

DIYALİZ HASTALARINDA L-CARNİTİNE TEDAVİSİNİN ERİTROSİT OSMOTİK FRAJİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF L-CARNITINE ON ERYTHROCYTES OSMOTIC FRAGILITY IN DIALYZED PATIENTS

Saniye Şen

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı EDİRNE

ÖZET

Çalışmamızda, 17 Hemodiyaliz (HD), 18 devamlı ayaktan periton diyalizi (DAPD) tedavisindeki, yaş ortalaması $46,4 \pm 14$ yıl ve diyaliz süresi $37,8 \pm 30$ ay olan 35 hastada L-Carnitine (LC) tedavisinin eritrosit osmotik fragilite (EOF) üzerine etkileri incelendi. Yaş ortalaması $43,8 \pm 7$ yıl olan 44 sağlıklı birey kontrol olarak alındı. Hastalara 4 ay 2g/gün, izleyen 12 ay 20-25 mg/kg/haftada 3 gün, toplam 16 ay LC tedavisi (HD'de diyaliz sonu İ.V., DAPD'de P.O.) uygulandı. Başlangıçta kontrolden düşük olan ($P < 0.000$) hemogloblin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit (Er) değerlerinde tedavi ile 4 ve 16 ayda artma ($P < 0.0005$, < 0.005 ve < 0.05) oldu. Tedavi kesildikten 4 ay sonra Hb yüksek kaldı ($P < 0.005$). Yirmi hastada yüksek olan EOF (%0.53) 16 ayda düştü (%0.42). LC kesildikten 4 ay sonra (%0.48) başlangıçtan düşük olan yükselme ($P < 0.005$) gözlemlendi. Plazma serbest Carnitine, 16 ayda belirgin yükseldi ($P < 0.000$). Bulgularımız, LC tedavisinin diyaliz hastalarındaki anemiyi düzeltmede EOF'ni azaltıcı etkisinin önemli rol aldığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: L-Carnitine, Eritrosit Osmotik Fajilite, Anemi, Diyaliz.

GİRİŞ

Kronik Renal Yetmezlik (KRY) deki multifaktöryel anemiden, Eritropoietin (EPO) yapım azlığına bağlı kemik iliğinin yetersiz çalışması ve Eritrosit Yaşam Süresinin (EYS) kısalığı başlıca sorumludurlar (1). Üremik hasta Er'i, sağlıklı insana verildiğinde EYS'nin normale dönmesi, üremik plazmadaki etkenlerin Er ömrünü kısalttığını düşündürmüştür (2). Üremide, osmotik değişikliklere karşı direnci azalan Er'in, hemolize olma eğilimi sonucu EOF

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of L-Carnitine (LC) treatment on erythrocyte osmotic fragility (EOF) that important cause of anemia in dialyzed patients. 35 patients, with mean age 46.4 ± 14 years on maintenance dialysis (17 heamodialysis-HD, 18 continious ambulatory periyonel dialysis-CAPD) and 44 healty individuals with mean age 45 ± 9 years were included to study. . Patients group received LC 2 g /day for 4 months then 20-25 mg/kg 3 days a week, for following 12 months. At initial, haemoglobin (Hb), haemotocrit (Hct) and Erythrocyte (Er) inpatients were lower ($P < 0.000$) and EOF was higher ($P < 0.005$) than those of the controls. Hb, Hct, Er were increased in 4 months then continued in further 12 months ($P < 0.0005$, < 0.005 , < 0.05). EOF decreased after 16 months and after discontinued LC, it showed to return the baseline value, but still was higher (< 0.005) after 4 months discontinued LC . Free Carnitine increased after 16 months ($P < 0.000$). Our findigs suggest that improvoment in anemia with LC treatment was due to decrasing effects of its on EOF.

