

# L-Karnitin Tedavisi Hemodiyaliz Hastalarında Rutin Olarak Kullanılmalı mı?

## *Should Carnitine Treatment Be Used for All Hemodialysis Patients?*

### ÖZ

**GİRİŞ:** Karnitinin anemi parametrelerini düzelttiği, eritropoetin ihtiyacında azalmaya ve kas krampları ile intradiyalitik komplikasyon sıklığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Kronik hemodiyaliz hastalarında karnitin tedavisinin hastaların eritropoetin ihtiyacı, anemi ve diğer metabolik parametreler ile intradiyalitik hipotansiyon, intradiyalitik kas krampları üzerine etkisinin olup olmadığının saptanması amaçlandı.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Hemodiyaliz ünitemizde düzenli tedavi gören 28 hasta (11 kadın, yaş ortalaması 41±16,3 yıl) çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif çapraz kontrollü olarak planlandı. 14'er hastadan oluşan iki grup (grup 1 ve grup 2) oluşturuldu. Gruplara 12'şer hafta süreyle 20 mg/kg (iv) dozunda L-Karnitin ve plasebo diyaliz sonunda verildi. On iki hafta sonunda plasebo verilen gruba L-karnitin, L-Karnitin verilen gruba ise plasebo verilmeye başlandı ve 24 hafta sonunda çalışma sonlandırıldı. Çalışma öncesi ve çalışma boyunca tüm hastaların kan basınçları, kilo alımları, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ve eritropoetin ihtiyaçları aylık olarak kaydedildi. Çalışma süresince hastaların intradiyalitik hipotansiyon, kas krampi ve ultrafiltrasyonun geçici veya kalıcı olarak durdurulduğu seans sayıları saptandı.

**BULGULAR:** Grup 1'deki 14 hasta (5K, ort.yaş. 41±15,6 yıl, ort. diyaliz süresi 18,7±17,5 ay), Grup 2'de ise 14 hastadan (6K, ort.yaş 41±17,6 yıl, ort. diyaliz süresi 12,5±14,8 ay) oluşmaktaydı. Çalışma başlangıcında her iki grup arasında bakılan tüm parametreler ve kullanılan eritropoetin dozları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. 12 hafta sonunda her iki grupta da hemogloblin (hb) düzeyi artıp eritropoetin ihtiyacı azalmasına rağmen gruplar arasında hematolojik parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,31 ve 0,52). 24.hafta sonunda da grup 1'deki (plasebo verilen) hb artışı, eritropoetin ihtiyacındaki azalma devam ederken, grup 2'de (karnitin verilen) ise hb azalması ve eritropoetin ihtiyacında artma saptandı, ancak gruplar arasındaki bu değişimler anlamlı bulunmadı (p=0,63 ve 0,36). İki grupta da hem 12. hem de 24. hafta sonunda intradiyalitik hipotansiyon ve kas krampi görülmeye sıklığı anlamlı bulunmadı (p=0,45, 0,86 ve 0,08, 0,94).

**SONUÇ:** Bu çalışmanın, sonuçlarına göre karnitin tedavisinin hb, eritropoetin ihtiyacı gibi anemi parametrelerine ilaveten intradiyalitik komplikasyonlar açısından plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır. Bu nedenle her hastaya yaygın kullanımın doğru olmayacağı sonucuna varılmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** L-Karnitin, Hemodiyaliz, Eritropoetin

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Carnitine has been reported to improve anemia, to decrease erythropoietin requirement and to reduce intradialytic complications and muscle cramps. The aim of this study was to investigate the effects of L-carnitine treatment on erythropoietin requirement, anemia and other metabolic parameters with intradialytic hypotension and muscle cramps on chronic hemodialysis patients.

