

Hemodiyaliz Hastalarında Karnitin Kullanımı

The Use of Carnitine in Hemodialysis Patients

ÖZ

Karnitin, vücutta endojen olarak lizin ve metionin aminoasitlerinden; eksojen olarak ise özellikle diyetteki hayvansal kaynaklı besinlerden sağlanan vitamin benzeri bir aminoasit türevidir. Karnitin yağ asitlerinin beta oksidasyonunda yani enerji metabolizmasında, ketojenezin düzenlenmesinde ve toksik bileşenlerin vücuttan uzaklaştırılmasında rol alan önemli bir moleküldür. Ancak hemodiyaliz tedavisi alan böbrek hastalarında, karnitin yüksek derecede diyalize edilebilir bir molekül olması ve böbreklerdeki hasar nedeniyle endojen sentezinin kısıtlanması gibi birçok faktör sekonder karnitin yetersizliğinin oluşumuna neden olmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda karnitin eksikliğinin önlenmesi, hemodiyaliz ile ilişkili birçok semptom ve komplikasyonun iyileştirilmesinde önemlidir. Bu derlemenin amacı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda L-karnitin kullanımının hemodiyaliz ile ilişkili semptom ve komplikasyonlar üzerine iyileştirici etkilerini incelemektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: L-karnitin, Hemodiyaliz, Karnitin eksikliği

ABSTRACT

Carnitine, endogenously derived from the amino acids lysine and methionine in the body and exogenously derived especially from animal sources in the diet, is a vitamin-like amino acid derivative. Carnitine is an important molecule involved in the beta oxidation of fatty acids, that is energy metabolism, regulation of ketogenesis and removal of toxic components from the body. However, in patients undergoing hemodialysis treatment, many factors, such as the fact that carnitine is a highly dialysable molecule and the restriction of endogenous synthesis caused by damage to the kidneys, lead to the formation of secondary carnitine deficiency. Prevention of carnitine deficiency in hemodialysis patients is important for improving many of the symptoms and complications associated with hemodialysis. The purpose of this review was to examine the beneficial effects of L-carnitine use on hemodialysis-related symptoms and complications in hemodialysis patients.

KEY WORDS: L-carnitine, Hemodialysis, Carnitine deficiency

GİRİŞ

β -hidroksi-gama-trimetil amino bütirik asit (L-karnitin), vücudun metabolik aktiviteleri için gerekli olan aminoasit türevidir, vitamin benzeri bir bileşiktir. Bu bileşiğin homeostasisi endojen olarak sentezi ve eksojen olarak karnitinden zengin besinlerin alımı ile sürdürülmektedir. Karnitin özellikle kalp ve iskelet kas dokularında yağ asitlerinin beta oksidasyonunun sağlanmasından sorumludur. Çünkü uzun zincirli yağ asitleri mitokondri membranını geçebilmek için bu

bileşiğe gereksinim duymaktadır. Karnitin aynı zamanda antioksidan özelliğindedir. Açıl grupları, propiyonik asit gibi toksik bileşenlerin açıl karnitin esterleri olarak atımını sağlayarak mitokondride birikmesini önlemektedir. Eğer bu toksik bileşenler vücutta birikirse, özellikle kalp ve iskelet kas dokularında insülin direnci ve iskeminin uyarılmasında hatta kalp yetmezliğinin gelişiminde rol oynayabilmektedirler. Bu nedenle karnitin eksikliği olan bireyler kardiyovasküler hastalıklar ve diyabete daha yatkındırlar (1).

Büşra ATABİLEN
Hilal YILDIRAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 04.02.2017

Kabul Tarihi : 16.06.2017

Yazışma Adresi:

Hilal YILDIRAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara, Türkiye

Tel : +90 312 216 26 08

E-posta : ciftcihilal@hotmail.com

Karnitin eksikliği, primer ve sekonder olmak üzere iki farklı grupta sınıflandırılabilir. Primer karnitin eksikliği otozomal resesif olarak gelişmekte olup bu tip eksiklikte karnitin taşıyıcısında defekt söz konusudur. Sekonder karnitin eksikliği ise organik asidüri, mitokondriyal respiratuvar zincir defekti, proksimal tübülde karnitin emiliminde bozukluk, diyabet, böbrek ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar sonucunda, hemodiyaliz (HD) alan bireylerde, travma ve sepsis gibi durumlarda gelişebilmektedir (2). Özellikle HD tedavisi alan bireylerde, karnitin yüksek derecede diyalize edilebilir bir bileşik olduğu için her diyaliz sonrasında plazma serbest karnitin düzeyi düşmekte ve kaslardaki karnitin deposu azalmaktadır. Aynı zamanda böbreklerde gelişen hasar nedenli endojen olarak karnitin sentezi de sınırlanacağı için eksiklik ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Bu nedenle HD tedavisi alan böbrek hastalarında karnitin eksikliğini takip edilmesi gereklidir. Karnitin eksikliğinde yapılacak karnitin desteğinin hemodiyaliz alan hastalarda anemi tedavisi başta olmak üzere birçok yararlı etkisi olduğu bilinmektedir (3).

Bu derlemenin amacı hemodiyaliz alan bireylerde L-karnitin desteğinin, hemodiyaliz semptomları ve komplikasyonları üzerine iyileştirici etkisini incelemektedir.