Keywords: L-Carnitine, Erythrocyte Osmotic Fragility, Anemia, Dialysis

artmıştır (3). Masry ve ark. (4) invitro olarak intact paratiroit hormonun (iPTH) sağlıklı Er'lere Ca^{++} girişi ve fragilitesini arttırdığı bu nedenle üremideki hiperparatiroidinin EOF artımından sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Daha sonraki KRY'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda çok yüksek İPTH düzeylerinde bu görüşü destekler bulgu gözlenmemiştir (5,6). Trovato ve ark (7) nın 1 yıllık LC tedavisi ile HD hastalarındaki anemide düzelmeye gözlemleri, bu hastalarda anemi oluşumunda LC'in ilişkili olabileceği

ilgi çekmiş ve mekanizması tam bilinmeyen LC'nin diyaliz hastalarındaki anemiye düzeltici etkisi ile ilgili çalışmalar sürmektedir (8). Üremide oluşan Er içi NA⁺-K⁺-ATPase pompa inhibisyonunda (9), LC tedavisi ile düzelme (10) ve hücre içinde birikmiş ATP konsantrasyonunda azalma gözleyen Donatelli ve ark. (11) LC'in pompa inhibisyonunu azaltarak Er membran stabilitesini düzelterek anemiye iyileştirdiğini düşünmüşler. Bu görüşü destekler şekilde Arduini ve ark (12) invitro çalışmada carnitine azaltıldığında sağlıklı Er'de EOF'nin arttığını gözlemişler, LC'in Er membran fosfolipid metabolizmasını etkileyerek stabilitesini düzelttiğini ileri sürmüşler. Berard ve ark (13) HD hastalarında 4 aylık LC tedavisi ile artmış olan EOF'de azalma gözlediklerini bildirmişler. Dört aylık LC tedavisi ile değişmeyen (14) EYS'nin 6 ayda artış göstermesi ve bu artışın bir yılda %51'e ulaşmasını (15) gözlediğimizden, 4 aylık tedavinin kısa olduğunu düşünerek uzun süreli LC tedavisinin, diyaliz hastalarındaki anemide önemli rol alan EOF üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya 17'si Hemodiyaliz (HD), 18'i Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (CAPD) tedavisindeki, 16 kadın (K) 19 erkek (E), yaşları 19-65 arasında ve yaş ortalaması 46,5±14 yıl, ortalama diyaliz süresi 38±30 (6-137) ay olan stabil durumdaki 35 KRY'li hasta ile 20 K, 24 E yaşları 21-64 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 44,8±9 yıl olan 44 sağlıklı birey kontrol olarak alındı. Hastalardaki KRY nedeni 13 pyelonefrit, 12 glomerulonefrit, 4 reflü nefropati, 6 nedeni ayırt edilemeyendi. Durumu stabil olmayanlar, Diyabetes Mellitus, Kollajenoz, Amilodozis, Malignite vb olanlar çalışma dışında bırakıldı. HD tedavisi, 1 m²'lik hemofan kapiller diyalizer ve bikarbonat diyalizat kullanılarak 240-250 ml/dk kan akım hızında, haftada 3 kez 4,5 saat olarak uygulandı. DAPD tedavisi, %1,36-2,27 g Dekstroz içeren 2 litrelik periton diyaliz solüsyonu ile günde 4 değişim uygulandı. Hastaların tümüne çalışma öncesinde, günde; 1 tablet polivitamin, 0,25-0,5 µg inaktif vitamin D ile 250 mg kalsiyum içeren 2-3 tablet (kalsiyum asetat) ve ayda 100 mg methenolone Enenhate Amp. İ.M. ve 175 mg fe⁺⁺ içeren ferrum fumarat kapsül HD hastalarına günde 2, CAPD hastalarına günde 1 ve HD hastalarına ayda 500 g B12 vitamini infüzyonla veriliyordu. Bu tedavide Lc tedavisi ile serum demiri (sFe) nde düşme nedeniyle demir dozu HD hastalarında %50, DAPD hastalarında %100 arttırılma dışında bu tedavide değişiklik yapılmadı.

Sağlıklı ve hasta bireylerde, sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB,DKB) ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) kilogram/m² cinsinden hesaplandı ve 12 saatlik açlık kan örnekleri alındı. Tüm hastalara 4 ay 2g/gün izleyen 12 ay haftada 3 gün 20-25 mg/kg LC tedavisi toplam 16 ay uygulandı. DAPD hastalarında oral, HD hastalarında ilk 4 ay haftada 3 gün İ.V. 4 gün P.O. izleyen 12 ay diyaliz sonu İ.V. verildi. 16 ay sonunda LC tedavisi kesildi. Kontrol ve hasta grubunda başlangıçta, hasta grubunda 4 ve 16 aylık tedavi sonu ve LCi kesildikten 4 ay sonra açlık kan örnekleri alındı. Hb, Hct, Er, ortalama eritrosit volümü (OEV), sfe, ferritin (fer), üre, kreatin (sKr), total protein (t.prot), albumin (Alb), transferrin (trans), iPTH, folik asit (fol. A), vitamin B12 (vit. B12), vitamin C (vit. C) ve plazma Serbest Carnitin (FC) incelendi. Kontrol ve hasta grubun (9 HD, 11 DAPD) 20 şer bireyinde 0, 16, 20. ayda EOF değerleri ölçüldü.

