

RECOMBINAN HUMAN ERYTHROPOİETİN (r-HuEPO) KULANMAKTA OLAN KRONİK REGÜLER HEMODİYALİZ HASTALARINDA L-KARNİTİN KULLANIMININ ANEMİ VE r-HuEPO İHTİYACINA OLAN ETKİLERİ

L-Carnitene Effects On Anemia And The Response To Erythropoietin Treatment In Hemodialysis Patients

Yalçın ÖZBAHAR, Özçelik OKAYER, Özlem HARMANKAYA, Aydoğan ÖBEK

Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği

ÖZEL

AMAÇ: Düzenli hemodiyaliz tedavisi görmekte olan kronik böbrek yetersizlikli hastalarda, anemi etyopatogenezinde sekonder karnitin eksikliğinin de rolü olduğu ve L- karnitin tedavisi ile aneminin olumlu yönde etkilendiği bildirilmektedir. Literatürde L- karnitinin recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) ile kombine kullanımına dair çalışmalar çok yeni ve az sayıdadır. Çalışmamızda kronik regüler hemodializ tedavisi gören ve r-HuEPO kullanmakta olan hastalarda; L- karnitin tedavisinin hastaların anemisine ve r-HuEPO ihtiyacına olan etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL METOD: 12 aydan daha uzun süredir düzenli hemodializ tedavisi gören ve 6 aydan daha uzun süredir r-HuEPO kullanmakta olan 20 hasta (11 erkek, 9 kadın) onar kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba altı ay süre ile her hemodiyaliz seansı sonrası 1 gr. L-karnitin intravenöz olarak placebo verildi..

BULGULAR: Çalışmanın başında, 3. ayda ve 6. ayda tüm hastaların hematokrit, hemoglobin ve r-HuEPO ihtiyaçları hedeflenen hematokrit % 30 – 32 olaak şekilde belirlenir. L-karnitin tedavisi uygulanan grupta 6. aydaki haftalık r-HuEPO dozuna göre anlamlı düşüş tesbit edildi (başlangıçta 7000 ± 2372 ü/hafta iken 6. ayda 4900 ± 3355 ü/hafta). 6. ayın sonunda R- HuePO ihtiyacı başlangıçtakine göre % 59 oranında azaldı (p<0,05). Buna karşılık placebo grubunda r-HuEPO ihtiyacında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. **SONUÇ:** Bu çalışma bize, L-karnitin tedavisinin regüler hemodializ hastalarında anemi üzerinde olumlu etkisinin olduğu ve r-HuEPO gereksinimini azalttığı izlenimini vermiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Kronik renal yetersizlik, anemi, r-HuEPO, L,- karnitin

SUMMARY

OBJETIVE AND STUDY DESIGN: Although L-carnitine administration has been shown to result in an hematocrit in patients with end-stage renal disease, there is little data to demonstrate that L-carnitine supplementation to hemodialysis patients under recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) maintenance treatment could improve the response to-HuEPO treatment .To demonstrate whether L-carnitine treatment could further improve the anemia in dialyzed patients under r-HuEPO therapy, leading to a reduction in r-HuEPO requirements, L-carnitine (1 g intravenously after every dialysis session) was administered for six months to a group of ten patients; the results were compared with data from placebo control group(n±10).

RESULTS: L-carnitine treatment promoted 59% reduction in r-HuEPO (from 7000±2372 U/ week to 4900±3355 U/week;p<0,05 in placebo control group,r-HuEPO requirements did not change significantly (from 6400±2630 U/week to 7000±2610 U/ week;p> 0,05).

CONCLUSION: It is concluded that L-carnitine deficiency might promote EPO resistance in dialyzed patients which is corrected by L-carnitine supplementation, Ultimately reducing r-HuEPO requirements.

Yazışma Adresi:

Yalçın ÖZBAHAR
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği - İstanbul
Tel : 231 22 09

GİRİŞ

Kronik renal yetersizliği olan hastalarda anemi, en önemli sorunlardan olup, yaşam kalitesini sınırlayan önemli bir faktördür.Bu hastalarda anemi bir çok etkene ve mekanizmaya bağlı olarak oluşur. Eritropoezin azalması (1) demir,folat ve B12 eksikliği (2) alüminyum toksisitesi, hiperparatiroidizm ve eritrosit yarı ömrünün

kısalması aneminin başlıca sebepleridir.Son verilere göre renal anemiye yol açan en önemli faktör, hasta böbrekten eritropoietin (EPO) salınımının azalmasıdır(3,4)

