.000	11.02±2.3 ^y
Hct	42.99±4.9	23.2±3.3 ^b	.000	30.3±5.2 ^l	28.76±4.7 ^b	.000	33.2±6.9 ^y

Kontrol ve hasta gruplarının başlangıç değerleri: a:P<005, b: P<.000, TÖ ve TS x:P<.05, y:P<.005, z:P<.000



Şekil 1: EPO ve LK tedavisi sonrası değerlerin % değişimi

TARTIŞMA

Üremik hastalardaki kısalmış eritrosit yaşamının sağlıklı insanlarda düzelmesi, sağlıklı insan eritrosit yaşamının üremik ortamda kısalması, üremideki bozukluğun eritrosit içine oranla, daha çok eritrosit dışı etmenlerden kaynaklandığını düşündürmektedir (17). Oksijenden zengin bir ortamda bulunması ve hücre zarının poliansatüre yağ asitleri (PUFA) içermesi, katalizör işlevi gören hemoglobini taşıması, eritrositleri oksidatif strese karşı en duyarlı hücre yapmaktadır. Üremide oluşan hücre bütünlüğünün korunmasında önemli rol alan Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğine bağlı Heksosmonofosfat şantı ve glukoz metabolizma bozukluğu ile NADPH azalması oksidatif ürün yapımını artırır (18). Artan reaktif oksijen molekülleri de, hücre zarındaki PUFA'yle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonla hemolizi artırır. Lipid peroksidasyonun artışı, diyetle alımı azalan, diyalizle kaybı artan antioksidan sistem moleküllerinin tüketimini hızlandırır, hücrede iyon transport bozukluğu ve deformasyona yol açar (19). Böylece eritrositleri oksidatif hasara karşı koruyan Na⁺-K⁺-ATPase, SOD,

katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon, E vitamini, C vitamini ve karotenoidlerden oluşan antioksidanlar azaldığından, prediyaliz ve diyaliz hastalarındaki oksidan-antioksidan sistem dengesi bozulmaktadır. Örneğin, SOD güçlü radikal olan süperoksit radikali (O₂)'nin H₂O₂'de dönüşümünü katalize eder. H₂O₂'de, katalaz ve/veya glutatyon peroksidazla su ve moleküler oksijene katalize edilerek toksik etkileri önlenir (20). Eritrositlerin bikonkav şeklinin korunmasında rol alan Na⁺-K-ATPase'in, üremide inhibisyona uğraması da membran stabilitesini azaltır (21). Ayrıca, diyaliz hastalarındaki LK eksikliğinde (3), hücre içi acil grupları, dokulardaki serbest yağ asidi (FFA) artışı ve ATP pompa inhibisyonuyla olayı hızlandır (21).

Kemik iliğinde, eritroid seri hücre proliferasyonu ve Hb sentezini artırarak anemiyi düzelttiği bilinen EPO'in, EYS'ni uzattığı bildirilmiştir (22). Bu etki, ATP'den zengin ve H⁺ iyon konsantrasyonu düşük olan artmış genç hücrelerin membran stabilitesinin düzelmesinden kaynaklanabilir (23). Ayrıca, EPO tedavisi ile artan genç hücrelerde, lipid peroksidasyonunun oluşumu ve antioksidan kullanımının azalması da hemolizi azaltabilir(9). Hastalarımızdaki aneminin düzelmesinde, OF azalmasına bağlı EYS uzamasının önemli rolü olabilir. OF'deki düzelmeye de eritrosit içi antioksidan aktivite ve lipid peroksidasyonundaki düzelmeden kaynaklanmış olabilir. Bu durum EPO'in genç eritrosit yapımını uyarıcı etkisinin yanında, eritrosit membran stabilitesini düzelterek, hücre yıkımını azaltıcı etkisinin, anemiyi iyileştirmede önemli yer aldığını düşündürmektedir.

Enerji üretiminde kullanılan uzun zincirli yağ asitlerini, mitokondrial matrikse taşıyarak enerji üretiminde aracı olan LK, karaciğer ve böbrekte sentezlenmekte, SK'in tutulumu ve acil Karnitinin atılımı ile böbrekte metabolize edilmektedir (24). Diyaliz hastalarında, renal parankim kaybı ile yapım ve metabolizmasının bozulması, diyetle alımının azalması, diyalizatla kaybı sonucu LK eksikliği oluşur (3). Bu azalma, dolaşımda FFA ve hücre içinde acil gruplarının

artışı, Na⁺-K⁺-ATPase inhibisyonu ile membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna yol açar (21). Böylece LK eksikliği ile OF artarak, hemoliz kolaylaşır (10).

Çalışmamızda, hem HD, hem SAPD tedavisi gören hastalarda, plazma SK değerlerinde başlangıçta belirgin düşüklük saptandı. Diyetin daha serbest olduğu SAPD hastalarındaki SK düzeyinin, HD hastalarındaki kadar düşük olması, Karnitin'in peritonla kaybına bağlıdır. LK tedavisiyle hastalarımızda, SK da yükselme ile birlikte, MDA ve OF'de azalma olması, LK'in eritrosit membran stabilitesini artırarak EYS'ni uzatıcı etki ile anemiyi düzelttiğinin göstergesidir. LK tedavisi kesildikten dört ay sonraki Hb ve OEV değerinin, başlangıçtan yüksek, OF değerinin düşük bulunması, tedavi süresince dokularda depolanan Karnitin'den kaynaklanmış olabilir. Anlamli derecede olmamakla birlikte, LK tedavisiyle EYS, OF ve anemideki değişme EPO grubuna göre daha düşük ancak Alb'deki artış daha fazla bulundu. Bu da, LK yetersizliğinde enerji üretiminde, lipid yerine kullanılan protein ve aminoasitlerin kullanımının, Karnitin tedavisi ile azalmasından kaynaklanmış olabilir (25). Nutrisyonel göstergelerin düzeltilmesinde, her iki ilacın ATP pompası ve enerji üretimindeki düzeltici etkisi ve anemideki iyileme ile gastrointestinal sistemdeki emilimi artırmaları etkili olmuş olabilir.