İstatistiksel Yöntem: Kontrol ve hasta grubu verileri karşılaştırılırken *independent-[^]* hasta grub verileri arası ilişki araştırılmasında *pearson korelasyon* ve hasta grubu bazal 4, 16 ve 20 aylık verilerinin karşılaştırılmasında *ANOVA* ve *dependent-t* testleri kullanıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

L-Carnitine tedavisine alınan 35 hastanın başlangıç değeri kontrol grubun değerleri ile karşılaştırıldığında; yaş, cins, SKB (120±8, 143±25 mmHg) ve DKB (79±5,82±9 mmHg) farksız VKİ düşük (23.1±3.6 ve 25.5±2.7 kg/m²) bulundu. Kontrol ve hasta grubu laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında (**Tablo-1**), hasta grubu Hb, Hct, Er, sFe, t.prot, Alb, trans değerlerinde düşüklük ve OEV, fer, üre, sKr, fol A., vit. B12 değerlerinde yükseklik saptandı. PTH değeri kontrol grubun 18 katı kadar yüksek, FC değeri ise düşük bulundu. Hasta grub EOF değeri, kontrol grub (% 0.44) değerinden yüksek bulundu (P< 0.005). Hasta grubunda Hb ile yaş (r:0.37,P: 0.039) ve VKİ (r:0.41, P: 0.032), sFe ile vit.C (r:0.41,P:0.021) ve OEV (r:0.37, P:0.039) arasında pozitif ilişki saptandı.

Onaltı aylık LC tedavisi sonunda hasta grub değerleri incelendiğinde başlangıca göre Hb, Hct ve Er değerlerinde 4 ayda gözlenen artış düzenli şekilde devam ederek 16 ayda daha belirginleşti. Serum demirinde 4 ay sonra düşme gözlemlendi, tedavideki demir dozunun arttırılması ile 16 ay sonunda başlangıçtan farksız bulunurken, fer başlangıç değerden yüksek bulundu. Üre değeri 4 ayda değişmeden 16 ayda anlamlı derecede düşerken, sKr'de 4 aydaki anlamlı düşüş 16

Tablo 1: Kontrol ve hasta grub bazal değerleri, hasta değerlerinin LC tedavisi ile değişimi

Parametreler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu		
		Başlangıç	4 aylık T.S.	16 aylık T.S.
Hb g/dl	13.66±0.6	8.98±1.6e	9.79±1.8t	11±2.4f
Hct %	42.6±4.6	28.7±4.7 e	31±5.1y	33.2±6.9 f
Erx10 ⁴ /mm ³	473±65	303±65a	329±70	349±74 e
OEVI fi	87±7	90±5	90±4	94±4 f
sFe mg/dl	98±24	80±19f	65±19t	87±17
Fer mg/dl	70±59	296±274	241±260z	524±373d
Ure mg/dl	28±6	132±26	133±34x	118±29a
SKr mg/dl	0.84±0.1	8.83±2 a	8.18±2	7.79±2b
T. Prot g/dl	7.49±0.4	6.75±0.5 f	7.19±0.6	7.79±2 f
Alb g/dl	4.66±0.4	3.75±0.5 f	4.14±0.4z	4.65±0.5 t"
Trans g/dl	2.98±0.3	2.28±0.6	2.44±0.6t	2.95±0.5 f
Fol A. ng/ml	9.8±4	13.7±6		11.8±8
VitB12pg/ml	349±123	947±593		637± 343 a
Vit C mg/dl	0.95±0.2	0.87± 0.4		1.17± 0.4
İPTH pg/ml	24±14	447± 528		428± 493c
FC µmol/L	39±10	32±6		51 ± 12 f

Kontrol, hasta bazal veri karşılaştırılma P= : <.05, : <.01, :<.005, :<.0000

Hasta bazal, 4 ve 16 ay tedavi sonu veri karşılaştırma P= a:<.05. b:<.01. c:<.005. d:<.001. e:<.0005, f:<.0000