**MATERIAL and METHOD:** The study included 28 patients (11F, mean age 41±16 years, mean dialysis time 15.6±16 months) on 3x4 hours of dialysis per week and not given prior carnitine supplementation. Subjects were enrolled in a prospective, cross-over and controlled manner. The patients were assigned into two groups (group 1 and 2) each having 14 patients. Groups were given 20mg/kg (iv) carnitine and placebo at the end of each dialysis session.

Predialysis blood pressure, interdialytic weight gain, cardio-thoracic index (CTI), biochemical parameters, hematological parameters and erythropoietin requirements were recorded before and monthly during the study. Intradialytic hypotension, muscle cramps and permanent or temporary stopping of ultrafiltration were recorded during the study.

**Yener KOÇ<sup>1</sup>**

**Abdulkadir ÜNSAL<sup>1</sup>**

**Tamer SAKACI<sup>1</sup>**

**Taner BAŞTÜRK<sup>1</sup>**

**Mürvet YILMAZ<sup>1</sup>**

**Elbis AHBAP<sup>1</sup>**

**Nezaket EREN<sup>2</sup>**

**Şebnem CİĞERLİ<sup>2</sup>**

1 Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

2 Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 11.09.2009

Kabul Tarihi : 29.12.2009

Yazışma Adresi:

**Yener KOÇ**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Şişli/ İstanbul, Türkiye

GSM : 0505 561 87 80

E-posta : dryenerkoc@mynet.com

**RESULTS:** Group1 (5F, mean age 41±15,6years, mean time on dialysis 18.7±17.5 months) and Group 2 (6F, mean age 41±17.6 years, mean time on dialysis 12.5±14.8 months) each consisted of 14 patients. There was no significant difference between the two groups for any parameter or erythropoietin requirement at the beginning of the study.

Although Hb levels increased and erythropoietin requirement decreased in both groups, there was no significant difference between the groups for hematological parameters at the end of the 12th week (p=0.31, 0.52). At the end of 24th week, the Hb increased and erythropoietin requirement decreased in group1 while Hb decreased and erythropoietin requirement increased in group 2 but these differences were not significant between the groups (p=0.63,0.36).

Intradialytic hypotension and muscle cramps were not significantly different between the groups, at the end of the 12th or 24th weeks (p=0.45, 0.86 and 0.12, 0.94 respectively).

**CONCLUSION:** The results of this study show that the effects of carnitine treatment in regard to hematological parameters, erythropoietin requirement and intradialytic complications are not different from placebo. Widespread administration of carnitine is therefore not recommended to all hemodialysis patients.

**KEYWORDS:** L-Carnitine, Hemodialysis, Erythropoietin

## GİRİŞ

Karnitin yağ asitlerinin mitokondri içine hareketini sağlamak suretiyle enerji üretiminde önemli rol oynamaktadır. Bu özellikle kalp ve iskelet kaslarında önemlidir. Karnitin homeostazisindeki bozukluklar hemodiyaliz tedavisi gören SDBY hastalarında bazı klinik problemlere katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Özellikle miyopatilerde, egzersiz kapasitesindeki azalma, kardiyomiopati ve hipotansiyon, kramp, güçsüzlük, halsizlik gibi bazı diyalitik komplikasyonlara katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür(1).

Küçük molekül ağırlıklı suda eriyebilir molekül olan karnitin diyalizabl olup yapılan çalışmalarda bir diyaliz seansı esnasında plazma karnitin konsantrasyonunun %75 kadar azaldığı saptanmıştır (1). Keza hemodiyaliz hastalarında plazma serbest ve total karnitin düzeyinin azaldığı bildirilmektedir. Bu azalmanın sadece diyalizle olan kayıpla değil aynı zamanda diyetle azalan alımla da ilgili olduğu da bildirilmiştir (2-6).

