

Çocuk periton diyalizi hastalarında karnitin tedavisinin eritrosit ozmotik frajilitesine etkisi

The effect of carnitine supplementation on erythrocyte osmotic fragility in pediatric patients on peritoneal dialysis

Celalettin Koşan(*), Lale Sever(**), Salim Çalışkan(**), Özgür Kasapçopur(***), Nil Arısoy(**)

Özet

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aneminin en önemli sebeplerinden biri eritrosit yaşam süresinin kısalmasıdır. Deneysel çalışmalar ve bazı klinik gözlemler, üremik hastalarda, karnitin eritrosit yaşam süresini uzattığına işaret etmektedir. Serum karnitin seviyesi ile eritrosit ozmotik frajilitesi arasındaki korelasyon ve karnitin tedavisinin osmotik frajiliteye etkisi yaş ortalaması 11.2 olan ve periton diyalizi tedavisi gören 20 çocuk hastada araştırıldı. Bazal verilerin alınmasını takiben bütün çocuklara 50 mg/kg/gün dozunda oral karnitin suplementasyonu yapıldı. Bazal osmotik frajilite değerleri normal sınırlarda idi. Hasta ve kontrol gruplarının total karnitin düzeyleri arasında fark yoktu ancak, hasta grubunda serbest karnitin düzeyleri düşüktü. Çalışma periyodunun sonunda, her ne kadar açıl-karnitin/ serbest karnitin oranı sabit kaldıysa da hastaların total, serbest ve açıl karnitin düzeyleri yükselmişti. Buna karşılık, osmotik frajilite, hemoglobin ve demir parametrelerinde bir değişiklik olmadı. Sonuç olarak; periton diyalizi tedavisi gören çocuklarda osmotik frajilite artmamıştır, ve karnitin suplementasyonu osmotik frajiliteyi değiştirmez.

Anahtar kelimeler: Osmotik frajilite , periton diyalizi, çocuk, karnitin, anemi

Summary

One of the important causes of the anemia of chronic renal failure is the reduced survival of red blood cells. Experimental studies and some clinical observations suggest that carnitine increases erythrocyte survival. The relationship between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility and the effects of carnitine supplementation on erythrocyte osmotic fragility was investigated in 20 children on peritoneal dialysis with a median age of 11.2 years. After obtaining baseline data, all children were supplemented with carnitine 50 mg/kg/day for one month. At baseline, erythrocyte osmotic fragilities were in normal range. 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 acyl-carnitine /free carnitine ratios and erythrocyte osmotic fragility, hemoglobin levels or iron parameters.

It is concluded that, there is no significant change in erythrocyte osmotic fragility and there is not any beneficial effect of supplementation with carnitine on erythrocyte osmotic fragility in children on peritoneal dialysis.

Key words: Erythrocyte osmotic fragility, peritoneal dialysis, children, carnitine, anemia

Giriş

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi başlıca iki mekanizma ile açıklanır: kemik iliğinde eritrosit üretiminin azalması ve eritrosit yaşam süresinin

kısalması (1). Üremik hastalarda eritrositlerin yaşam süresinin neden kısaldığı tam olarak bilinmemektedir. Eritrosit adenosin trifosfat (ATP) ının artışı, (azalmış Na-K ATPaz aktivitesi ve uyarılmış glikoliz'e bağlıdır) (2,3), lipid ve fosfolipid memb-

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

(**) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Prof.Dr.

(***) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Doç.Dr.

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Celalettin Koşan, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği-Erzurum, Tel: 0442 236 12 12 (1544) Faks: 0442 218 67 82, GSM: 0535 735 01 75, e-mail: ckosan@atanui.edu.tr

ran komponentlerindeki değişiklikler (4) ve pentoz-fosfat şantındaki bozukluk (5) üremide eritrositlerin yaşam süresini kısaltabilir. Karnitin'in bu süreçlerden bazılarının altında yatan anahtar faktör olduğu düşünülmektedir (6).