KARNİTİN METABOLİZMASI

L-karnitin, yapısındaki karbon zincirleri ve nitrojeni L-lisinden, metil gruplarını ise metioninden sağlayan bir bileşiktir (4). L-karnitin vücutta eksojen ve endojen olmak üzere iki kaynaktan sağlanmaktadır. Endojen olarak sentezi beş basamaklı bir reaksiyon zinciri sonunda gerçekleşmektedir ve sentez için gerekli olan substratlar proteine bağlı olan metionin ve lizindir. Ayrıca sentez sırasında bazı basamaklarda C vitamini, B₆ vitamini ve Fe⁺² gerekli olup bu vitaminlerin ve demirin, kronik böbrek yetmezliği olan ve HD tedavisi alan hastalarda yetersizliklerine sıklıkla rastlanması karnitin endojen sentezini de sınırlamaktadır (5). Karnitin vücutta en fazla sentezlendiği organlar karaciğer, böbrek ve beyindir. Sentezlenme işleminden sonra karnitin kan dolaşımı ile enerji için kendisine gereksinim duyan doku ve organlara taşınmaktadır (6). L-karnitin'in insanlardaki biyosentezinin düzeyi 0,16 mg/ kg ile 0,48 mg/ kg / gün arasında değişmektedir. Yani, 70 kg olan bir insanda günde 11-34 mg L-karnitin endojen olarak sentezlenebilmektedir. Eksojen olarak ise diyet ile alınan L-karnitin'in en zengin kaynakları başta kırmızı et (120-150 mg/ 100 g) olmak üzere balık, tavuk ve süt ürünleri (1.6-6.4 mg/ 100 g)'dir. Eksojen olarak alınan L-karnitin'in emilimi aktif ve pasif taşıma ile gerçekleşmektedir. Biyoyararlılığı, gıda içeriğindeki L-karnitin miktarına bağlı olarak değişimle birlikte % 54-87 olarak belirlenmiştir. Emilmeyen L-karnitin ise kalın bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanmaktadır (4).

Sağlıklı bireylerde, total karnitin yani serbest ve açıl karnitin toplamının yaklaşık %98'i iskelet kasında bulunurken; %1'i ise plazmada, kalp, karaciğer ve böbreklerde bulunmaktadır. Sağlıklı erkeklerde normal plazma serbest karnitin konsantrasyonu 40-

50 mmol/L olup bu oran kadınlarda %10-20 daha düşüktür. Açıl/ serbest karnitin oranı ise ≤ 0.4 normal olarak kabul edilmektedir. Normalde plazmadaki total karnitin çoğunluğu serbest karnitin formundadır. Ancak sağlıklı bireylerde açıl karnitin toplam karnitin havuzunun %17,4'ünü oluştururken; HD tedavisi alan hastalarda bu oran %42,8'e yükselmektedir. Bu durum açıl karnitindeki açıl gruplarının karbon zincir uzunluğuna bağlı olarak diyaliz ile kaybının azalması ile ilgilidir (7).

KARNİTİNİN ÖNEMİ

Karnitin vücuttaki temel fonksiyonu uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyon için mitokondri membranından mitokondri matriksine taşınımını sağlamaktır. Çünkü beta oksidasyon için aktifleştirilen ve açıl-coA haline dönüşen yağ asitlerindeki coA moleküllü mitokondri membranını geçemeyecek kadar büyüktür ve membranı geçebilmek için bir taşıyıcıya gereksinim duymaktadır. Bu şekilde uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu sağlanarak kaslar tarafından glikojen depolarının kullanımını azaltılmakta ve kas yorgunluğu geciktirilmektedir (8). Karnitin, yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki rolü yanında ketojenezin düzenlenmesinden de sorumludur (9).

Aynı zamanda karnitin, iskemi ve reperfüzyon ile uyarılmış oksidatif stresi azaltarak ve serbest radikallerin uzaklaştırılmasını sağlayarak antioksidan aktivite göstermektedir. Bu nedenle yapılan karnitin desteği endotel hücrelerin karnitin eksikliğine karşı korunumunu sağlamaktadır. Böylelikle vasküler hücrelerin normal fonksiyonu (kan akışımının sağlanması, dokulara O₂ taşınımında artış, serbest radikallerin dokulardan uzaklaştırılması) sağlanmakta ve kas fonksiyonu artırılabilir (10).

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KARNİTİN EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ

Hemodiyaliz tedavisi alan bireyler, sekonder karnitin yetmezliğinin sıklıkla rastlandığı bir gruptur. Bu bireylerde serbest karnitin seviyesi hemodiyaliz tedavisine başladıktan bir süre sonra düşmektedir. Bunun nedenleri;

- 1) L-karnitin küçük ve proteine bağlı olmayan bir molekül olup yüksek derecede diyaliz edilebilmektedir. Bu nedenle her diyaliz sonrasında plazma karnitin seviyeleri azalmakta ve kaslardaki depolardan plazmaya geçiş başlamaktadır. Ancak; eğer takviye yapılmazsa kaslardaki karnitin deposu da bir süre sonra tükenmektedir.
- 2) Bireysel beslenme programına bağlı farklılıklar olabilmesine rağmen, HD tedavisi alan bireylerin diyetlerinde karnitin açısından zengin besinlerin tüketimi sınırlanmış olabilir.
- 3) Böbreklerdeki hasara bağlı olarak karnitin sentezi yapılan alan azalmış olabilir.
- 4) Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda tamamen metabolize olmamış açıl grupları birikmektedir ve bu açıl gruplarının açıl karnitine transesterifikasyonu ile plazma serbest karnitin düzeyinde azalma oluşabilmektedir (3).