Kronik hemodializ hastalarında sıklıkla görülen karnitin eksikliğinin de anemiye yol açabilecek bir faktör olduğu gösterilmiştir.Bu hastalarda tedaviye karnitin eklenmesi ile r-HuEPO ihtiyacı azalırken, dializ tedavisinin maliyetinin düşmeside mümkün olmuştur (5)

Kronik hemodializ hastalarında L-karnitin eksikliğinin varlığı ve L-karnitin tedavisi ile hastaların hematokrit ve hemoglobin değerlerinde belirgin bir düzelme olduğu 1980'li yıllardan beri bilinmesine karşılık, literatürde r-HuEPO ile beraber kullanımını etkilerine ait çalışmalar ancak 1990'lı yılların ortalarına rastlamaktadır ve az sayıdadır (6,7,8,9)

Bu çalışmada r-HuEPO tedavisi uygulanmakta olan hemodializ hastalarında L-karnitin verilmesinin hastaların anemisi ve eritropoietin ihtiyacına olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya son dönem böbrek yetersizliği olan 20 hasta alındı.Çalışmaya alınan hastalar; 1 seneden daha uzun zamandır düzenli hemodializ tedavisi gören,son 6 aydır dializ süresi ve sıklığı değişmemiş olan,en az 6 aydır r-HuEPO verilen, 6 ay içinde herhangi bir şekilde karnitin kullanmamış ve ciddi hiprparatiroidizm bulguları olmayan hastalar arasından seçildi.

Hastalar randomize olarak plasebo ve tedavi grubu olarak onar kişilik iki gruba ayrıldı. Karniten tedavisi verilen grupta hasta yaşları 32-68 yıl (ortalama 54=12.29) arasında olan 6 erkek ve 4 kadın hasta bulunuyordu. Plasebo grubunu yaşları 31-67 yıl

(ortalama 52=8.67)olan 5 erkek, 5 kadın hasta oluşturdu.

Tedavi öncesi hastaların rutin laboratuvar ölçümlerine,tam kan sayımına ve demir durumuna (serum demiri,total demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyi) bakıldı. Bu ölçümlerden sonra,plasebo grubuna distile su verilirken,tedavi grubuna 6 ay süre ile her hemodializ seansının sonunda 1 gr L-karnitin intravenöz olarak uygulandı.Tam kan sayımı,rutin biokimyasal testler her ay tekrarlandı.

Çalışma boyunca hedeflenen hematokrit değeri%30-33 idi.Serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi, demir eksikliğinin eritropoetine direnç oluşturabilmesi nedeni ile her üç ayda bir ölçüldü.Normal serum demir düzeyleri 70 mg/dl ve serum ferritin düzeyleri 100 ng/ml sağlanacak şekilde oral veya parenteral demir tedavisi verildi. Bu değerler 12 saat açlıktan sonra dializ öncesi kan örneklerinden elde edildi.

Hastalar haftada üç dörder saat Poliulfon F5 filtreleri kullanılarak,kan akım hızı ortalama 250 ml/dk dializat akım hızı 600/ml/dk olacak şekilde, ortalama 40 mg/4 enaxiparine ile heparinizasyon sağlanarak, hemodializ tedavisi gördü.

Araştırma sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde t-student testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 11 erkek ve 9 kadın olmak üzere toplam 20 hasta alındı.Hastalar, randomize olarak karnitin verilen grup (aktif grup) ve plasebo grubu olarak 2'ye ayrıldı.L-karnitin tedavisi başlamadan önce her iki gruptaki hastalara ait bazı veriler,tablo 1'de özetlenmiştir.Her iki hasta grubundaaki tedavi öncesi tüm veriler arasında istatistikler açıdan anlamlı fark yoktu.

Tablo 1: Her iki hasta grubundaki tedavi öncesi tüm veriler

Hastalar	Tedavi Grubu	Plasebo Grubu	
Sayı	10	10	
Yaş	54± 12.29	52 ± 8.67	p>0.05
Cinsiyet	Kadın	4	5
	Erkek	6	5
Dializ Süresi	29.8 ± 20.48	20.4 ± 14.4	p>0.05
Üre (mg/dl)	154.9 ± 27.9	20.4 ± 14.4	p>0.05
Kreatinin	8.2 ± 2.04	9.2 ± 2.22	p>0.05
Fe mg/dl	55.9 ± 17.28	61.4 ± 17.17	p>0.05
TDBK (ug/dl)	325.5 ± 14.55	327.3 ± 75.65	p>0.05
Htc (%)	27.9 ± 1.85	27.6 ± 1.74	p>0.05
Hb (gr/dl)	9.95 ± 17.28	9.41 ± 0.73	p>0.05
Ferritin (ng/ml)	273 ± 194.98	148.71 ± 54.8	p>0.05