Tablo 2: 20 hastada LC tedavisi ile anemi, protein ve OF değişiklikleri

Veri	0. ay	4. ay	16. ay	20. ay
Hb g/dl	9.08±1.5	9.83±1.5**	11.7±62.2***	11.41±2.5***
Hct %	29.7±3.9	31.6±3.9**	35.1±6.4***	32.8±7
Erx10 ⁴ /mm ³	296±56	328±43	361±62***	341±67
OEVI fi	92±4.4	91±3.5	96±28	95±2.7*
t. prot g/dl	6.7±0.7	7.2±0.7**	7.5±3	6.3±0.3
Alb g/dl	3.7±0.5	4.1±0.4****	4.8±0.5	3.5±0.2
Trans g/L	2.17±0.7	2.22±0.5	3±0.5***	2.18±0.5
EOF %	0.53		0.42***	0.48***

Başlangıca göre LC sonu. *p<05, **p<005, ***p<.0005, ****p<0000

ayda daha belirginleşti. T.prot. ve Alb'deki 4 ayda gözlenen artış düzenli şekilde devam ederek 16 ayda daha belirginleşti. Trans değişikliği 4 ayda anlamsız 16 ayda yüksek bulundu.. Tedavi sonunda fol. A. ve İPTH değişmedi, vit.B12 düştü. Plazma FC değeri 16 ay

sonunda kontrol grub değerini aşmış şekilde yüksek bulundu.

TARTIŞMA

L-Carnitin serbest yağ asitleri (FFA) nin

mitokondrilere ve oluşan acyl grublarının sitozole taşınmasını sağlayarak enerji üretiminde rol almaktadır. LC başlıca KC ve böbrekte sentezlenir, FC böbrekle tutulurken acyl Carnitin (AC) in çoğu atılır (16). KRY'de renal parankim kaybı ile sentez ve metabolizması bozulmaktadır. Süt ve et ürünlerinin diyetle kısıtlanması ile alımının azalması ve diyalizle kaybı HD hastalarında LC yetersizliğine yol açmaktadır. Diyaliz tedavisinde kullanılan heparin, lipolitik enzimlerin aktivitesini artırarak trigliserit hidrolizasyonu ile FFA yapım ve hücre içine girişini artırarak hücre içindeki LC'in dahada azalmasına yol açmaktadır. Buda hücre içi acyl grub artışı ve NA⁺-K⁺-ATPase inhibisyonu ile hücre içi ATP birikimine yol açar (17). Üremide dolaşımda arttığı gözlenen FFA endojenik NA⁺-K⁺-ATPase inhibitörüdürler (18). LC eksikliği ile artan pompa inhibisyonu Er duvarındaki fosfolipidleri etkileyerek hemolizi kolaylaştırabilmektedir (12).

L-Carnitin tedavisi ile HD hastalarındaki aneminin düzelmeye mekanizması tam açıklanamamakla birlikte, üremide baskılanmış olan (9) Er NA⁺-K⁺-ATPase aktivitesini düzelttiği (10) ve Er içi artmış ATP yi azalttığı gözlenmiş ve Er membran stabilitesini etkileyerek anemiyi iyileştirdiği düşünülmüştür (11). HD hastalarındaki EOF ile serum LC düzeyinin ters ilişkili oluşu ve serum LC düzeyi düşük olan hastaların rhu-EPO gereksiniminin daha yüksek olması bu görüşü desteklemektedir (19). LC tedavisinin EOF üzerine etkisini inceleyen ulaşabildiğimiz tek klinik çalışma Be'rard ve ark (13) tarafından 1994'de bildirilmiştir. Kontrol grubu alınmayan çalışmada, HD tedavisindeki 33 hastadan, serum LC düzeyi 30 mol/L den düşük olan 14 hastanın 10'unda EOF yüksek bulunmuş ve 4 aylık diyaliz sonu 3 mg/kg İ.V. LC tedavisi ile 6 hastada EOF'de düşme gözlenmiş. Çalışmamıza alman HD ve DAPD uygulanan hastalardaki plazma LC düzeyi sağlıklı grub değerinden belirgin derecede düşük bulundu. Stabil durumda olan hastalarımızda anemiye yol açacak vitamin, demir, protein v.b. nutrisyonel bozukluk yoktu. Hastalarımızda Massry ve Akmal (4) in EOF'ne etkili olabileceğini ileri sürdükleri yüksek iPTH, Doci (5) ve Foulks ve ark. (6) nın bulguları benzer şekilde kontrol grubundan yüksek olduğu halde İPTH ve EOF arasında ilişki saptamadık.