Karnitin homeostazisindeki değişiklikler baz olarak alındığında karnitin desteğinin yararlı olabileceği varsayılmaktadır. Seçilmiş hasta gruplarında karnitin tedavide kullanımı ile çok sayıda çalışmada kardiyak fonksiyonlarda ve egzersiz kapasitesinde düzeltilmeler, intradiyalitik komplikasyonlarda ve kas kramplarında azalmalar gösterilmiştir. Ayrıca karnitin anemi üzerine olumlu etkisinin olduğu ve hastaların eritropoetin ihtiyaçlarında azalmalar görüldüğü de gösterilmiştir. Mevcut çalışmaların sonuçları incelendiğinde kronik hemodiyaliz hastalarında karnitin tedavisinin rutin kullanımını destekleyecek kanıtlarda yetersizlik vardır (7).

Bu çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında rutin karnitin kullanımının hastaların anemi parametreleri, kullanılan eritropoetin tedavisi, intradiyalitik hipotansiyon ve intradiyalitik kas krampları üzerine etkisinin olup olmadığını saptamak ve her hastaya rutin tedaviye ilave edilmesi konusunda bilgi sahibi olunması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Nefroloji kliniği hemodiyaliz ünitesinde haftada 3 gün 4 saat

kronik hemodiyaliz programında olan 28 hasta çalışmaya alındı. Çalışma randomize tek kör, prospektif çapraz kontrollü olarak planlandı.

Yirmi sekiz hasta iki gruba (grup 1 ve 2) ayrıldı. Grup 1'deki 14 hastaya ilk 12 hafta boyunca L-Karnitin aynı anda diğer gruba ise plasebo (salin) verildi. 12. haftanın sonunda ise yine 12 hafta süresince grup 1'deki L-Karnitin alan hastalara plasebo, grup 2'deki plasebo alan hastalara ise L-Karnitin verilmeye başlandı. 24. hafta sonunda çalışma sonlandırıldı. Çalışma süresince hastalara L-Karnitin 20 mg/kg dozunda, plasebo ise 5 ml salin olarak diyaliz sonunda intravenöz yoldan verildi.

Gastrointestinal kanama, cerrahi, infeksiyon ve malignite gibi herhangi bir nedenden dolayı kan kaybı olduğu saptanan hastalar ile kan transfüzyonu yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi, çalışma süresince ve 24. hafta sonunda aylık olarak tüm hastaların ortalama diyaliz öncesi arter kan basınçları (AKB) (sistolik-diyastolik kan basınçları), interdiyalitik kilo alımları kayıt edildi. Aylık telekardiyografileri çekilerek kardiyotorasik indeksleri (KTİ) hesaplandı. Aylık yapılan laboratuvar tetkikleri ile Ca-P çarpımı, parathormon (PTH), Albumin, Transferrin saturasyonları, Ferritin ve hemoglobin, hematokrit düzeyleri ölçülerek kayıt edildi. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerine bakılarak tedavileri her ay transferin saturasyonu  $\geq 20$  ve ferritin düzeyi  $>100$  ng/dl, hb düzeyi 11-12 g/dl olacak şekilde planlandı ve verilmişse parenteral demir sukroz (venofer mg/hafta) ve eritropoetin (Ü/kg/hafta) dozları kayıt altına alındı.

Çalışma süresince hastalarda gelişen intradiyalitik hipotansiyonlar, kas krampları ve ultrafiltrasyonun geçici veya kalıcı olarak durdurulduğu seans sayıları saptanarak (1/seans sayısı) kayıt edildi. Prediyaliz sistolik kan basıncındaki 20mmHg ve/veya prediyaliz diyastolik kan basıncındaki 10 mmHg'lik azalma veya AKB  $\leq 80/50$  mmHg olması intradiyalitik hipotansiyon olarak değerlendirildi.

Tüm kayıtlar SPSS istatistik programına yüklenerek gruplar arasında farklılık olup olmadığı, karnitin tedavisinin anemi parametreleri, eritropoetin dozu üzerine etkisi, hastalardaki intradiyalitik hipotansiyonlar, kas krampları üzerine etkisi araştırıldı.