Erişkin hemodiyaliz hastalarında yapılan bazı araştırmalar, karnitin tedavisinin hematokrit değerlerini iyileştirdiğini göstermiştir (7-10). Karnitin ne şekilde hemogloblin değerlerini artırdığı kesin olarak bilinmemektedir. Arduini ve arkadaşları (11) eritrositlerin bozulmuş mekanik stabilitesinin karnitin tarafından düzeltiltiğini bildirmişlerdir. Karnitin, plazma membranını oluşturan lipidlerin alınımını iyileştirerek eritrosit membranını stabilize ettiği ileri sürülmüştür (12). Üremik plazma eritrosit Na-K ATPaz aktivitesini inhibe eder (13,14). Na-K pompası eritrositlerin bikonkav disk şeklini muhafaza etmesi için kilit faktörlerden biridir. Lebonia ve arkadaşları (15) üremik hastalarda, karnitin verilmesinden sonra Na-K pompa aktivitesinde artma olduğunu göstermişlerdir.

Diyaliz işlemleri esnasında vücuttan önemli miktarda karnitin kaybedilir (16-18). Diyaliz hastalarında serum karnitin düzeyinin düşük olduğu veya total karnitin (TK) düzeyi değişmese bile serbest karnitin (SK) düzeyinin azaldığı, açıl-karnitin (AK) düzeyinin arttığı, bunun sonucu olarak AK/SK oranının bozulduğu bilinmektedir (19-20). Azalmış AK/SK oranının karnitin eksikliğini ifade ettiği ileri sürülmüştür (12).

Karnitin eritrositlerin mekanik stabilitesine etkisi konusunda periton diyalizi hastaları ve çocukları kapsayan yayınlanmış bir çalışmaya ratlayamadık. Bu nedenle, çocuk periton diyalizi hastalarında karnitin tedavisinin eritrosit ozmotik frajilitesine ve anemi ile ilgili parametrelere etkisini araştıran bir çalışma planladık.

Hastalar ve Metod

1-Hastalar

Genel durumları stabil, ortalama yaşları 11,2 yıl (sınırlar 2-18 yıl) olan, periton diyalizi 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; (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) [CAPD], 7'sine, Sürekli Çevrimsel Periton Diyalizi; (Continuous Cycling Peritoneal Dialysis) [CCPD] uygulanmaktaydı. CAPD; 30-50 ml/kg/değişim, ticari peritoneal diyaliz sıvısı ile, (Dianeal® Eczacıbaşı-Baxter) 24 saatte 2-4 değişim olarak; CCPD ise 30-50 ml/kg/ değişim aynı ticari solüsyonla geceleri 5 yada 6 değişim olarak, Baxter PAC-Xtra® cihazı ile yapıyordu. Hastalar genellikle %1.36'lık ancak, gerektiği zaman yeterli ultrafiltrasyonu sağlamak için %3.86'lık glukoz solüsyonları kullanmaktaydılar.

Hastaların tamamına rekombinant insan eritropoetini (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.

2-Karnitin suplementasyonu

Hastalara 30 gün süreyle 50 mg/kg/gün bölünmüş iki doz halinde oral L-karnitin verildi. Bu suplementasyon periyodunun başında ve sonunda hastalardan rutin biyokimyasal incelemeler ile serum karnitin düzeyleri ve eritrosit ozmotik frajilite ölçümleri için kan örnekleri alındı.

Plazma karnitin düzeyleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değiştiği için (21) referans olarak bir kontrol grubu kullanıldı. Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş, non-obez, alkol, ve sigara alışkanlığı olmayan ve ilaç kullanmayan, normal diyetle beslenen 20 sağlıklı çocuk ve adölesan'dan oluşturuldu.