Karnitin alan hastaların tedavi öncesi ortalama hematokrit değeri %27.97±4.51,6. Ayında %33.8±3.48 bulundu.Tedavinin 6. Ayındaki hematokrit değeri,tedavi öncesi hematokrit değerine göre istatistiki olarak anlamlı yüksekti (p>0.05).

Plasebo grubunda başlangıçtaki hematokrit değeri % 27.95 ± 1.56 iken, 3. ayda % 27.65 ± 1.75. 6. ayda % 28.28 ± 1.54 bulundu. 3. ve 6. ayda hematokrit değeri

ile başlangıçtaki hematokrit değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu(p>0.05) Yine aynı şekilde hemoglobin değerleri de istatistiki açıdan bir değişiklik göstermemişti (9.52 ± 0.52,9.41 ± 0.73,9.53 ± 1.01)

Diğer ölçümler: Her iki grupta da tedavi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki serum üre, kreatinin TDBK ve diğer parametreler arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı (tablo 2,3)

Tablo 2: Karnitin uygulanan hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki parametreler.

	Başlangıç	3.Ay	6.Ay
Htc	27.97 ± 1.85	31.5 ± 4.51 p>0.05	3.38 ± 3.48 p> 0.05
Hb	0.05 ± 1.31	10.4 ± 1.04	11.4 ± 1.13 p> 0.05
Fe	55.9 ± 17.28	80.2 ± 37.7 p>0.05	83.8 ± 36.73 p> 0.05
TDBK	325.3 ± 114.55	257.4 ± 47.6 p> 0.05	303.4 ± 116.4 p> 0.05
Ferritin	273.3 ± 194.89		
Üre	154.9 ± 27.9	159.2 ± 47.6 p> 0.05	161.5 ± 51.51 p> 0.05
Kreatinin	8.2 ± 2.04	8.6 ± 2.33 p> 0.05	8.16 ± 2.37 p> 0.05

Tablo 3: Plasebo grubundaki hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki parametreler

	Başlangıç	3.Ay	6.Ay
Htc	27.95 ± 1.56	27.65 ± 1.74 (p>0.05)	28.28 ± 1.54 (p> 0.05)
Hb	9.52 ± 0.52	9.41 ± 0.73 (p>0.05)	9.53 ± 1.01 (p> 0.05)
Fe	61.4 ± 17.17	50.9 ± 17.42 (p>0.05)	58.5 ± 19.25 (p> 0.05)
TDBK	285.3 ± 60.83	327.3 ± 75.65 (p> 0.05)	302.8 ± 54.81 (p> 0.05)
Ferritin	148.71 ± 54.13		
Üre	140.3 ± 29.31	134.7 ± 30.65 (p> 0.05)	144.8 ± 29.77 (p> 0.05)
Kreatinin	9.2 ± 2.22	8.16 ± 1.9 (p> 0.05)	8.7 ± 3.0 (p> 0.05)

Karniten verilen grupta başlangıçtaki ortalama haftalık r-HuEPO dozu 7000±2372.05 ü/hafta iken, plasebo grubunda 6400±2630 ü/hafta idi. Her iki grup arasında başlangıçta kullandıkları r-HuEPO dozları arasında fark istatistiki açıdan anlamlı değildi.

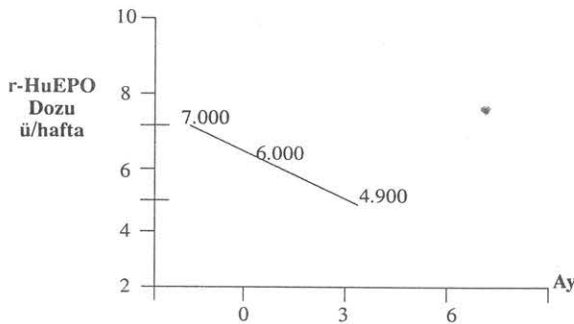
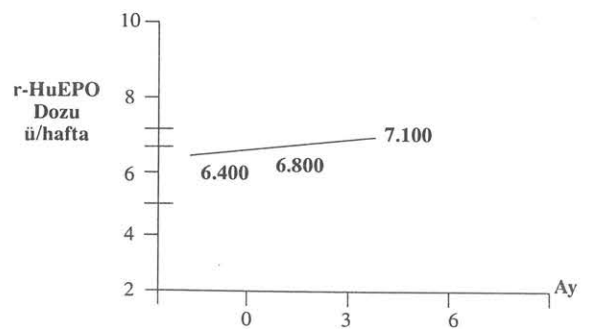
Karniten verilen grupta tedavinin 3. ayında haftalık r-HuEPO ihtiyacı 6000±2260.77 ünite iken, 6. ayda 4900±3355 ünite oldu. 6. aydaki doz ile başlangıçtaki