### SONUÇLAR:

Hemodiyaliz ünitesinde ortalama 15,6±16,2 ay süreyle diyaliz tedavisi gören 11'i kadın toplam 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 41±16,3 yıl olarak bulundu.

Grup 1'i oluşturan 14 hastanın 5'i kadın, yaş ortalaması 41±15,6 yıl olarak bulundu. Bu gruptaki hastaların ortalama hemodiyaliz süreleri 18,7±17,5 ay saptandı. Grup 2'deki hastaların 6'sı kadın, yaş ortalaması 41±17,6 yıl, ortalama hemodiyaliz süreleri 12,5±14,8 ay olarak bulundu. Her iki grupta da birer hastada diabetes mellitus ve hipertansiyon mevcuttu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve diyaliz süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p: 1,00, 0,69 ve 0,32 sırayla). Çalışma süresinin başlangıcında her iki grubun kan basınçları, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ile kullandıkları eritropoetin dozları ve demir preparat dozları benzer bulundu (Tablo I). Çalışma başlangıcı, 12. hafta ve 24. hafta sonu her iki grubun anemi parametreleri ve kullanılan eritropoetin düzeyleri Tablo II ve III'te gösterilmiştir.

On ikinci haftanın sonunda yapılan değerlendirmede; karnitin alan gruptaki (grup 1) hastalarda kramp gelişime oranı ortalama 9,5±12,1 seansta bir, intradiyalitik hipotansiyon görülme sıklığı 7,0±11 seansta bir, intradiyalitik ultrafiltrasyon durdurma oranı ise 6,9±6,2 seansta bir olarak saptandı. Plasebo alan gruptaki (grup 2) hastalarda kramp gelişime oranı ortalama 6,1±8,6

**Tablo I:** Çalışma başlangıcında grupların verileri.

	Grup 1 (n:14)	Grup 2 (n:14)	P
Prediyaiz SKB (mmHg)	121±26,3	118±25,1	0,79
Prediyaiz DKB (mmHg)	74±14,5	73±13,3	0,89
İnterdiyalitik kilo (kg/gun)	1,61±0,28	1,46±0,32	0,18
KTI (%)	47±5,5	46±5,2	0,52
Ca <sub>x</sub> P	49,9±17,8	50,9±10,5	0,85
Parathormon (pg/ml)	494±301	448±403	0,74
Albumin (g/dl)	3,56±0,3	3,75±0,2	0,10
Transferrin sat, (%)	49,4±32,8	48,2±26,2	0,91
Ferritin (ng/ml)	526±222	566±386	0,74
Hemoglobin (g/dl)	9,2±1,9	9,0±2,0	0,86
rHu epo ihtiyacı (U/kg/hafta)	102±44	91±62	0,59
İV demir ihtiyacı (mg/hafta)	157±176	92±105	0,25

**Tablo II:** Grup 1'deki hastaların hematolojik verileri.

	0. hafta	12. hafta (L-Karnitin sonrası)	24. hafta (Salin sonrası)
Hemoglobin (g/dl)	9,2±1,9	10,5±1,07	11,1±1,5
Transferrin saturasyonu (%)	49,4±32,8	48,3±19,1	52±23,9
Ferritin (ng/ml)	526±222	818±278	966±378
Eritropoetin kullanımı (Ü/kg/hafta)	102±44	73±39	48±58
İV demir kullanımı (mg/hafta)	157±176	104±96	75±65

**Tablo III:** Grup 2'deki hastaların hematolojik verileri.

	0. hafta	12. hafta (Salin sonrası)	24. hafta (L-Carnitine sonrası)
Hemoglobin (g/dl)	9,0±2,0	11±1,3	10,8±1,4
Transferrin saturasyonu (%)	48,2±26,2	44,6±15,5	48,9±28
Ferritin (ng/ml)	566±386	861±478	989±405
Eritropoetin kullanımı (Ü/kg/hafta)	91±62	62±45	75±62
İV demir kullanımı (mg/hafta)	92±105	60±51	20±63

seansta bir, intradiyalitik hipotansiyon sıklığı 6,4±5,2 seansta bir, intradiyalitik ultrafiltrasyon durdurma oranı ise 12,1±11,1 seansta bir olarak bulundu ve bu oranlar gruplar arasında benzer bulundu (p:0,45, 0,86 ve 0,17 sırasıyla).

