

# ERİTROPOETİN TEDAVİSİ ALAN ÇOCUK PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA KARNİTİN SUPPLEMANTASYONU'NUN ANEMİYE ETKİLERİ

## CARNITINE AFFECTS ON ANEMIA IN PEDIATRIC PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS TREATED WITH ERYTHROPOIETIN

Celalettin Koşan\*, Lale Sever\*\*, Salim Çalışkan\*\*, Özgür Kasapçopur\*\*, Nil Arisoy\*\*

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklardan Anabilim Dalı

\*\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

### ÖZET

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda en önemli tedavi problemlerinden biridir. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalar, karnitin suplementasyonu ile rekombinant insan eritropoetine (rhEPO) olan ihtiyacın azaltılabileceğini göstermiştir. Yaş ortalaması 11.2 olan ve periton diyalizi tedavisi gören 20 çocuk hastada bu konuyu araştırdık. Bazal verilerin alınmasından sonra hastalara 50 mg/kg/gün dozunda karnitin suplementasyonu başlandı. Bazal olarak, hasta ve kontrol gruplarının total karnitin düzeyleri her ne kadar farklı değildiyse de hasta grubunda serbest karnitin düzeyleri düşüktü. Çalışma periyodunun sonunda hastaların total, serbest ve acil karnitin düzeyleri yükselmişti. Buna karşılık, hemoglobin, hematokrit veya demir parametrelerinde bir değişiklik olmadı. Sonuç olarak; periton diyalizi tedavisi gören çocuklarda karnitin suplementasyonu'nun hemoglobin ve demir parametrelerine faydalı bir etkisini gözlemedik.

### SUMMARY

Therapy of the anemia is a serious problem in patients with chronic renal failure. Several reports on adult patients have shown that supplementation with L-carnitine can decrease the requirement for rhEPO. We investigated this subject in 20 children on peritoneal dialysis with a median age of 11.2 years. After obtaining baseline data, all children were supplemented with L-carnitine 50 mg/kg/day. At baseline, free carnitine levels were lower than that of controls, although total carnitine levels were similar. At the end of the study, total, free and acyl carnitine levels increased while there was no significant change in hemoglobin levels or iron parameters. In conclusion, we could not demonstrate any beneficial effect of supplementation with L-carnitine on hemoglobin or iron parameters in children on peritoneal dialysis.

**Anahtar kelimeler:** Eritropoetin, periton diyalizi, karnitin, anemi

**Key words:** Erythropoietin, peritoneal dialysis, carnitine, anemia

## GİRİŞ

Anemi, kronik böbrek yetmezliğinin major komplikasyonlarından biridir. Hasta böbreklerden yetersiz eritropoetin salgılanması aneminin gelişmesinde en önemli faktör olmakla beraber, demir, folat ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, hiperparatiroidizm, üremik toksinlerin varlığı ve eritrositlerin yaşam süresinin kısalması katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir (1). Üremik aneminin gelişmesinde rolü olması muhtemel bir faktör de diyaliz hastalarında genellikle gözlenen karnitin eksikliğidir (2-4). Etki mekanizması henüz bilinmese de bir çok araştırmacı L-karnitin verilmesinden sonra hemodiyaliz (HD) hastalarında hemogloblin değerlerinin arttığını bildirmiştir (5-9). Teorik olarak, bazı mekanizmalar söz konusu olabilir; L carnitin eritrosit membranındaki lipid kompozisyonunu değiştirebilir (6). Böylece, çeşitli streslere karşı eritrosit membranının direnci artar ve eritrosit yarı ömrü uzar. Labonia (9) karnitin, eritropoetin (EPO)' nin eritrosit prekürsörlerine stimulator etkisini artırmak suretiyle, eritropoezi hızlandırdığını ileri sürmüştür. Üremide karnitin en önemli fonksiyonlarından birisi, intrasellüler bir temizlik sistemi gibi çalışmasıdır; potansiyel olarak toksik acil grupları bağlar ve bunları ortamdaki uzaklaştırır. Üremide intrasellüler acil grupları fazlalığı söz konusudur. Oluşan artık acil grupları metabolik bozukluklara ve sonuçta anemi gibi klinik bozukluklara yol açabilir (10-12).