3-Laboratuvar ölçümleri:

a-Karnitin ölçümleri:

Plazma TK ve SK düzeyleri Cederblad G ve arkadaşları (22) tarafından tanımlanan yöntemle ölçüldü. Açıl-karnitin düzeyleri TK değerinden SK değerinin çıkarılması ile hesaplandı.

b-Ozmotik frajilite testleri

Eritrosit ozmotik frajilite testleri için 2 mL'lik kan

örnekleri heparinize test tüplerine alındı ve kan örnekleri 24 saat 37 C'de inkübe edildikten sonra ozmotik frajilite standart yöntemle çalışıldı.

Eritrositlerin % 50'sinin hemolize olduğu NaCl konsantrasyonu "ortalama osmotik frajilite" = (H₅₀) olarak kabul edildi. % 10 ve %90 hemolizin olduğu Na Cl konsantrasyonları sırasıyla (H₁₀) ve (H₉₀) olarak adlandırıldı. Bu üç hemoliz değeri "hemoliz noktaları" olarak anıldı.

c-Rutin laboratuvar incelemeleri

Karnitin tedavisi öncesinde ve sonrasında hastaların kan örneklerinde kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, total kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, eritrosit hücre indisleri (MCV, MCH, RDW), serum demir, transferrin, ferritin konsantrasyonları, standart analiz metodları ile; paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonları radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü.

4-İstatistik

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 açıklanmıyorsa, or-

talama \pm SD olarak ifade edildi. Anlamlılık, $p < 0.05$ seviyesinde değerlendirildi. Verilerin istatistiki değerlendirilmesi için, paket program (SPSS 8.0) kullanıldı.

Bulgular

Bazal biyokimyasal, hematolojik ve demir metabolizmasına ilişkin parametreler ve karnitin tedavisinin bunlara etkisi:

Hastaların bazal ve karnitin tedavisi sonrası biyokimyasal, hematolojik ve demir metabolizmasına ilişkin parametreleri tablo 1,2 de gösterildi. Hasta grubunun karnitin tedavisi sonrası hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, eritrosit hücre indisleri, retikülosit oranı, lökosit ve trombosit, değerlerinde, bazal değerlere göre anlamlı değişiklik gözlenmedi. Demir metabolizmasına ilişkin parametrelerde; serum demir, transferrin, transferrin saturasyonu, ferritin, değerlerinde de anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo 2).

Bazal ve tedavi sonrası karnitin düzeyleri:

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 3). Karnitin suplemantasyonu periyodunun sonunda

Tablo 1: Hastaların metabolik durumuna ilişkin bazal veriler ve karnitin tedavisinin bunlara etkisi

	Bazal	Tedavi sonrası*
Üre (mg/dL)	139.55 \pm 50.02	141.75 \pm 51.81
Kreatinin (mg/dL)	7.04 \pm 3.23	7.55 \pm 3.58
T.protein (g/dL)	6.44 \pm 0.95	6.22 \pm 0.80
Albumin (g/dL)	4.35 \pm 1.16	3.76 \pm 0.55
Kalsiyum (mg/dL)	9.08 \pm 1.55	9.10 \pm 1.26
Fosfor (mg/dL)	6.43 \pm 2.21	6.78 \pm 2.15
ALP (U/ L)	709.10 \pm 464.50	671.00 \pm 385.52
PTH (pg/mL)	372.27 \pm 239.22	411.70 \pm 216.83
rhEPO gereksinimi		
U/kg/hafta	123.2 \pm 75.7	123.2 \pm 75.7
Oral demir dozu (mg/kg/gün)	4.5 \pm 1.0	4.5 \pm 1.0

* Hiçbir parametre için bazal ve karnitin tedavisi sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmadı

Celalettin Koşan. Çocuk periton diyalizi hastalarında karnitin tedavisinin eritrosit ozmotik frajilitesine etkisi

hastalarda plazma TK, SK ve AK konsantrasyonları önemli derecede arttı (hepsi için $p < 0.001$). Fakat AK/SK oranı değişmedi (Tablo 3).