On ikinci haftanın sonunda yapılan değerlendirmede Grup 1'deki hastalarda karnitin kullanımı sonrasında hemoglobin düzeyi artma, transferrin saturasyonu, eritropoetin ihtiyacında ve İV demir kullanım miktarında azalma saptandı, ancak başlangıç düzeylerine göre bu değişimler anlamlı bulunmadı (p:0,059, 0,63, 0,077 ve 0,50 sırasıyla). Bu gruptaki hastalarda saptanan ferritin düzeyindeki artış ise başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,015). Aynı dönemde plasebo kullanan grup 2'deki hastalarda da hemoglobin düzeyinde, ferritin düzeyinde artma, transferrin saturasyonu, eritropoetin ihtiyacında ve İV demir kullanım miktarında azalma saptandı ve bu parametrelerdeki değişim başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,061, 0,169, 0,262, 0,074 ve 0,87 sırasıyla).

Onikinci hafta sonunda her iki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında hemoglobin, ferritin ve transferrin saturasyonu düzeyleri, kullanılan eritropoetin dozları ve demir miktarı benzer bulundu (p:0,31, 0,78, 0,62, 0,52 ve 0,21 sırasıyla).

Çalışmanın 24. haftasının sonunda yapılan değerlendirmede de; grup 1'deki hastalarda kramp gelişime oranı ortalama  $15,7 \pm 15,8$  seansta bir, intradiyalitik hipotansiyon görülme sıklığı  $4,5 \pm 5,2$  seansta bir, intradiyalitik ultrafiltrasyon durdurma sıklığı ise  $5,5 \pm 5,8$  seansta bir olarak saptanmasına karşılık grup 2'deki hastalarda bu oranlar sırasıyla  $5,6 \pm 7,1$ ,  $4,4 \pm 4,9$  ve  $7,1 \pm 10,3$  seansta bir olarak bulundu. Bu parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,08, 0,94 ve 0,70 sırasıyla),

Hastaların başlangıç, 12. ve 24. hafta sonunda yapılan değerlendirmelerinde SKB, DKB, KTI'nde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Grup 1'deki hastaların plasebo aldıkları dönemin sonunda (24. haftada) yapılan tetkiklerinde hemoglobin, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri 12. haftaya kıyasla artmış, kullanılan eritropoetin ve İV demir kullanım miktarı azalmış olarak saptandı. Ancak bu değişiklikler anlamlı değildi (p:0,34, 0,78, 0,10, 0,07 ve 0,73 sırasıyla).

Grup 2'deki hastaların karnitin aldıkları dönemin sonunda (24. haftada) yapılan tetkiklerinde transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri ve eritropoetin kullanım miktarı 12. haftaya kıyasla artmış, hemoglobin düzeyi ve İV demir kullanım miktarı ise azalmış olarak saptandı. Ancak bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,75, 0,38, 0,58, 0,57 ve 0,19 sırasıyla).

Her iki grubun 24. hafta sonunda yapılan değerlendirmesinde 12. haftaya kıyasla; hemoglobin, ferritin ve transferrin saturasyonu düzeyleri ile kullanılan eritropoetin dozlarındaki değişimler benzer bulundu (p:0,63, 0,90, 0,81 ve 0,36 sırasıyla).