Çocuk diyaliz hastalarında L-karnitin verilmesinin hemogloblin düzeylerine etkileri ile ilgili araştırmalar çok azdır (13,14). Bu nedenle, periton diyalizi (PD) tedavisi gören, demir ve rekombinant eritropoetin (rhEPO) tedavisi alan, çocuk hastalarımızda karnitin suplemantasyonu'nun hemogloblin ve demir parametrelerine etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

## HASTALAR VE METOD

Genel durumları stabil, ortalama yaşları 11,2 yıl (sınırlar 2-18 yıl) olan, periton diyalizi (PD) tedavisi uygulanan 20 çocuk (7 erkek, 13 kız) çalışmaya alındı. Hastalar çalışmaya alındıkları sırada 4-29 ay (ortalama 15,7 ay) arasında değişen sürelerde PD tedavisi görmekteydiler. Olgularımızdan 13' üne, Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi; (Cotinuuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) [CAPD], 7' sine, Sürekli Çevrimsel Periton Diyalizi; (Continuuous Cycling Peritoneal Dialysis) [CCPD] uygulanmaktaydı. CAPD; 30-50 ml/kg/seans, ticari peritoneal diyaliz sıvısı ile, (Dianeal® Eczacibasi-Baxter ) 24 saatte 2-4 değişim olarak; CCPD ise 30-50 ml/kg/seans ticari solüsyonlarla (Dianeal®, Eczacibasi-Baxter ) geceleri 5 yada 6 değişim olarak, Baxter PAC-Xtra® cihazı ile yapılyordu. Hastalar genellikle %1.36' lık ancak, gerektiği zaman yeterli ultrafiltrasyonu sağlamak için

%3.86' lık glukoz solüsyonları kullanmaktaydılar.

Hastaların tamamına rhEPO (haftada bir defa veya iki doza bölünmüş olarak subkütan 30-325 ü/kg/hafta (ortalama 123.2±75.7 ü/kg/hafta) ve ferrik oral demir preparatı (3-5 mg/kg/gün) verilmekteydi. Çalışma periyodu boyunca oral demir ve rhEPO dozlarında veya hastaların almakta oldukları diğer ilaç dozlarında herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Bazal laboratuvar incelemeleri [Hemogloblin, hematokrit, eritrosit hücre indisleri, serum demir, transferrin, ferritin konsantrasyonları, plazma total karnitin (TK), serbest karnitin (SK) düzeyleri] için kan örneği alınmasından sonra hasta grubuna 50 mg/kg/gün bölünmüş iki doz halinde oral L-karnitin 30 gün süreyle verildi. Suplemantasyon periyodunun sonunda laboratuvar incelemeleri tekrarlandı ve tedavi öncesi, tedavi sonrası değerler karşılaştırılarak karnitin suplemantasyonunun bu parametrelere etkisi değerlendirildi.

Plazma karnitin düzeyleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değiştiği için (15) referans olarak bir kontrol grubu kullanıldı. Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş, non-obeze, alkol, ve sigara alışkanlığı olmayan ve ilaç kullanmayan, normal diyetle beslenen 20 sağlıklı çocuk ve adolesandan oluşturuldu.

Hemogloblin, hematokrit, eritrosit hücre indisleri, serum demir, transferrin, ferritin konsantrasyonları standart analiz metodları ile; paratroid hormon konsantrasyonları radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile; plazma total ve serbest karnitin düzeyleri Cederblad G ve arkadaşları (16) tarafından tanımlanan yöntemle ölçüldü. Acil karnitin (AK) düzeyleri total karnitinden serbest karnitin çıkarılması ile hesaplandı.