Bazal TK, SK, AK düzeyleri ve AK/SK oranı ile hemoglobin, hematokrit eritrosit sayısı, eritrosit hücre indisleri, retikülosit oranı, demir parametreleri ve rHE-

PO dozu arasında korelasyon arandı, lineer regresyon analizi ile, hiç biri için korelasyon bulunmadı.

Bazal eritrosit ozmotik frajilite değerleri ve karnitin tedavisinin bunlara etkisi:

Hastaların hiç birinde bazal osmotik frajilite eğrisi normal sınırların dışında değildi. Bütün grupta, he-

Tablo II: Hastaların bazal ve karnitin tedavisi sonrası hemoglobin ve demir parametreleri

	Bazal	Tedavi sonrası*
Hemoglobin (gr/dL)	9.53 ± 1.45	9.58 ± 1.97
Hematokrit (%)	29.50 ± 4.74	28.00 ± 5.35
Eritrosit (milyon/ μ L)	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
MCH (pg)	28.50 ± 2.08	28.25 ± 2.08
MCHC (g/dL)	31.60 ± 1.90	32.20 ± 2.53
RDW (%)	12.20 ± 1.15	13.80 ± 3.06
Serum demiri (μ g/dL)	76.00 ± 24.15	94.87 ± 16.47
Transferrin (μ g/dL)	257.00 ± 76.69	256.30 ± 50.48
T.Satürasyonu (%)	26.33 ± 11.02	28.00 ± 11.84
Ferritin (ng/ml)	256.20 ± 123.17	312.50 ± 170.71
Lökosit (/ μ L)	6685.00 ± 2242.00	6870.00 ± 2451.44
Trombosit (10^3 / μ L)	238.45 ± 85.13	252.00 ± 78.39

* Hiçbir parametre için bazal ve karnitin tedavisi sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmadı

Tablo III: Kontrol grubu plazma karnitin düzeyleri ile hasta grubunun bazal ve tedavi sonrası karnitin düzeyleri

Parametre	Kontrol grubu (n=20)	Hasta grubu bazal karnitini (n=20)	Hasta grubu tedavi sonrası (n=20)
TK (μ mol/L)	41.20 ± 5.79	39.20 ± 6.30	91.40 ± 24.06**
SK (μ mol/L)	32.80 ± 5.98	26.90 ± 4.91*	65.65 ± 19.07**
AK (μ mol/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 vers. hasta grubu bazal karnitin

** $p < 0.001$ Hasta grubu bazal karnitin vers. hasta grubu suplementasyon sonrası

TK: Total Karnitin, SK: Serbest karnitin, AK: Açıl Karnitin

Tablo IV: Osmotik frajilite noktaları ve karnitin tedavisinin bunlara etkisi

	Normal sınırlar (% NaCl)	Bazal	Tedavi sonrası	P*
H10	0.57-0.66	0.63±0.5	0.59±0.5	ad**
H50	0.46-0.59	0.56±0.3	0.51±0.3	ad
H90	0.25-0.47	0.34±0.5	0.35±0.7	ad

* Bazal vs tedavi sonrası

** ad: Anlamlı değil

moliz noktalarının ortalama değerleri de normal sınırlar içerisindeydi ancak, hemoliz noktalarının, normal sınırlar içinde, daha hipertonic tuz konsantrasyonlarında bulunması dikkat çekiciydi (Tablo 4) (Şekil 1). Bazal hemoliz noktaları ile, hastanın yaşı, periton diyalizinde kaldığı süre, serum BUN, kreatinin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Hemoliz noktalarından herhangi birisi ile retikülosit sayısı arasında korelasyon bulunmadı.

Karnitin suplementasyonu her üç hemoliz noktasında osmotik frajilitenin azalmasına (sola kaymasına) yol açtı, ancak rakamsal olarak istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmadı (Şekil 1).