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KARNİTİN DESTEĞİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dislipidemi Üzerine Etkisi

Sürekli HD tedavisi alan hastalarda dislipidemi yaklaşık %45-50 oranında görülen bir komplikasyondur ve bu hastalar için major kardiyovasküler bir risk faktörüdür (11). Ancak HD tedavisi alan hastalarda karnitin desteğinin dislipidemi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda karnitin dislipidemi üzerine olumlu etkilere sahip olduğu bulunmuştur (12,13). Bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği olan ve karnitin desteği alan 30 katılımcı, karnitin desteği almayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki bütün katılımcılar orta şiddette dislipidemiye sahiptir ve en az üç aydır HD tedavisi almaktadır. Müdahale grubuna L-karnitin tabletleri oral olarak günde üç kez her seferinde 250 mg olacak şekilde verilmiştir (12mg/kg/gün) ve çalışma toplamda sekiz hafta sürmüştür. Çalışma sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında müdahale grubunda total kolesterol, trigliserid (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Sadece yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) seviyesindeki değişim anlamlı bulunmamıştır. Ancak; düşük HDL-K seviyesine sahip müdahale grubundaki bireylerde karnitin desteği sonrasında anlamlı bir artış oluşmuştur ($p<0,001$) (12).

Karnitin desteğinin dislipidemi üzerine etkisini inceleyen bir meta analizde ise 1980-2012 yılları arasında yayınlanan 12 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalardan, dokuz tanesi karnitin desteği alan grup ve plasebo grubunu, diğer üçü ise, karnitin desteği alan grup ve karnitin desteği almayan kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Çalışmalarda karnitin oral veya intravenöz olarak 0,5-1 g/gün arasında değişen dozlarda verilmiştir. Çalışma süreleri ise 5-24 hafta arasındadır. Çalışmaların sonuçlarına göre karnitin desteği alan gruplarda total kolesterol, TG ve HDL-K seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşmamışken; LDL-K seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Aynı zamanda çalışmalar detaylı olarak incelendiğinde ≤ 16 hafta olan çalışmalarda anlamlı bir değişiklik oluşmazken, > 16 hafta olan çalışmalarda LDL-K seviyesinde anlamlı bir azalmanın olduğu ve oral yoldan destek yapılan çalışmalarda anlamlı bir değişiklik oluşmazken; intravenöz yoldan destek yapılan çalışmalarda LDL-K seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Yani karnitin desteğinin etkisi kullanım süresine ve suplementasyon yoluna bağlı olarak değişebilmektedir (13).

İnflamasyon Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler hastalıklar HD hastaları için en önemli mortalite nedenidir. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, inflamasyon ve anemi gibi diyaliz alan bireylerde sıklıkla görülen komorbid koşullar kardiyovasküler hastalık riskinin artışından sorumludur. Özellikle de inflamasyon HD tedavisi alan bireylerde yaygın olarak görülür ve inflamasyon gelişmiş bireylerde önerilen birçok tedavi protokolünden biri de

karnitin desteğidir. Karnitin, plazma lipit profilini iyileştirerek ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak inflamasyon üzerine olumlu etki göstermektedir (14).

Bununla ilgili yapılan bir çalışma son dönem böbrek yetmezliği olan ve HD tedavisi alan (2-5 yıl süreyle) 35 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar 20 kişi L-karnitin alan grupta, 15 kişi karnitin desteği almayan kontrol grubunda olacak şekilde randomize edilmiştir. Altı ay süren çalışmada karnitin alan gruba haftada üç kez intravenöz olarak 1 g karnitin HD seansı sonrası verilmiştir. Çalışma sonunda karnitin desteği alan ve almayan hastalarda serum total protein, albümin, lipit, lipoprotein ve apolipoprotein seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunamamışken; duyarlılığı yüksek C-reaktif protein (hsCRP) seviyesi karnitin alan grupta istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (14).

Başka bir çalışmada ise karnitin desteğinin serum inflamatuvar sitokinler, C-reaktif protein (CRP) ve oksidatif stres üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 36 hemodiyaliz hastası karnitin alan grup veya karnitin desteği almayan kontrol grubu olacak şekilde ayrılmıştır ($n_1=n_2=18$). Müdahale grubundaki bireyler 12 hafta boyunca günlük 1000 mg oral karnitin desteği almışlardır. Çalışma sonunda bazal durum ile karşılaştırıldığında karnitin alan grupta 12 hafta sonunda serbest karnitin konsantrasyonu %86 artmıştır ($p<0,001$). Serum CRP ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri ise sırasıyla %29 ($p<0,05$) ve %61 ($p<0,001$) azalmıştır. Ancak gruplar arasında interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), lipoprotein a ve okside olmuş LDL düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (15).