eritropoietin dozu arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edildi. (p<0.05) 6. ayda başlangıçtakine göre r-HuEPO ihtiyacı ortalama %59 oranında azaldı. (tablo 4)

Plasebo grubunda ise tedavinin 3. ayında ve 6. ayında ihtiyaç duyulan r-HuEPO dozu sırasıyla 6800 ±2559 ve 7100±2610 ü/hafta oldu. 3. ve 6. aydaki r-HuEPO dozu arasında anlamlı fark bulunmadı (tablo 4)

Tablo 4: Karniten verilen grupta ve plasebo grubunda uygulanan ortalama haftalık r-HuEPO dozu.

Karniten Alan Grup			Plasebo Grubu		
0.Ay	3.Ay	6. Ay	0.Ay	3.Ay	6. Ay
7000 ± 2374.05	6000 ± 2260.77	4400 ± 2412.92	6400 ± 2630	6800 ± 2529	7000 ± 2610
	p>0.05	p>0.05		p>0.05	p>0,05

**Şekil 1:** Karniten verilen grupta tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında uygulanan r-HuEPO dozları.**Şekil 2:** Plasebo grubundan tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında uygulanan r-HuEPO dozları.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetersizliğinde sıklıkla tespit edilen aneminin çeşitli faktörlere bağlı olduğu bilinmekle beraber, hasta böbrekten EPO üretiminin azalması en önemli etyolojik faktör olarak görülmektedir.(3,4)

Normal şartlarda erişkinde EPO üretiminin esas kaynağı böbreklerdir.Son dönem böbrek yetersizliğinde ise nisbi EPO eksikliği sıktır.Bu hastalarda plazma EPO düzeyi genellikle normal sınırlarda olsa da (10-30 uu/ml),bu değerler aneminin derecesiyle orantısız olarak düşük kabul edilebilir. Renal hastadaki bu submaksimal Epo cevabı hipoproliferatif tipte bir anemiye yol açmaktadır.

EPO, kemik iliğinde eritroid hücre prekürsörlerinin maturasyonu ve proliferasyonunu stimule eder.

Renal aneminin etyolojisinde rol oynayabilecek diğer bir faktör de karnitin eksikliğidir. L- karnitin (L3-hidroksi -4-N-trimetil aminobütirik asit) yağ asitlerinin hücre sitoplazmasından mitokondrial matrikse taşınmasında rol oynayan doğal bir faktördür. Bu yağ asitleri mitokondrial matrikste B oksidasyona uğrarlar.

Kronik hemodiyaliz hastalarında genellikle ciddi karnitin eksikliği mevcuttur ve bu eksiklik yetersiz alım, azalmış sentez ve dializ esnasındaki kayıplara bağlıdır.

Kronik hemodializ hastalarında, normal popülasyona göre daha düşük serbest plazma karnitin seviyeleri bulunurken, plazma total karnitin düzeyleri sıklıkla normaldir. Aynı zamanda, plazma total karnitin seviyesi normal olmakla beraber plazma serbest/ total karnitin oranı ve kas karnitin depoları azalmıştır. Serbest total karnitin oranı, nisbi veya aşikar olarak açıl-karnitin seviyelerinde artış olduğunu yansıtır,açıl-karnitin ise hücreler için toksik bir maddedir.

Bir çok araştırmacı kronik dializ hastalarında L-karnitin verilmesi ile Hct'te artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Tedavinin süresi önemli bulunmuştur,çünkü araştırmacıların önemli bir kısmı hematokrit değerlerinde belirgin artış görülmesi için 6 aydan fazla bir zamana gereksinim duymuşlardır. Koostra ve arkadaşları son dönem renal yetersizliği olup anemisi olanlar veya r-HuEPO kullananlardaki serum karnitin düzeylerinin, anemisi olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu ve aynı zamanda düşük karnitin düzeyleri olanların daha yüksek r-HuEPO ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir.