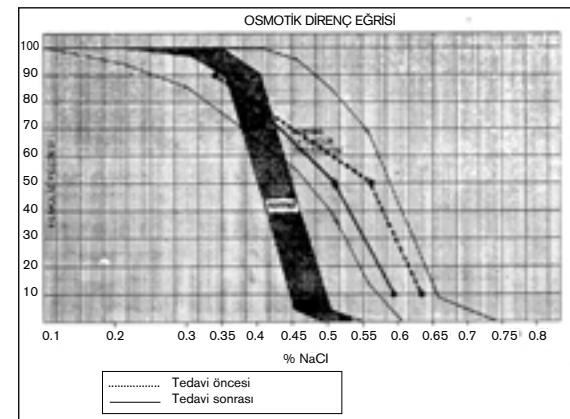
Bazal serum karnitin seviyeleri ve eritrosit osmotik frajilitesi arasındaki korelasyon:

Bazal Serum SK düzeyleri, H₉₀ (r = -0.61, p<0.05), H₅₀ (r = -0.61, p<0.05) ve H₁₀ (r = 0.60, p<0.05) değerleri ile negatif yönde korelasyon gösteriyordu. Aynı zamanda AK/SK oranları ile de hemoliz noktaları arasında korelasyon mevcuttu. H₉₀ (r = 0.49, p<0.05) H₅₀ (r = 0.68, p<0.05) H₁₀ (r = 0.58, p<0.05). TK ve AK değerleri ile hemoliz noktaları arasında korelasyon bulunmadı.

Hemoliz noktalarından hiçbirisi gereksinim duyulan rhEPO dozu ile korele değildi ve hemoliz noktaları ile serum PTH, ALP düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.

Tartışma

Eritropoetin tedavisi almayan hemodiyaliz hastalarında karnitin tedavisi hematokrit değerlerini



Şekil 1: Hastalarda karnitin tedavisi öncesi ve sonrası osmotik direnç eğrileri.

yükseltmektedir (23). Karnitinin hematokrit değerleri üzerine etkileri ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Deneysel çalışmalar ve bazı klinik gözlemler karnitinin eritrosit yaşam süresini uzattığına işaret etmektedir (12). Karnitin eritrosit membran stabilitesini sağlayabilir ve bu durum karnitinin eritrosit yaşam süresini iyileştirici etkisi ile uyumludur. Üremik tabloda, eritrosit membran lipidleri oksidatif streslerden zarar görürler (24). Arduini ve arkadaşları (25) eritrosit membranındaki fosfolipid turnover'ının karnitin ve karnitin-palmitoil tranferaz sistemi tarafından modüle edildiğini gözlemlemişlerdir. Karnitinin, membran fosfolipidlerinin re-açılasyon işlemine katılması ve eritrosit membran fonksiyonlarının korunmasında önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Karnitin eksikliği, eritrosit membranında ki bu sistemin bozulmasına ve osmotik frajilitenin artmasına sebep olabilir. Bayon ve arkadaşlarının çalışmalarında (26) farelere karnitin verilmesi, fare eritrositlerinin osmotik direncinde artmaya sebep olmuştur. Matsumura ve arkadaşları (27) hemodiyaliz hastalarında düşük karnitin düzeylerinin eritrosit osmotik frajilitesini artırdığını bildirmişlerdir. Araştırmamız SK düzeyleri ile osmotik frajilite arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu göstermektedir. SK düzeyleri azaldıkça eritrositler daha frajil hale gelmektedirler. Matsumura ve arkadaşları (27) düşük SK düzeyi olan hastalardan alınan eritrositlerin osmotik frajilite artışı nedeniyle hemolize meyilli olabileceğini ve yaşam sürelerinin kısalmış olabileceğini bildirmişlerdir ki bizim bulgularımız da bu görüşü desteklemektedir.