Antiaterojenik Etkisi

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artan oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS)'nden kaynaklanmaktadır. Artan ROS'lar ile birlikte, vazodilatör nitrik oksit ile sağlanan vasküler tonu değişebilmekte ve kardiyovasküler hastalık riski artabilmektedir. Ancak yapılan karnitin desteği prostaglandin I₂ ve nitrik oksit üretimini tekrar artırabilmekte ve ROS üretimini azaltmaktadır. Dahası proinflamatuvar sitokinlerin plazma ve miyokardial ekspresyonunu azaltarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (16,17).

Bununla ilgili yapılan bir çalışmada uzun dönem karnitin suplementasyonunun ateroskleroz markeri olan ayak bileği brakial basınç indeksi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma başlangıçta 88 kişi karnitin alan grup, 88 kişi karnitin almayan kontrol grubundan oluşurken; karnitin alan gruptan 67 kişi, kontrol grubundan 64 kişi çalışmayı tamamlamıştır. Karnitin alan gruba günlük 20 mg/kg olacak şekilde toplamda 12 ay oral yoldan suplementasyon yapılmıştır. Çalışma sonunda karnitin desteği alan grupta total ve serbest karnitin seviyeleri anlamlı olarak artmış ($p<0,0001$); açil/serbest karnitin oranı azalmıştır ($p<0,05$). Aynı zamanda karnitin alan grupta altıncı ve 12. ayda ayak bileği brakial basınç indeksi kontrol grubuna göre

anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (6. ayda $p<0,05$; 12. ayda $p<0,001$). Ayrıca başlangıçta ayak bileği brakial basıncı daha yüksek olanlarda karnitin suplementasyonu ile birlikte bu indeks daha fazla oranda azalmıştır. Bu nedenle L-karnitin tedavisinin antiaterosklerotik özellikte olduğu söylenebilir (16).

Karnitin desteğinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olmasına rağmen; kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireylerde hastalığın gelişimine de zemin hazırlayabilmektedir. Özellikle oral karnitin desteği yapıldığında, karnitinin intestinal fermentasyonu ile trimetilamin üretimi olmaktadır. Üretilen trimetilaminler ise karaciğerde flavin içeren monooksijenaz izoform-3 enzimi ile trimetilamin-N okside dönüştürülmektedir. Oluşan bu trimetilamin-N oksitler özellikle kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerde aterosklerozu hızlandırıcı etkiye sahiptirler. Bununla ilgili yapılan bir çalışma bir yıldan fazla süredir HD tedavisi alan ve serum serbest karnitin seviyesi <40 mmol/L olan 42 birey ve 47 sağlıklı kontrol grubu ile yürütülmüştür. Çalışmada tedavi grubundaki hastalara günlük 900 mg oral karnitin desteği 6 ay boyunca yapılmıştır. Çalışma sonunda karnitin tedavisinden sonra total ve serbest karnitin seviyeleri anlamlı olarak 4 kat artarken ($p<0,001$) serum trimetilamin ve trimetilamin-N oksit seviyelerinin de anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p<0,001$). Ancak intrasellüler adezyon moleküllü çözünür formu, vasküler adezyon moleküllü çözünür formu ve malonaldehit seviyesi anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,016$) (18). Bu çalışmada her ne kadar karnitin desteğinin vasküler hasar markerlerini azalttığı görülse de aynı zamanda aterosklerozu hızlandıracak markerleri de artırabilmektedir. Bu nedenle özellikle karnitinin oral destek tedavisi risk taşıyan bireylerde tartışmalı bir konu haline gelmektedir.

Antikoagülan Faktörler Üzerine Etkisi

Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hiperkoagülasyon sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Çünkü HD tedavisi alan hastalarda plazma doku plasminojen aktivatör konsantrasyonu ve protein C aktivitesi azalmış; fibrinojen plasminojen aktivatör inhibitör tip-I, koagülasyon faktör-VII aktivitesi artmıştır. Tüm bu risk faktörleri hiperkoagülasyon özellikle de trombozisin gelişimine zemin hazırlamakta ve iskemik kalp hastalıkları inme gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ancak karnitin desteğinin bu faktörler üzerinde de olumlu etkilere sahip olabileceği bilinmektedir (19). Karnitin aynı zamanda antiplatelet özelliğe de sahiptir. Karnitin, NADPH oksidaz bağımlı arasıdonik asit aktivasyonunu inhibe ederek kan platelet aktivasyonu uyarısında önemli olan endojen serbest radikallerin ve arasıdonik asitin oluşumunu azaltmaktadır (1).