Bizim çalışmamızda LC tedavisi ile 4 ayda Hb ve Hct değerlerindeki anlamlı artış, 16 ay sonunda daha belirginleşirken Er sayısı ve OEV değeri başlangıçtan 16 ay sonra anlamlı derecede yüksek bulundu. Daha önceki çalışmamızda diyaliz hastalarında başlangıçta düşük olan EYS'nde LC tedavisi ile, 6 ayda oluşan anlamlı artışın 12 ayda daha belirginleştiğini

bildirmiştik (15). Bu çalışmada LC tedavisinin, anemiyi düzeltmede önemli yer alan EYS uzamasının önemli nedeninin EOF deki azalmadan kaynaklandığı gözlenmektedir. Bulgularımız LC'in, daha önce bildirildiği şekilde NA⁺-K⁺-ATPase inhibisyonunu azaltarak (10), Er membran fosfolipid yapıda LC yetersizliğinde oluşan bozukluğu düzelterek (12) EOF'ni azaltıp EYS'ni uzatarak 'anemiyi düzelttiği görüşünü desteklemektedir. Ancak hastalarımızda LC tedavisi süresince demir replasmanın artırılmasına gereksinim duyulmasına karşın, 16 aylık tedavi sonunda doku demiri artarken Hb değerindeki artışın (%25) Hct ve Er (%15,5) artışından daha fazla olması Er ömrünün artışı gösteren OEV de daha geç ve düşük artış (%4) gözlenmesi, LC'nin Hb sentezi üzerine etkisini düşündürmektedir. Buda genç ve nükleotid konsantrasyonu düzelmiş hücrelerin daha uzun yaşayarak LC kesildikten 4 ay sonra Hct, Er değerleri başlangıç değere dönüşe geçerken MCV ve Hb'in daha belirgin derecede yüksek kalışına yol açmış olabilir (Tablo-2). LC'in Hb sentezine etki etmiş olabileceğinin bir diğer bulgusu da Alb (%23)ve özellikle trans (%29) daki artıştır. Bu durum, diyaliz sırasında daha da azalan LC yetersizliğinde enerji ütiminde FFA'nin yerine protein ve karbonhidratların kullanılmasının artması ve LC tedavisi ile protein sentezini ve/veya katabolizmasını düzeltmesinden kaynaklanabilir (20). LC tedavisi ile kas perfüzyon sintigrafisinde mitokondrial aktivite göstergesi olan Tc-99 mMİBİ kas tutulumunda 6 ayda görülen artışın anemi daha da düzeldiği halde stabil kalması (21), LC'in protein ve Hb yapımı üzerine etkisinin hücre içi ATP pompasını düzeltmesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (10).

Çalışmamızda 16 aylık LC tedavisi ile diyaliz hastalarındaki anemi ve EOF'de belirgin iyileşmenin yanı sıra protein metabolizmasında da belirgin düzelmeye gözledik 16 aylık tedavi sonu plazma LC'in kontrol grub değerinin üzerinde artış göstermesi kullanmış olduğumuz LC dozunun yüksek olmasından kaynaklanmıştır. LC kesildikten 4 ay sonraki anemideki düzelmelerin kısmen devam etmesi ve EOF'nin başlangıç değerden düşük olmakla birlikte 16 aylık değerden yüksek bulunması, eritrosit membran stabilite artışının yanı sıra dokularda LC depolanmasından kaynaklanmış olabilir. Bu durum LC in anti-ketojenik etkisinden kaçınmak için tedavide kullanılan dozunun daha düşük tutulmasının gerekliliğini düşündürmektedir (22). Buna karşı protein metabolizmasındaki düzeltici etki, tedavinin kesilmesinden 4 ay sonra kaybolmuştur. Daha önceki çalışmaların büyük çoğunluğunda HD hastalarında uygulanmış LC tedavisinin, protein