## TARTIŞMA

Anemi hemodiyaliz tedavisi gören SDBY'li hastaların önemli komplikasyonudur. En sık nedeninin böbreklerden eritropoetin üretiminin azalması nedeniyle oluşan yetersiz eritropoez olduğu bilinmektedir. Demir, vitamin B12 ve folat eksiklikleri, sekonder hiperparatiroidizm, alüminyum toksisitesi, inflamasyon, malignite gibi nedenlerde eritropoez azalmasına yol açarak anemi üzerine etkisi olan diğer faktörlerdir. Hastaların çoğunda eritropoetin (rHuEPO) tedavisi aneminin düzelmesine yol açmaktadır. Demir eksikliği olan hastalarda demir replasmanının rHuEPO ihtiyacında azalmaya neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (8).

Hemodiyaliz hastalarında plazma karnitin eksikliği ile ilgili veriler çelişkilidir. İdame HD hastalarında yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla total plazma karnitin düzeylerinin bazı çalışmalarda azaldığı (9-12), normal sınırlarda olduğu (13)

veya hatta arttığı (14,15) dahi gösterilmiştir. SDBY olan hastalarda renal anemi gelişmesinde karnitin metabolizmasındaki bozuklukların katkısı olabileceği bildirilmiştir. Renal anemi üzerine karnitin desteğinin yaralı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak altta yatan sorumlu mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (16). L-karnitin eksikliğinde eritroid serinin olgunlaşmasının engellendiği, eritrosit membran osmotik frajilitesinin arttığı ve eritrosit yaşam süresinin azaldığı bildirilmiştir (7).

Üremik hastalarda anemi ve karnitin ilişkisi ilk kez Koistra tarafından tanımlanmıştır. Koistra eritropoetin tedavisi gerektiren şiddetli anemisi olan hastalarda karnitin düzeyinin anemisi az veya hiç olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu saptamıştır (17).

Karnitin desteğinin diyaliz hastalarında hemotolojik parametreler üzerine olumlu etkileri olduğu ve eritropoetin ihtiyacını azalttığı yönde pozitif çalışmalar olmasına (18-23) karşılık hiçbir anlamlı faydasının görülmediğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır (7,24, 25).

Matsamura diyaliz hastalarında hedef htc düzeyini sürdürmek için gerekli epo dozu ile total ve serbest serum karnitin düzeyi arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon olduğunu göstermiştir (23). Başka bir derlemede KBY ile ilişkili aneminin tedavisinde hastaların çoğunda karnitin eklenmesinin etkili olduğu ifade edilmiştir.

İlk randomize kontrollü çalışma Labonia tarafından yapılmış, idame epo tedavisi alan 24 HD hastasına randomizasyon yapılarak her diyaliz seans sonrası plasebo veya 1 gr İV karnitin verilmiş, 6 ay sonunda karnitin alan grupta epo dozunda %37'lik azalma gözlenmiştir. Aynı çalışmada karnitin alan 13 hastanın 7'sinde epo dozunda azalma saptanırken plasebo grubundaki 11 hastanın ise 4'ünde epo dozunda azalma saptanmış. Labonia karnitin eritrosit prekürsörleri üzerine etki ettiğini ve muhtemelen EPO'nun stimulator etkisini artırdığını ileri sürmüştür (20).

Ülkemizden bir çalışmada anemi ile ilgili diğer faktörler dışlandığında diyaliz sonu karnitin tedavisinin seçilmiş stabil hastalarda gerekli epo dozunu azaltabileceği ve anemi düzeltebileceği bildirilmiş (21), başka bir çalışmada ise yine seçilmiş üremik hastalarda intradiyalitik hipotansiyon, epo dirençli anemi gibi çeşitli bozuklukların düzelmesine yardımcı olabileceği bildirilmiştir (22).

Kletzmayer'in çalışmasında karnitin tedavisinin demir desteği alan hastalarda epo direncini ve eritrosit yaşam süresini üzerine etkisi olabileceğini bildirmiş ancak aynı çalışmada hastaların yarısından fazlasının da yararlı etkisi olmadığını bildirmiştir (8).