Bununla ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada hemodiyaliz alan ve yaşları 20-74 yıl arasında değişen 36 birey, karnitin alan grup ($n=18$) ve plasebo grubu ($n=18$) olarak randomize edilmişlerdir. Karnitin alan gruba 12 hafta boyunca günlük 1000 mg oral L-karnitin desteği yapılmıştır. Çalışma süresi boyunca heparin dozu ve prosedürü karnitinin etkisinin daha net gözlemlenmesi

için değiştirilmemiştir. On iki hafta sonunda karnitin alan grupta serum serbest karnitin konsantrasyonu anlamlı olarak artarken ($p<0,001$), plazma fibrinojen konsantrasyonu anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$). Plazma koagülasyon faktör IX aktivitesi, plazminojen aktivatör inhibitör tip I/ plazminojen aktivatör oranı her iki grupta da anlamlı olarak azalmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı zamanda karnitin alan grupta CRP konsantrasyonu anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$). Bu çalışmada karnitin desteğinin plazma fibrinojen konsantrasyonu üzerindeki olumlu etkisi karnitinin sistemik inflamasyonu azaltıcı etkisinden kaynaklanıyor olabileceği vurgulanmıştır. Fibrinojen, karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir ve fibrinojen sentezi çoğunlukla inflamatuvar sitokinler özellikle de IL-6 ile uyarılmaktadır (19).

Diyaliz Hipotansiyonu Üzerine Etkisi

Karnitin enerji metabolizmasında yer alan bir moleküldür ve yetersizliği ile birlikte yağ asitlerinin oksidasyonunda oluşan azalma yorgunluk, halsizlik, diyaliz hipotansiyonu ve kas krampları gibi sonuçların ortaya çıkmasını uyarılmaktadır. Bu semptomlar üremik toksisitenin neden olduğu tablo ile sıklıkla karıştırılmasına rağmen plazma karnitin seviyesinin takibi tanı için önemlidir (20).

Bununla ilgili yapılan bir çalışmada hemodiyaliz alan 133 birey karnitin alan grup ve karnitin almayan grup olarak ayrılmıştır. Karnitin alan grup her HD seansından sonra 1 g karnitin desteği almış ve bu gruptaki bireyler serbest karnitin seviyelerine göre üç alt gruba ayrılmıştır (serbest karnitin seviyesine göre: 80-199, 200-299, ve >300 $\mu\text{mol/L}$). Çalışma aynı zamanda 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu da içermektedir. Çalışma sonunda karnitin desteği alan grupta, almayan gruba göre halsizlik, hipotansiyon, kas krampları gibi semptomların sıklığının anlamlı olarak daha az olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Aynı zamanda hipotansiyon ve kas krampları insidansı serbest karnitin seviyesi 80-199 $\mu\text{mol/L}$ olan grupta, karnitin desteği almayan ve serbest karnitin seviyesi >300 $\mu\text{mol/L}$ olan gruba göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum karnitin desteğinin HD sırasındaki semptomları iyileştirici etkisi yanında uygun karnitin seviyesinin de önemli olduğunu vurgulamaktadır (20).

Başka bir çalışmada ise 20 stabil HD hastası, tedavi grubu ve plasebo grubu olarak iki gruba randomize edilmiştir. Tedavi grubundaki katılımcılar günlük 900 mg L-karnitini üç ay boyunca oral yoldan almışlardır. Çalışma süresince her ay hastaların ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonları ve hemodiyaliz boyunca hipotansiyon episodları değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda tedavi grubunda serbest ve açıl karnitin seviyeleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). Ejeksiyon fraksiyonu tedavi grubunda anlamlı olarak artmasına rağmen ($p<0,05$) diğer ekokardiyografik veriler açısından bir farklılık bulunmamıştır. Aynı zamanda hastaların vücut ağırlığında anlamlı bir değişim olmamasına rağmen hipotansif episodlar anlamlı olarak azalmıştır ($4,0 \pm 1,7$ ye karşı $1,3 \pm 0,9$ kez/her ay, $p<0,05$) (21).

Sonuç olarak diyaliz hipotansiyonu olan hastalarda karnitin desteği kardiyak ve vasküler düz kas fonksiyonunu geliştirmektedir. Karnitinin bununla ilgili mekanizması ise pürivat dehidrojenazı uyarması ile kardiyak kaslarda glukoz oksidasyonunu artırması yoluyla (3).

Fiziksel Performans Üzerine Etkisi

Karnitin bilindiği gibi uzun zincirli yağ asitlerinin enerji eldesi için mitokondriye taşınımının yanında pürivat dehidrojenaz aktivitesi ve glukoz oksidasyonu üzerindeki etkisi nedeniyle asetil coA/coA oranını da düzenlemektedir. Bu nedenle karnitinin kardiyak veya kas metabolizmasındaki rolü daha çok enerji metabolizmasındaki rolünden kaynaklanmaktadır (22). Kas zayıflığı, yorgunluk, kramplar gibi kas semptomları hemodiyaliz alan bireylerde karnitin eksikliğine bağlı olarak sıklıkla rastlanan semptomlardır (7). Ancak HD tedavisi alan hastalarda karnitin desteğinin fiziksel performansın artırılmasında önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir. Örneğin, son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz alan 36 birey üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada bireyler eşit sayıda katılımcı içeren karnitin alan grup ve karnitin almayan kontrol grubu olarak randomize edilmişlerdir. Karnitin alan gruptaki bireylere haftada 3 kez her diyaliz seansından sonra 6 ay süre ile 15 mg/kg karnitin desteği yapılmıştır. Çalışma sonunda karnitin desteği alan gruptaki bireylerin, hafif ve orta derece egzersizler ile değerlendirilen fiziksel performanslarının anlamlı sonuçlara ulaşılmasına da iyileşme eğiliminde olduğu görülmüştür (23).