metabolizmasına ilişkin etkileri ile ilgili ayrıntılı bilgiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda LC tedavisi ile CAPD hastalarındaki anemi ve protein metabolizmasındaki düzelleme oranının HD hastalarından daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Bulgularımız diyaliz hastalarındaki aneminin ve protein eksikliğinin morbitite ve mortalitedeki önemi göz önünde bulundurularak düzenli LC tedavisinin olumlu etkilerinden yararlanılabileceğini düşündürmektedir. Anti-ketojenik etkiden kaçınmak için diyaliz hastalarında yaşam kalitesini düzeltici etkiye sahip olduğunu düşündüğümüz LC'in daha düşük dozda kullanımının yararlı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Desforges JF. Anemia on uremia. Arch Intern Med 1970;126:808-811.
2. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J. Effects of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. J Clin Invest 1982;69:1071-1025.
3. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. Nephron 1988;78:28-32.
4. Massry SG, Akmal M. Osmotic fragility of red blood cells, secondary hyperparathyroidism, and uremia. Nephron 1986;43:70-71.
5. Docchi D. Osmotic fragility of erythrocytes and secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Nephron 1987;45:247-248.
6. Foulks CJ, Mills GM, Wright LF. Parathyroid hormone and anaemia an erythrocyte osmotic fragility study in primary and secondary hyperparathyroidism. Postgrad Med J 1989;65:136-139
7. Trovato GM, Ginardi V, Di Marco V, Dell'aira AE, Corsi M. Long-term L-Carnitine treatment of chronic anaemia of patients with end-stage renal failure. Cur Ther Res 1982;31:1042-1049.
8. Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, Wolfson M, Kurtin P. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. Kidney Int 1990;38:912-918.
9. Izumo H, Izumo S, DeLuise M, Fher JS. Erythrocyte Na.K pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. J Clin Invest 1984;74:581-588
10. Labonia WD, Morelli OH, Jr Gimenez MÍ, Frenter PU. Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. Kidney Int 1987;32:754-759.
11. Donatelli M, Terrizzi C, Zummo G, Russo M, Bucalo ML, Scarpinato A. Effects of L-Carnitine on chronic anemia and erythrocyte adenosine triphosphate concentration in hemodialyzed patients. Cur Ther Res 1987;41:620-624
12. Arduini A, Tyurin V, Tyuruna Y, Martelli EA, Molajoni F, Federici G. Acyl-trafficking in membrane phospholipid fatty acid turnover The transfer of fatty acid from the acyl-L-carnitine pool to membrane phospholipids in intact human erythrocytes. Biochem Biophys Res Commun 1992;187:353-358.
13. Berard E, Barrillon D, İordache A, Bayle J, Cassuto-Viguier E. Low dose L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients. Nephron 1994;68:145.
14. Sen S, Yüksel M, Gümüştaş K et al. The effects of L-carnitine on anemia RBC survival, dyslipidemia, endothelial function in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1988;31(6):A165 (Abstarcts).
15. Yüksel M, Şen S, Işıklar H. Is L-carnitine a survival faktör for red blood cells in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14(9):A6 (Abstract).
16. Hoppel C. The physiological role of carnitine. İn L-carnitine and it's role in medicine from fuction to therapy. Ferrari R, Dimarro S, Sherwood G. Academic pres-Ltd. London 1992;pp 5-21
17. Guerniero GF, Toigo G, Crapezi L et al. Carnitine metabolisim in choronic renal failure: Acute effects of carnitine addition todialysate during acetate hemodialysis. Contr Nephrol 1988;65:1-23.
18. Wood JM, Bush B, Pitts BJR, Schwartz G. Inhibition of bovine heart Na-K-ATPase by palmtyl carnitine and palmtyl-CoA. Biochem Biophys Res Commun 1977;74:677-684
19. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muromuto H. Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. Nephron 1996;72:574-578.
20. Maeda K, Shinzato T, Kobayakawa H. Effects of L-carnitine administration on short-chain fatty acid (Acetic Acid) and long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. Nephron 1989;51:355-361.
21. Şen S, Çermik TF, Sankaya A, Gümüştaş K, Belce A, Yüksel M. Short and long term effect of L-carnitine on skeletal muscle metabolism and nutritional status in dialyzed patiets. Nephrol Dial Transplant 1999;14(9):A8 (Abstracts).
22. Böhles HJ, Akcetin S. Ketogenic effects of low and high levels of carnitine during total parenteral nutrition in the rat. Am J Clin Nutr 1987;46:47-51.