Hasta ve kontrol grupları ortalamalarının karşılaştırılması için Student's-t testi kullanıldı. Hasta grubunun parametrelerindeki değişimi değerlendirmek için "eşli serilerde t testi" uygulandı. Klinik değişkenler ile hematolojik parametrelerinin her biri arasındaki ilişkinin derecesi Pearson korelasyon katsayısı ile ölçüldü. Korelasyon katsayısının önemli olup olmadığı Student's-t istatistiği ile test edildi. Sonuçlar başka türlü açıklanmamışsa, ortalama ± SD olarak ifade edildi. Anlamlılık, p<0.01 ve p<0.05 seviyelerinde değerlendirildi. Verilerin istatistiki değerlendirilmesi için, paket program (SPSS 8.0) kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların bazal metabolik durumuna ilişkin veriler ve L-karnitin suplemantasyonunun bunlara etkisi **tablo 1'** de gösterildi. Hasta grubunun bazal plazma TK düzeyleri, kontrol grubundan farklı değildi, ancak, plazma SK düzeyleri, kontrol grubuna göre düşük (p<0.001), AK düzeyleri ise yüksekti (p<0.001). Bunun sonucu olarak, AK/SK oranı da hasta grubunda,

kontrol grubuna göre yüksekti ( $p<0.001$ ) (Tablo 2). Karnitin suplementasyonu peryodunun sonunda hastalarda plazma TK, SK ve AK konsantrasyonları önemli derecede arttı (hepsi için  $p<0.001$ ). Fakat AK/SK oranı değişmedi (Tablo 2).

Hasta grubunun L-karnitin suplementasyonu sonrası hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, eritrosit hücre indisleri, retikülosit oranı, lökosit ve trombosit, değerlerinde önceki değerlere göre anlamlı değişiklik yoktu. Demir metabolizmasına ilişkin

parametrelerde; serum demir, transferrin, transferrin saturasyonu, ferritin, değerlerinde de anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo 3).

Bazal TK, SK, AK düzeyleri ve AK/SK oranı ile hemoglobin, hematokrit eritrosit sayısı, eritrosit hücre indisleri, retikülosit oranı, demir parametreleri ve rhEPO dozu arasında korelasyon arandı, lineer regresyon analizi ile, hiç biri için korelasyon bulunmadı.

Tablo 1: Hasta grubunun metabolik durumuna ilişkin bazal ve karnitin suplementasyonu sonrası laboratuvar değerleri

	Bazal	Suplementasyon sonrası*
Üre (mg/dL)	139.55 + 50.02	141.75 ± 51.81
Kreatinin (mg/dL)	7.04 ± 3.23	7.55 ± 3.58
Glukoz (mg/dL)	95.55 t 14.94	90.95 ± 10.69
T.protein (g/dL)	6.44 + 0.95	6.22 + 0.80
Albumin (g/dL)	4.35 ± 1.16	3.76 + 0.55
Trigliserid (mg/dL)	176.05 + 72.82	182.55 ± 79.27
T.Kolesterol (mg/dL)	219.00 + 67.69	216.05 ± 49.19
HDL-C (mg/dL)	45.99 ± 12.00	44.97 ± 9.85
Venöz pH	7.35 ± 0.04	7.32 + 0.06
Venöz HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	21.17 + 3.76	21.22 ± 3.46
ALT (U/ L)	17.06 ± 5.99	16.87 + 9.21
AST (U/ L)	29.66 ± 11.62	27.25 t 15.05
ALP (U/ L)	709.10 ± 464.50	671.00 + 385.52
Kalsiyum (mg/dL)	9.08 ± 1.55	9.10 ± 1.26
Fosfor (mg/dL)	6.43 ± 2.21	6.78 ± 2.15
PTH (pg/mL)	372.27 ± 239.22	411.70 ± 216.83
rhEPO dozu		
U/hafta	3150.0+1925.2	3150.0±1925.2
U/kg/hafta	123.2 ± 75.7	123.2 ± 75.7
Oral demir dozu (mg/kg/gün)	4.5+1.0	4.5 ± 1.0

\* Hiçbir parametre için bazal ve suplementasyon sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 2:** Hasta ve kontrol gruplarının bazal plazma karnitin düzeyleri ve suplementasyon sonrası değerler

Parametre	Kontrol grubu (n=20)	Hasta grubu bazal karnitin (n=20)	Hasta grubu suplementasyon sonrası (n=20)
TK (/imol/L)	41.20 ±5.79	39.20 + 6.30	91.40 ±24.06**
SK ^mol/L)	32.80 ±5.98	26.90 ±4.91*	65.65 ± 19.07**
AK (/imol/L)	8.40 ±1.87	12.30 ±3.07*	25.25 ±9.72**
AK/SK	0.26 ± 0.08	0.46 ±0.12*	0.40 + 0.12

\*p<0.001 Kontrol grubu ile hasta grubu bazal karnitin düzeylerinin karşılaştırılması.