Bununla ilgili gerçekleştirilen bir başka çalışmada düzenli HD tedavisi alan 20 birey, plasebo alan kontrol grubu ve günlük 900 mg oral karnitin suplementasyonu alan müdahale grubu olarak randomize edilmişlerdir. Çalışma toplamda üç ay sürmüş ve katılımcıların fiziksel kapasiteleri çalışma başlangıcında ve sonunda bisiklet ergometresi ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda karnitin alan grupta serbest ve açıl karnitin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunda egzersiz süresinde azalma; kalp atım hızında artış olmasına rağmen karnitin alan grupta anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Aynı zamanda karnitin alan grupta dakika ventilasyonu/ CO_2 oranı anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Çalışmadan elde edilen özellikle bu son veri kaslardaki beta oksidasyonun iyileşmesine bağlı olarak enerji kaynağının karbonhidratlardan yağlara dönüşümü ile açıklanmaktadır. Yani karnitin desteği hemodiyaliz hastalarında fiziksel performans üzerinde bazı olumlu etkilere sahiptir (22).

En az altı aydır HD alan ve fiziksel fonksiyonu ve serbest karnitin seviyesi azalmış 58 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada da plazma açıl karnitin zincir uzunluğu ile fiziksel performans arasında negatif ilişki bulunmuştur. Uzun zincirli açıl karnitinlerin molekül ağırlığı nedeniyle diyalize edilmeleri kısa zincirli açıl karnitinlere göre daha zor olduğu için bu moleküllerin birikmesi fiziksel performansı olumsuz etkileyebilmektedir (24).

Anemi Tedavisine Etkisi

Karnitin desteğinin anemi tedavisi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Bu yararlı etkiler;

- 1) Karnitin, eritrosit membran Na/K adenosin trifosfataz aktivitesini artırarak üremik toksisite nedeniyle körelmiş bu elektrojenik pompayı aktifleştirmektedir (25).
- 2) Toksik açıl gruplarının hücre membranına dahil olması ile hücre membran stabilitesi azalmaktadır. Ancak karnitin desteği ile bu açıl grupları hücre membranından uzaklaştırılmakta ve özellikle eritrositlerin hücre membran stabilitesi korunmaktadır (3).
- 3) Farelerde yapılan çalışmada karnitin desteğinin kemik iliği hücrelerinde eritropoezi uyardığı görülmüştür (26).
- 4) Karnitin desteği heme oksijenaz-1 yolağını stimule ederek eritropoetin tedavisine karşı yanıt geliştirebilmektedir (3).
- 5) Karnitin desteği membran fosfolipid yağ asit turnoverinde rol oynamaktadır. Bu yolak oksidatif olarak hasar almış membran fosfolipitlerinin onarılmasında önemlidir.
- 6) Karnitin, hücre apoptozisini inhibe edebilmektedir. Bu durum sfingomiyelin yıkımını önleme, yeterli seramid sentezi ya da caspaz-3 enziminin inhibisyonu ile oluşmaktadır. Çünkü seramid ve caspaz-3 aktivasyonu eritrosit membranının ekstrasellüler yüzünün fosfotidilserine maruz kalmasını uyarabilir. Bu durum makrofajlar tarafından eritrositlerin eliminasyonunu sağlayan bir sinyaldir. Karnitin desteği bu anormaliteyi azaltabilmekte ve böylelikle eritrositlerin yaşam süresini uzatabilmektedir (27).
- 7) Açıl karnitinler yağ asit oksidasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Normalde enerji için yağlara gereksinim duyan kaslar bu durumda glukozu daha fazla kullanmaya başlamaktadır. Bu durum eritrositlerin glukozu ulaşımını sınırlamaktadır. Tamamen glukozu bağımlı olan eritrositlerin enerji için glukozu kullanamaması eritrositlerin parçalanma eğilimini artırmakta ve anemi ve eritropoetin direncinin gelişimine neden olabilmektedir. Karnitin desteği bu anormalitenin azalmasını; kasların yağ asit oksidasyonu ile, eritrositlerin de glukozdan enerji sağlama döngüsünün devam etmesini sağlamaktadır. (24).

Yapılan bir çalışmada renal anemisi olan ve HD tedavisi alan toplam 156 hasta randomize olarak seçilmiştir. Katılımcılar test grubu ve kontrol grubu olarak ayrılmıştır ($n_1=n_2=78$). Her iki gruptaki katılımcılar 150-200 U/kg eritropoetin ve her diyaliz seansından sonra intravenöz olarak 100 mg demir sakarat ile tedavi edilirken; test grubundaki bireyler ayrıca her diyaliz seansı sonrası intravenöz olarak 1 g L-karnitin almışlardır. Çalışma toplamda 28 hafta sürmüştür. Tedavi boyunca ve 28 hafta sonunda test grubunda anemi tedavisi için gerekli eritropoetin dozu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda test grubunda eritropoetin ve demir tedavisinden

sonraki 24 saatte toplam yanıt oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmada karnitin desteğinin oksidatif stresi azaltma etkisi üzerinde de durulmuştur. Çünkü anemi tedavisi için kullanılan demir sakarat, böbrek tarafından eliminasyonun önlenmesi için etrafında sükröz molekülleri olan bir ilaçtır. Ancak bu sükröz molekülleri oksidatif stres reaksiyonlarını da artırabilmektedir. Çalışma sonunda demir sakarat ileri oksidasyon protein ürünleri ve malonaldehit seviyelerinde artışa neden olsa bile; bu artış test grubunda karnitinin antioksidan özellikleri nedeniyle daha az bulunmuştur ($p<0,05$) (28).