Na-K pompası ve eritrosit membran lipidleri, eritrositlerin bikonkav disk şeklini korumasını sağlayan major faktörlerdir. Üremik plazma eritrosit Na-K pompasını inhibe eder (28). Cheng ve arkadaşları (14) normal kimselere göre son dönem böbrek hastalarında genç eritrositlerde Na-K pompa sayısının azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Labonia ve arkadaşları (15) son dönem böbrek hastalarında karnitin suplementasyonunun eritrosit membranında ki Na-K pompasının aktivitesini düzelttiğini gözlemlemişler ve karnitin eksikliğinin Na-K pompa disfonksiyonunda major bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda, hasta

grubunun TK düzeyi normal sınırlarda bulunmakla beraber SK düzeyleri düşüktü. Düşük serbest karnitin düzeylerinin osmotik frajiliteyi artırması beklenebilir. Hastalarımızdan hiç birinde ozmotik frajilite eğrisi normal sınırların dışında değildi. Buna karşılık, ozmotik frajilite noktaları daha hipertotik sıvı konsantrasyonlarında yer alıyordu ve ayrıca, SK düzeyleri ozmotik frajilite değerleri ile negatif yönde bir korelasyon gösteriyordu. Bu bulgumuz, dolaylı olarak Na-K pompa aktivitesinin bozulduğunu gösteriyor olabilir.

Pilesebo kontrollü çalışmalarında Trovato ve arkadaşları (29) karnitin alan grupta plesebo grubuna göre 12 aylık izlem boyunca hematokrit değerlerinde progresif bir artış olduğunu tespit ettiler. Bu grupta, hematokrit artışına paralel olarak mutlak retikülosit sayısında da % 40-60 kadar artış olmasına karşılık plesebo grubunda artış yoktu. Bu bulgu, karnitinin eritrosit membran stabilizasyonundan başka bir etki mekanizmasının olabileceğini gösteriyordu. Labonia (30) karnitinin eritrosit prekürsörleri üzerine etki ettiğini ve muhtemelen EPO'nun stimulatör etkisini artırdığını ileri sürmüştür. Bizim çalışmamızda, karnitin tedavisi hemoglobin değerlerinde ve demir metabolizmasına ilişkin parametrelerde anlamlı değişikliğe sebep olmadığı gibi mutlak retikülosit sayısında da artış olmadı. Bu durum göreceli olarak kısa tedavi periyoduna bağlı olabileceği gibi periton diyalizinde eritrositlerin mekanik travmaya maruz kalmamasına da bağlı olabilir.

Bulgularımız çocuk periton diyalizi hastalarında ozmotik frajilitenin anlamlı derecede değişmemiş olduğunu gösteriyor. Oysa, hemodiyaliz hastalarında ozmotik frajilitenin bozulması ile ilgili çelişkili raporlar literatürde yer almaktadır. Erişkin hemodiyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ozmotik frajilitenin artmış olduğu bildirilmişken, (27,31-33) bazı çalışmalarda ise ozmotik frajilitenin değişmediği gösterilmiştir (34). Bu çalışmalar daha önce belirttiğimiz gibi, erişkin hemodiyaliz hastalarında yapılmıştır. Yayınlanmış literatürde PD hastalarında ozmotik frajilitenin değişip değişmediğine ilişkin çalışma bulamadık. Hemodiyaliz hastalarında ozmotik frajilite artışı diyalizattan gelen indükleyici maddelere veya alüminyum toksisitesine bağlı olabilir (31). Teknik ayrıntılar

sonuçları etkilemiş olabilir. Godal ve arkadaşları (35) ısı, pH ve tampon gücündeki küçük değişikliklerin osmotik frajilite test sonuçlarını etkilediğini göstermişlerdir.

Bizim sonuçlarımız küçük bir hasta popülasyonuna ve kısa sayılabilecek tedavi periyoduna dayanmaktadır. Daha büyük hasta gruplarında ve daha uzun süreli çalışmalarla konunun doğrulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Lichtman MA, Miller DR. Erythrocyte glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration in uremic subjects: relationship to extracellular phosphate concentration. *J Lab Clin Med*. 1970;76:267-79.
3. Rose IA, Warms JV. Control of red cell glycolysis. The cause of triose phosphate accumulation. *J Biol Chem*. 1970;245:4009-15.
4. Indeglia RA, Bernstein EF. Selective lipid loss following mechanical erythrocyte damage. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1970;16:37-41.
5. Yawata Y, Howe R, Jacob HS. Abnormal red cell metabolism causing hemolysis in uremia. A defect potentiated by tap water hemodialysis. *Ann Intern Med*. 1973;79:362-7.
6. Hörl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 2):50-60.
7. 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.
8. Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, Di Stefano C, Consolo F, Spagnoli LG, Villascchi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F. Corre-