\*\* p<0.001 Hasta grubu bazal ve suplementasyon sonrası karnitin düzeylerinin karşılaştırılması

TK = Total karnitin, SK = Serbest karnitin, AK = Acil karnitin

**Tablo 3:** Bazal ve karnitin suplementasyonu sonrası hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit hücre indisleri ve demir parametreleri.

	Bazal	Suplementasyon sonrası*
<b>Hemoglobin (gr/dL)</b>	9.53 ±1.45	9.58 ± 1.97
<b>Hematokrit (%)</b>	29.50 ±4.74	28.00 ±5.35
<b>Eritrosit (milyon/<math>\mu</math>L)</b>	3.13 ±0.41	3.36 ±0.38
Retikülosit (%)	0.63 ±0.07	0.72 ±0.08
MCV (fL)	85.94 ±4.51	87.05 ±5.10
<b>MCH(pg)</b>	28.50 + 2.08	28.25 ±2.08
<b>MCHC (g/dL)</b>	31.60±1.90	32.20 ±2.53
<b>RDW (%)</b>	12.20±1.15	13.80 ±3.06
<b>Serum demiri (Mg/dL)</b>	76.00 ±24.15	94.87 ± 16.47
<b>Transferrin (/<math>\mu</math>g/dL)</b>	257.00 ±76.69	256.30 ±50.48
<b>T.Satürasyonu (%)</b>	26.33 ±11.02	28.00 ±11.84
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	256.20+123.17	312.50 ±170.71
Lökosit (/mL)	6685.00 ±2242.00	6870.00 ±2451.44
Trombosit( $10^3$ /mL)	238.45 ±85.13	252.00 ± 78.39

\* Hiçbir parametre için bazal ve suplementasyon sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmadı.

## TARTIŞMA

Hasta böbreklerde eritropoetin üretimini azalmış olması en önemli etken olsa da, kronik böbrek yetmezliğinde anemi multifaktoriyel etyolojilidir (1). Karnitin eksikliğinin renal anemide rolü olduğu bildirilmiştir (9). Kronik üremik hastalarda, uygulanan proteinden kısıtlanmış diyet nedeni ile karnitinin diyetle yetersiz alımı, bağırsaklardan karnitinin absorpsiyonunun azalması, hasta böbreklerde sentezinin sona ermesi, diyaliz tedavisi gören hastalarda diyaliz sıvılarına karnitin kayıplarının olması eksikliğinin oluşma sebepleri olarak ileri sürülmüştür (2,17). Hemodiyaliz tedavisi gören çocuklarda plazma karnitin düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (11,18,19). Öte yanda PD tedavisi gören çocukların karnitin durumuna ilişkin veriler çelişkilidir (20,21).

Çalışmamızda, hasta grubunda, kontrol grubu ile benzer TK, fakat düşük SK ve yüksek AK düzeyleri bulundu. Bu bulgumuz çocuk PD hastalarında total karnitin düzeyinin azalmadığını fakat AK/SK dengesinin bozulduğunu göstermektedir. Yakın zamanlarda yapılmış iki çalışmada erişkin PD hastalarında da benzer bulgular bildirilmiştir (22,23).