Carusa ve ark. çift kör randomize çalışmalarında 1 gr karnitin alan 15 hemodiyaliz hastası ile plasebo alan 16 HD hastası arasında 6 aylık tedavi ve onu izleyen 3 aylık takip süresince

gruplar arasında epo gereksinimi açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişler. Aynı çalışmada sadece 65 yaş üzeri hastalar değerlendirmeye alındığında da 6 aylık tedavi dönemi sonunda her iki grup arasında anlamlı değişiklik saptanmamış ancak tedavi sonrası 3 aylık izlem döneminde ise plasebo alan grupta epo dozu kullanımının karnitin tedavisi alanlara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (26).

Bir diğer çalışmada, Semeniuk ve ark. karnitin kullanımının hemoglobin, epo ihtiyacı, intradiyalitik hipotansiyon, kas krampi sıklığında anlamlı değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir (25).

Erişkinlerdeki çalışmaların çoğunluğunun aksine 26 haftalık oral L-karnitin tedavisinin çocuk hastalarda epo ihtiyacı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (27). Yapılan meta analizlerde de epo tedavisi alan hemodiyaliz hastalarının pek çoğunda karnitin tedavisinin anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (7,24). Çapraz plasebo kontrollü çalışmamızda hastalarımızda anemi parametreleri ve epo ihtiyacı üzerine karnitin tedavisinin plaseboya kıyasla anlamlı etkisinin olmadığını saptadık.

L-karnitin tedavisi ile kas kramplarında anlamlı değişiklik olmadığını bildirmiştir (28). Kas metabolizma ve fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirildiği On altı haftalık L-karnitin tedavisinin anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiş (29), benzer sonuçlar Semeniuk ve ark. tarafından da ifade edilmiştir (25).

Yapılan meta analiz çalışmasında karnitin endojen içeriklerinin diyalizle ilişkili hipotansiyon ve kas kramplarında yardımcı olabileceği düşünülmüş, ancak bu endikasyonlar için yeterli kanıt bulunamamıştır (30). Mevcut çalışmalar ışığında diyalizle ilişkili kas krampi veya intradiyalitik hipotansiyon üzerine karnitin faydalı etkisi doğrulanamamıştır. Benzer sonuçlara bizim çalışmamızda da rastlanıldı.

Sonuç olarak önceki KDOQI ve EBPG klavuzlarında karnitin desteğinin genel veya rutin kullanımı tavsiye edilmemiştir (31,32). Ancak NKF-K/DOQI beslenme klavuzunda seçilmiş hasta gruplarında 4 ay gibi bir süreliğine kullanılabileceği çalışma grubunun bazı üyelerince belirtilmiş olmasına rağmen anemi ile ilgili rehberde ise yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (33). Yakın zamanda Handelman tarafınca yapılan meta analizde de karnitin yararının olmadığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda da rutin hemodiyaliz hastalarında anemi parametreleri, intradiyalitik kramp ve hipotansiyon komplikasyonları üzerine karnitin faydalı etkisini gösteremedik. Dolayısıyla da hemodiyaliz hastalarında rutin kullanımını önermemekteyiz. Ancak seçilmiş hasta gruplarında faydalı etkisinin olup olmadığı konusunda ise randomize kontrollü çalışmalara da ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ahmad S: L-carnitine in dialysis patients. *Semin Dial* 2001; 14:209–217
2. Böhmer T, Rydning A, Solberg HE: Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1974; 57: 55–61
3. Rodriguez-Segade S, del la Pena C, Paz M, Novoa D, Romero R, Arcocha V, Del Rio R: Carnitine concentrations in dialysed and undialysed patients with chronic renal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 671–675
4. Savica V, Bellinghieri G, Di Stefano C, Corvaja E, Consolo F, Corsi M, Maccari F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G: Plasma and muscle carnitine levels in haemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 1983; 35: 232–236
5. Moorthy AV, Rosenblum M, Rajaram R, Shug AL: A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1983; 3:205–208
6. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63–72
7. Kotanko P, Levin NW, Fishbane S, Tarng DC, Berns JS: How can erythropoietin requirements be reduced in dialysis patients? *Semin Dial* 2006; 19(5):363-372
8. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Hörl WH, Kovarik J: Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 69:93–106
9. Böhmer T, Rydning A, Solberg HE: Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1974; 57(1):55-61
10. Wanner C, Hörl WH: Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. Pathophysiological and therapeutical aspects. *Nephron* 1988; 50(2):89-102
11. Wanner C, Förstner-Wanner S, Rössle C, Fürst P, Schollmeyer P, Hörl WH: Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: Effect of L-carnitine supplementation. *Kidney Int Suppl* 1987; 22:132-135
12. Mingardi G, Bizzi A, Cini M, Licini R, Mecca G, Garattini S: Carnitine balance in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1980; 13(6):269-270
13. Bartel LL, Hussey JL, Shrago E: Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(7):1314-1320
14. Bertoli M, Battistella PA, Vergani L, Naso A, Gasparotto ML, Romagnoli GF, Angelini C: Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: Effect of replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(8):1496-1500
15. Reichmann H, van Lindeneiner N: Carnitine analysis in normal human red blood cells, plasma, and muscle tissue. *Eur Neurol* 1994; 34(1):40-43
16. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D: Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:708–714