- lation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr.* 1983;38:523-31.
9. 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;19:302-7.
 10. Berard E, lordache 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.
 11. Arduini A, Rossi M, Mancinelli G, Belfiglio M, Scurti R, Radatti G, Shohet SB. Effect of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the human erythrocyte membrane stability and deformability. *Life Sci.* 1990;47:2395-400.
 12. Bommer J. Saving erythropoietin by administering L-carnitine? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2819-21.
 13. Izumo H, Izumo S, DeLuise M, Flier JS. Erythrocyte Na,K pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest.* 1984;74:581-8.
 14. Cheng JT, Kahn T, Kaji DM. Mechanism of alteration of sodium potassium pump of erythrocytes from patients with chronic renal failure. *J Clin Invest.* 1984;74:1811-20.
 15. 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.
 16. Leschke M, Rumpf KW, Eisenhauer T, Fuchs C, Becker K, Kothe U, Scheler F. Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int Suppl.* 1983;16:S143-6
 17. Warady BA, Borum P, Stall C, Millsbaugh J, Taggart E, Lum G. Carnitine status of pediatric patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 1990;10:109-14.
 18. Zilleruelo G, Freundlich M, Novak M, Froda-da J, Abitbol C, Montane B, Strauss J. Carnitine losses in children on hemodialysis (HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Pediatr Res* 1984; 18:373A
 19. Pliakogiannis T, Chatzidimitriou C, Evangelidou A, Bohles HJ, Kalaitzidis K. Serum carnitine levels, lipid profile, and metabolic status of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S440-3.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Golper TA, Ahmad S. L-Carnitin administration to hemodialysis patients: Has its time come?. *Semin Dial.* 1992;5:94-8.
 24. Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, Ricciardi-Tenore G, Bandino D, Silvi I, Ruberto U, Casciani CU. Evidence of red blood cell membrane lipid peroxidation in haemodialysis patients. *Nephron.* 1984;36:235-7.
 25. Arduini A, Mancinelli G, Radatti GL, Dottori S, Molajoni F, Ramsay RR. Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *J Biol Chem.* 1992;267:12673-81.
 26. Bayon JE, Alvarez AI, Barrio JP, Diez C, Prieto JG. Effects of stanazolol and L-carnitine on erythrocyte osmotic fragility during aerobic exercise in rats. *Comp Haematol Int* 1993;3:196-200
 27. 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.

28. Izumo H, Izumo S, DeLuise M, Flier JS. Erythrocyte Na,K pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest.* 1984;74:581-8.
29. Trovato GM, Ginardi V, Di Marco V, Dell'Aira A, Corsi M. Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res* 1982;31:1042-9
30. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:757-64.
31. Docchi D, del Vecchio C, Salvi P, Turci F, Salvi G, Cenciotti L, Pretolani E. Osmotic fragility of erythrocytes, cell deformability and secondary hyperparathyroidism in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1985;23:68-73.
32. Docchi D, Turci F, Baldrati L. Lack of relation between secondary hyperparathyroidism and red blood cell osmotic fragility in chronic renal failure. *Nephron.* 1985;41:241-5.
33. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC, Chang WJ, Chang HW. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron.* 1998;78:28-32.
34. Foulks CJ, Mills GM, Wright LF. Parathyroid hormone and anaemia an erythrocyte osmotic fragility study in primary and secondary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1989;65:136-9.
35. Godal HC, Nyvold N, Rustad A. The osmotic fragility of red blood cells: a re-evaluation of technical conditions. *Scand J Haematol.* 1979;23:55-8.