Çalışmamıza alınan hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi uygulanan hastalarımızda, EPO ile daha kısa sürede belirgin şekilde, LK tedavisi ile daha uzun sürede, daha düşük düzeyde, ancak yaşam kalitesini düzelterek şekilde anemide düzelmeye gözledik. Her iki ilacın anemiyi düzeltici etkisinde, artmış eritrosit osmotik frajilitenin azalmasına önemli derecede bağlı olan, eritrosit yaşam süresinin uzamasının önemli yer aldığını düşünmekteyiz. Karnitin, bu etkiyi eritrosit duvarındaki lipid peroksidasyonunu azaltıp, membran stabilitesini artırarak yapmaktadır. Eritropoietin ise kemik iliğinde genç eritrosit yapımını uyarmasının yanı sıra lipid eroksidasyonu azaltarak ve eritrosit içi antioksidan aktiviteyi de artırarak, anemiyi daha belirgin derecede düzeltmektedir. Bu nedenle, diyaliz hastalarındaki morbidite ve mortalite ile ilişkili olan aneminin tedavisinde, daha yaygın olarak kullanılan eritropoietinin yanı sıra, benzer şekilde ancak daha az düzeyde anemiyi iyileştirici etkiyle, yaşam kalitesini yükselten ve daha ekonomik olan Karnitin kullanımının da yararlı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- 1 Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35: 134-148
- 2 Eschbach JW, Adamson JW. Anemia end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985; 28: 1-5
- 3 Guarnieri GF, Toigo G, Crapesi L, et al. Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Contr Nephrol* 1988; 65: 1-23.
- 4 Blumberg A, Marti HR. Red cell metabolism and haemolysis in patients on dialysis. *Proc. Eur Dial Transplant Assoc* 1992; 2: 91-95
- 5 Wu S-G, Seng F-R, Wei S-Y, et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998; 78: 28-32.
- 6 Mimic-Oca J, Simic T, Djukanovic L, Relsic Z, Dvicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999;5:233-141.
- 7 Charkraboty M, Glosal J, Biswas T, Patta AG. Effect of erythropoietin on membran lipid peroxidation, superoxid dismutase, catalase and glutathione peroxidase of rat. *Biochem Med Metal Biol* 1998; 40: 8-18.
- 8 İnal M, Kanbak G, Şen S, Akyüz F, Sunal E. Antioxidant status and lipid peroxidation in hemodialysis patients undergoing erythropoietin and erythropoietin-Vitamin E therapy. *Free Radic Res* 1999;31: 211 -216.
- 9 Polenakovic M, Sikole A. Is erythropoietin a survival factor for red blood cells? *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1178-1182.
- 10 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.
- 11 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 Ther Res* 1982; 31(6): 1042-1049.
- 12 Donatelli M, Terrizi G, Zummo G, Russo V, Bucalo M L, 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 Sodee DB. Special in vitro procedures in: Early PJ, Sodee DB (eds). *Principles and practice of nuclear medicine 2nd ed.* St Louis: Mosby-Year Book Inc 1995:725 - 728
- 14 Berkarda B, Eyüboğlu H. İnkübasyonlu osmotik direnç testi. Berkarda B, Eyüboğlu H. *Hematoloji Laboratuvar yöntemleri.* Ar Basın-Yayım ve Dağıtım A.Ş. 1983; 124-132.

- 15 Ange MF, Ramasastri SS, Schwarts WRS, et al. The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia: Evidence for tissue in tolerance of marginal perfusion. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 81: 233-240.
- 16 Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
- 17 Bogin E, Massry SG, Levi J, Dijaldet M, Bristol G, Smith J. Effects of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 1982;69:1071-1025.
- 18 Yiwata Y, Jacobs HS. Abnormal red cell metabolism defect and its persistence despite adequate hemodialysis. *Blood* 1975;45:231-239.
- 19 Giardano O, Taccone-Galluci M, Lubrano R, et al. Evidence of red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Nephron* 1984;36: 235-237.
- 20 Halliwell B, Gutteridge JMC. *Antioxidant defences. Free Radical In Biology and Medicine.* Oxford University Press. New York Third edition. 1999;pp: 105-194.
- 21 Arduini A, Tyurin V, Tyuruna Y, Martelli EA, Molajoni F, Federici G. Acyl-traffic in membrane phospholipid fatty acid from the acyl-L-carnitine pool to membrane phospholipids in intact human erythrocytes in hemodialysis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187:353-358.
- 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 Siems W, Grune T, Hampl H, Wendel G, Geiber G, Riedel E. Changed purine concentrations and enzyme activities in erythropoietin therapy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 455-460.
- 24 Hoppel C. The physiological role of carnitine. In *L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy.* Ferrari R, Dimaro S, Sherwood G. Academic Press Ltd, London, 1992;pps: 5-21.
- 25 Van der Niepen P, Allein S, Verbeelen D. Muscle metabolism in uremia and the effect of aminoacid supplementation. *Nephron* 1998; 79: 387-389.