Başka bir çalışmada ise iki yıldan fazla süredir HD tedavisi alan, diyaliz sıklığı ve süresi son altı ayda değişmemiş, Hemoglobin (Hb) seviyesi 9-12 g/dl arasında olan, eritropoetin dozu sabit olan bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 18 katılımcı 12 ay boyunca günlük 900 mg oral karnitin desteği almıştır. Çalışma sonunda bazal duruma göre üçüncü ve 12. aylardaki serbest karnitin ve açilkarnitin seviyeleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). Açıl/serbest karnitin oranı ise anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Karnitin desteğinden sonra karnitin alan gruptan 7 kişide eritropoetin gereksiniminde azalma oluşurken; diğer 11 kişide değişiklik bulunmamıştır. Karnitin desteğinden sonraki ilk beş ay eritropoetin yanıt indeksi anlamlı olarak azalmasına rağmen (eritropoetin dozunda yaklaşık %40'lık azalma); sonrasında sabitlenmiş olarak bulunmuştur (29).

En az altı aydır, haftada üç kez HD tedavisi alan 55 yetişkin birey üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada bireyler karnitin tedavisi alan ($n=20$) ve plasebo grubu ($n=35$) olarak randomize edilmiştir. Müdahale grubunda katılımcılara HD sonrasında altı ay boyunca oral 1500 mg karnitin desteği yapılmıştır. Ancak bu çalışma sonunda eritropoetin dozunda, serum ferritin, hemoglobin seviyelerinde, ekokardiyografik bulgularda anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (30). Çalışma sonunda anlamlı bir değişiklik elde edilmemiş olması; suplementasyonun oral yoldan yapılmış olması olabilir. Oral suplementasyon sonucu oluşan trimetilamin-N oksit çalışma sonucunu olumsuz etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışma başlangıcında bireylerin karnitin seviyeleri kontrol edilmemiştir. Bireyler belki de eritropoetine karşı dirençli olabilir. Çünkü anemi tedavisinden yanıt alabilen veya alamayan bireylerin karnitin durumları incelendiğinde; yanıt alan bireylerin karnitin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle önerilmektedir ki ciddi karnitin eksikliği olan bireylerde öncelikle karnitin replasman tedavisinin yapılması eritropoetin gerekli dozunu azaltmak için gerekebilmektedir (7).

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) 'ler Üzerine Etkisi

Oksidatif stres ve reaktif karbonil bileşikleri, AGE oluşuma ve birikimine katkıda bulunmaktadır. Bu durum aslında normal yaşlanma sürecinin bir parçasıdır ancak diyabet ve son dönem böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklarda bu bileşiklerin oluşum oranı artmaktadır. Özellikle HD tedavisi

alan bireylerde karnitin ve antioksidan vitaminlerin eksikliğinin görülme riski daha fazla olduğundan bu bileşiklerin dokulardan uzaklaştırılması azalmakta, birikimleri artmakta ve bunun sonucunda doku ve organlarda hasar gelişimi daha fazla olmaktadır (31).

Bununla ilgili yapılan bir çalışmada altı ay boyunca yapılan oral karnitin desteği ile cilt otofloresans yöntemi ile ölçülen AGE'lerin ciltte birikim seviyesine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmada, HD tedavisi alan hastalar 51 kişi oral karnitin desteği alan grup (900 mg/gün) ve 51 kişi karnitin desteği almayan kontrol grubu olacak şekilde ayrılmıştır. Ancak çalışmayı kontrol grubundan 38 kişi, karnitin alan gruptan 32 kişi tamamlamıştır. Çalışma sonunda karnitin alan grupta total ve serbest karnitin seviyeleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). Ciltteki AGE seviyeleri karnitin alan grupta anlamlı derecede azalmıştır ($p=0,027$). Ancak kontrol grubunda değişiklik gözlenememiştir. Karnitin ile tedavi edilen grupta total karnitin ve serbest karnitindeki değişim ciltteki AGE değişim miktarı ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle serbest karnitin düzeyindeki değişim ciltteki AGE değişim miktarı için tek başına bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur (31). Bu nedenle yapılan karnitin desteği antioksidan özelliği nedeniyle oksidatif stresin azaltılmasında önemlidir.

Solunum Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk doğrudan akciğer fonksiyonlarını etkileyebildiği gibi, indirekt olarak da üremik kalp hastalıklarından kaynaklanan pulmoner venöz hipertansiyon gibi etkileri vardır. Ayrıca böbrek hastalıklarına bağlı olarak plevral efüzyon veya yaygın pulmoner infiltrasyon gibi spesifik olmayan anormallikler oluşabilir. Kısacası artmış volüm, metabolik asidoz ve üremik toksinler respiratuvar fonksiyonları etkileyebilir. Bunun yanında oksidatif strese bağlı olarak serbest radikallerdeki artış hava yollarının disfonksiyonundan sorumlu olabilmektedir. Ancak karnitin, serbest radikalleri uzaklaştırarak solunum sisteminin normal fonksiyonunun devamını sağlamakta ve leukotrien sentezini, lipoksijenazların inaktivasyonu ile azaltmaktadır. Bu durum da solunum kaslarının vazodilasyonu yoluyla solunum fonksiyonlarının iyileşmesini sağlamaktadır. (32).