17. Koistra, MP, Struyvenberg, A van ES: The response to recombinant human erythropoietin in patients with anemia of ESRD is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991; 57:127-128
18. Di Jorio BR, Guastaferrò P, Cillo N, Cucciniello E, Bellizzi V: Long-term L-carnitine administration reduces erythropoietin resistance in chronic hemodialysis patients with thalassemia minor. *Drug Target Insights* 2007; 2:1-7
19. Steiber AL, Davis AT, Spry L, Strong J, Buss ML, Ratkiewicz MM, Weatherspoon LJ: Carnitine treatment improved quality-of-life measure in a sample of Midwestern hemodialysis patients *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30(1):10-15
20. Labonia WD: L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:757-764
21. Kadiroglu AK, Yılmaz ME, Sit D, Kara IH, Isikoglu B: The evaluation of postdialysis L-carnitine administration and its effect on weekly requiring doses of rHuEPO in haemodialysis patients. *Renal Fail* 2005; 27:367-372
22. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, D'Iddio S, Giordano V, Koverech A, Amato A, Brass EP: Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033:52-66
23. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H: Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 574-578
24. Handelman GJ: Debate forum: Carnitine supplements have not been demonstrated as effective in patients on long-term dialysis therapy. *Blood Purif* 2006; 24(1):140-142
25. Semeniuk J, Shalansky KF, Taylor N, Jastrzebski J, Cameron EC: Evaluation of the effect of intravenous l-carnitine on quality of life in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54(6):470-477
26. Caruso U, Leone L, Cravotto E, Nava D: Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: A pilot study. *Dial Transplant* 1998; 27: 498-506
27. Lilien MR, Duran M, Quak JM, Frankhuisen JJ, Schröder CH: Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric dialysis *Pediatr Nephrol* 2000; 15:17-20
28. Fagher B, Cederblad G, Eriksson M, Monti M, Moritz U, Nilsson-Ehle P, Thysell H: L-carnitine and haemodialysis: Double blind study on muscle function and metabolism and peripheral nerve function. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:169-178
29. Vaux EC, Taylor DJ, Altmann P, Rajagopalan B, Graham K, Cooper R, Bonomo Y, Styles P: Effects of carnitine supplementation on muscle metabolism by the use of magnetic resonance spectroscopy and near-infrared spectroscopy in end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract* 2004; 97(2):c41-48
30. Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, Flory J, Rowan CG, Brunelli SM: Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5):962-971
31. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(suppl 1):182-238
32. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S: European Best Practice Guidelines Working Group: Revised European guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(suppl 3): iii6-iii15
33. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3):1-145