Biz de bu gözlemlerden yola çıkarak, kronik hemodialize giren hastalarda L-karnitin verilmesinin, hastaların Hct ve eritropoietin ihtiyaçları üzerine olan etkilerini, araştırmak istedik. Bu amaçla 20 hasta üzerinde yaptığımız plasebo kontrollü çalışmada,6 ay süre ile 3 gr/hafta IV L-karnitin verdiğimiz 10 hastada hedeflenen Htc değerlerini (%30-%33) sağlayacak ortalama r-HuEPO ihtiyacında %59'luk bir azalma tespit ettik. Plasebo verilen kontrol grubundaki 10 hastanın r-HuEPO ihtiyacında çalışma boyunca anlamlı bir değişme olmadı.

Labonia ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada L-karnitin verilmesiyle kronik hemodializ hastalarında r-HuEPO ihtiyacında %38.1'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacı, L-karnitin'in EPO'nun eritroid prekürsörlerine olan uyarıcı etkilerinin arttırdığı gibi spekülatif bir görüş ileri sürmüş ve karnitin eksikliği EPO direncine yol açabileceği hipotezini savunmuştur. Ancak L-karnitin'in hangi mekanizmalar ile bu etkiyi gösterdiği henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Caruso ve arkadaşları 31 hemodializ hastasında yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, L-karnitin tedavisi ile r-HuEPO ihtiyacında belirli bir değişiklik olmaksızın, hemogloblin ve hemotokrit değerlerinin daha iyi korunduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda L karnitin tedavisi gören on hastanın yedisinde tedavi ile r-HuEPO ihtiyacı azalırken, üç hastada r-HuEPO ihtiyacı değişmedi. L-karnitine cevap vermeyen bu üç hastanın ikisinde başlangıçta serum serum hemoglobline göre beklenen ferritin düzeyi düşüktü. Bu iki hastada L-karnitine cevap alınmaması, başlangıçtaki demir eksikliği ile ilişkili olabilir. Diğer bir hasta ise nispeten düşük doz (4000 ü/hafta) r-HuEPO kullanıyordu. Bu hastanın r-HuEPO ihtiyacının değişmemesi, başlangıçta yüksek doz eritropoietine ihtiyaç göstermemesiyle izah edilebilir.

Sonuç olarak L-karnitin tedavisi kronik hemodializ hastalarında r-HuEPO gereksinimi azaltmakta etkili olabilir. Böylece daha fizyolojik bir tedavi yöntemi, daha az bir hemodializ maliyeti ile uygulanabilir. Bu konuda daha fazla sayıda ve daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Caro J, Brown S, Müller O. Erythropoietin levels in uremic nephritic and anephritic patients. *S Lab Clin*
2. Besarab A, Gironi JF, Erslev A. Recent developments in anemia of chronic renal failure
3. Trovato GM, Ginardi V, Di Maro V. Long-term L-Carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure
4. Ahmad S, Robertson HP, Golper TA. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients
5. Stephan L, De Feluce MD, Patricia Lyons MP. US-Italy L-Carnitine hemodialysis utilization survey.
6. Kooststra MP, Stroyenberg A, Van Es A. The response to re-combinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 57 : 127 - 128. 1991.
7. Berard e, Sarolache a. Effect Of low doses of L- carnitene on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialized children: About two cases: *Nephron* 62: 368 - 369, 1992. (letter)
8. Labonia WD. L-carnitene effects on anemia on anemia in hemodialized patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* Vol 26. No: 5 p757-764 1995.
9. Wanner C, Forstner - Wanner S, Rassel C. Carnitene metabolism in patients with chronic renal failure: Effect of L- carnitene supplementation. *Kidney Int* 32 (suppl 22): 132-135, 1987
10. Ahmad S, Robertson HP, Golper TA. Multicenter trial of L- carnitene in maintenance hemodialysis patients. clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 38:912 - 913, 1990
11. Stephan L, De Feluce MD, Patricia Lyons MP. U.S. - Italy L- Carnitene hemodialysis utilization survey. *Nephrol Dial Transplant* Vol. 25 Number 6, 368 - 370 June 1996
12. Corusa U, Luciana I, Elenac I : Effects of L-Carnitene on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin; *Dialysis and Transplantation*, Vol. 27, Number 8, 1998.