Her ne kadar karnitin' in gastroentestinal reabsorpsiyonunun yavaş, inkomplet ve değişken olduğu öne sürülmüşse de (14) oral karnitin suplementasyonu hastalarımızda plazma TK, SK, ve AK düzeylerinde belirgin artışa yol açtı. Karnitin fraksiyonlarındaki artışa karşılık AK/SK oranı değişmedi.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda, genellikle karnitin suplementasyonu' nun renal anemiye faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (5-7,9,13,24-26). Öte yandan karnitin suplementasyonunun uniform olarak bütün diyaliz hastalarında hemoglobin artışına yol açmadığı, hemodiyaliz hastalarının bir subgrubunda rhEPO gereksinimini azalttığı ve "cevaplı", "cevapsız" hastaların olabileceği gösterilmiştir (9,26). Karnitin, bazı hastalarda anemiye düzelterebilir ve bu etki önceden bilinemez (26). Erişkin hastalardan elde edilen veriler karnitin suplementasyonunun faydalı etkilerinin spesifik hasta popülasyonlarıyla, (örn yaşlı hastalar) sınırlı olabileceğine işaret etmektedir (26). Kimlerin karnitin tedavisinden fayda görebileceği araştırılması gereken bir konudur. Fakat, karnitin tedavisinin özellikle açıklanamayan eritropoetine düşük cevaplı hastalarda faydalı olduğu bildirilmiştir (27).

Çocuklarda yapılmış az sayıda araştırma mevcuttur. Berard ve Iordache (13) hemodiyaliz tedavisi gören iki çocukta, yüksek rhEPO dozlarına dirençli anemi olduğunu ve bu hastaların TK ve SK düzeylerinin düşük bulunduğunu bildirdiler. Karnitin tedavisi her iki hastada da anlamlı hemoglobin artışına yol açtı. Lilien ve arkadaşları (14) 16 çocuk hastada

(11 HD, 5 PD) TK ve SK düzeylerinin normal olduğunu bulmuşlardır. Bu hastalara oral karnitin suplementasyonu yapılmış ve çalışma pertodunun sonunda rhEPO gereksiniminde ve hemoglobin veya hematokrit seviyelerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Son bulgu bizim bulgularımızla uyumludur.

Bazı araştırmacılar hemodiyaliz hastalarında karnitin verilmesini takiben eritrosit membran direncinin arttığını bildirmişlerdir (28,29). Deneysel çalışmalarda, eritrositlerin mekanik stabilitesi karnitin ile iyileşmiştir (30). Bu bulgularla uyumlu olarak, rhEPO tedavisi almayan hastalarda karnitin tedavisinden sonra eritrosit osmotik frajilitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (8). Ancak, karnitin tedavisi altında mutlak retikülosit sayısında persistan artma olması, eritrosit membran stabilitesindeki düzelden başka mekanizmaların düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bazı araştırmacılar karnitin tedavisini takiben rhEPO ya duyarlılığın arttığını ileri sürmüşlerdir (9,13,25,31). Erişkin hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, karnitin tedavisi ile EPO gereksiniminin azalmasına karşın eritrosit osmotik frajilitesinde değişme veya endojen EPO salgısında artış bulunmamıştır. Bu bulgulara dayanarak araştırmacı karnitinin eritrosit prekürsörleri üzerine etki ettiğini muhtemelen EPO' nun sitimülator etkisini artırdığını ileri sürmüştür (9).

Karnitin suplementasyonunu, erişkinlerde yapılan çalışmaların çoğunun aksine, çocuk hastalarımızda hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, eritrosit hücre indisleri ve demir metabolizmasına ilişkin parametrelerde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı. Bu durum, tedavi süresinin kısa olmasına bağlanabilir çünkü karnitinin faydalı etkileri doku depolarının doldurulması ile ilgilidir. Ancak, HD veya PD tedavisi gören çocuklarda da uzun süreli karnitin suplementasyonu ile eritropoetin gereksiniminde azalma olmadığı bildirilmiştir (14).

Erişkin hemodiyaliz hastalarında yapılmış iki çalışmada (29,32) plazma TK seviyeleri ile rhEPO gereksinimi arasında negatif korelasyon bulunmuş buna karşılık, plazma SK ve rhEPO dozları arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulguların aksine, bizim çalışmamızda plazma karnitin düzeyleri ile rhEPO gereksinimi ve hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, eritrosit hücre indisleri, demir metabolizmasına ilişkin parametreler arasında korelasyon bulunmadı. Kletzmayr ve arkadaşları (26), karnitin suplementasyonunun, ne vücut demir depolarından demirin mobilizasyonuna ne de demirin kullanımına etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da karnitin suplementasyonu, ilgili parametrelerde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı.

Sonuç olarak; çocuk periton diyalizi hastalarında, oral karnitin tedavisinin, plazma karnitin düzeylerini anlamlı ölçüde artırdığı buna karşılık, hemogloblin düzeyini ve rhEPO gereksinimini değiştirmedığı söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Tong EM, Nissenson AR. Erythropoietin and anemia. *Semin Nephrol* 2001 ;21:190-203.
- 2- 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;34:1314-20.
- 3- Battistella PA, Angleini C, Vergani L, Bertoli M, Lorenzi S. Carnitine deficiency induced during haemodialysis. *Lancet* 1978; 1:939.
- 4- Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L, et al Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1987;22:S116-27.
- 5- Albertazzi A, Capelli P, Di Paolo B, Pola P, Tondi P, Vaccario O. Endocrine-metabolic effects of L-carnitine in patients on regular dialysis treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;19:302-307.
- 6- Vacha GM, Giorelli G, Siliprandi N, Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1983;38:532-540.
- 7- Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, et al Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983;38:523-31.
- 8- Labonia WD, Morelli OH Jr, Gimenez MI, Freuler PV, Morelli OH. Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1987;32:754-9.
- 9- Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;26:757-64.
- 10- Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L, et al. Metabolism in chronic renal failure. Acute effects of carnitine addition to the dialysate during acetate hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1988;65:1-23.
- 11- Glogglar A, Bulla M, Furst P. Effect of low dose supplementation of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialyzed children. *Kidney Int Suppl* 1989;27:S256-8.
- 12- Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int* 1990;38:904-11.
- 13- Berard E, Iordache A. Effect of low doses of L-carnitine on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialyzed children: About two cases. *Nephron* 1992;62:368-9.
- 14- Lilien MR, Duran M, Quak JM, Frankhuisen JJ, Schroder CH. Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol* 2000; 15 :17-20.
- 15- Boulat O, Janin B, Francioli P, Bachmann C. Plasma carnitines: reference values in an ambulatory population. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:585-9.
- 16- Cederblad G, Harper P, Lindgren K. Spectrophotometry of carnitine in biological fluids and tissue with a cobas bio centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1986;32:342-6.
- 17- Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure *Lancet*. 1978;1:126-8.
- 18- Glogglar A, Bulla M, Puchstein C, Gulotta F, Furst P. Plasma and muscle carnitine in healthy and hemodialyzed children. *Child Nephrol Urol* 1988-89;9:277-82.
- 19- Zachwieja J, Duran M, Joles JA, et al. Amino acid and carnitine supplementation in haemodialysed children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:739-43.
- 20- Warady BA, Borum P, Stall C, Millspaugh J, Taggart E, Lum G. Carnitine status of pediatric patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1990;10:109-14.
- 21- Murakami R, Momota T, et al. Serum carnitine and nutritional status in children treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:371-4.
- 22- Constantin-Teodosiu D, Kirby DP, Short AH, Burden RP, Morgan AG, Greenhaff PL. Free and esterified carnitine in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:158-62.
- 23- Pliakogiannis T, Chatzidimitriou C, Evangeliou A, Bohles HJ, Kalaitzidis K. Serum carnitine levels, lipid profile, and metabolic status of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int Suppl* 1993;13:S440-3.
- 24- Kavadias D, Fourtounas C, Tsouchnikas J, Barboutis K. L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:156
- 25- Boran M, Dalva I, Gonenc F, Cetin S. Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1996;73:314-5.
- 26- Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S93-106.
- 27- Ahmad S, Bras EP, Hoppel C, et al. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transplant* 1994;23:177-81.
- 28- 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.
- 29- Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H. Correlation between serum

- carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 1996;72:574-8.
- 30- Arduini A, Rossi M, Mancinelli G, et al. Effect of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the human erythrocyte membrane stability and deformability. *Life Sci* 1990;47:2395-400.
  - 31- Feinfeld DA, Kurian P, Cheng JT, et al. Effect of oral L-carnitine on serum myoglobin in hemodialysis patients. *Ren Fail* 1996;18:91-6.
  - 32- Kooistra MP, Struyvenberg A, Van Es A. The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991;57:127-8.