Bununla ilgili yapılan bir çalışmada haftada en az üç kez hemodiyaliz alan 40 katılımcı; 20 kişi karnitin desteği alan grup, 20 kişi karnitin almayan kontrol grubu olacak şekilde ayrılmıştır. Karnitin alan grup altı ay boyunca haftada üç kez her hemodiyaliz seansından sonra 20 mg/kg intravenöz L-karnitin almıştır. Katılımcıların solunum fonksiyonları spirometri ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda karnitin alan grupta, zorlu bir ekspresyonun birinci saniyesinde dışarı atılan hava volümü (FEV1) / zorlu ve hızlı bir ekspresyonla dışarı atılan hava volümü (FVC) oranı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$); kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Aynı zamanda müdahale grubunda plazma karnitin düzeyi FEV1/FVC oranı ve FEV1 seviyesi ile pozitif korelasyonlu olarak bulunmuştur (32).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; HD tedavisi alan hastalarda karnitin desteği ile ilgili yapılan çalışmalarda karnitin desteğinin, HD ile birlikte gelişen birçok semptom ve komplikasyonun iyileştirilmesinde özellikle yağların beta oksidasyonunu sağlama yoluyla enerji metabolizmasında rol alması ve vücut için toksik olan bileşenlerin uzaklaştırılmasını sağlaması gibi özellikleri nedeniyle rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle hemodiyaliz alan bireylerde karnitin eksikliğinin takibi ve eksiklik saptanırsa replasman tedavisinin yapılması oldukça önemlidir. Ancak karnitin replasman tedavisi yapılırken karnitinin diyalize edilebilir bir bileşik olduğu göz önünde bulundurularak bireylere tedavinin diyaliz seansı sonrasında uygulanması önemlidir. Aynı zamanda L-karnitinin 2 g'dan fazla oral takviyesinin fazla bir avantaj sağlamadığı düşünülmektedir. Çünkü mukozal absorpsiyon yaklaşık 2 g'dan sonra doyumluğa ulaşmaktadır (5). Bununla birlikte her ne kadar oral olarak destek yapıldığında 2 g'dan sonra mukozal absorpsiyon doyumluğa ulaşsa bile karnitin güvenli bir besin ögesi olarak görülmektedir. Bireyler yüksek dozda (>5 g/gün) karnitin aldığı anda yan etkiler orta derecede gastrointestinal rahatsızlık olarak rapor edilmiştir. Ancak biyoyararlılığının sınırlı olması ve intestinal metabolizması sonucu trimetilamin ve trimetilamin-N oksit gibi toksik metabolitler oluşturabilmesi nedeniyle oral L-karnitin desteği önerilmemektedir (33).

Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda karnitin desteğinin, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyalizin birçok komplikasyonu özellikle de lipit metabolizması, kardiyovasküler hastalık ilişkili markerler ve anemi üzerine olumlu etkilere sahip olduğu bildirilse de, bu çalışmalar kesin sonuçlara ulaşmak için yetersizdir. Çünkü karnitin desteğinin kardiyovasküler hastalık markerleri üzerine etkisini değerlendiren bazı çalışma sonuçlarında, lipit metabolizması üzerine etkisinin olmadığı bulunmuş (14,15) ve karnitin desteğinin anemi üzerine etkilerini değerlendiren bazı çalışmalarda da anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır (29,30). Bu nedenle karnitin desteğinin hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kullanımının gerekliliği konusunda kesin bir yargıya ulaşmak yanlıştır. Her ne kadar Amerika Birleşik Devletleri Center for Medicare and Medicaid Services (CMS), son dönem böbrek yetmezliği olan ve en az üç aydır hemodiyaliz alan, karnitin eksikliği olan hastalarda (serbest karnitin seviyesi <40 mmol/L) eritropoetin dirençli anemi ve diyaliz hipotansiyonu tedavisi için intravenöz L-karnitin kullanımını önerse de (34) National Kidney Foundation (Ulusal Böbrek Vakfı) son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz alan hastalarda eritropoezisi uyaran ajanlara ek olarak L-karnitin gibi adjuvan terapilerin kullanımını yeterli kanıt sağlayacak randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle şu an için önermemektedir (35).

KAYNAKLAR

1. Mohammadi M, Talasaz AH, Alidoosti M: Preventive effect of l-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. Clin Nutr ESPEN 2016;15:1-10
2. Hatamkhani S, Karimzadeh I, Elyasi S, Farsaie S, Khalili H: Carnitine and sepsis: A review of an old clinical dilemma. J Pharm Pharm Sci 2013;16:414-423
3. Wasserstein AG: L-Carnitine supplementation in dialysis: Treatment in quest of disease. Semin Dial 2013;26:11-15
4. Kurt Ö, El SN: Biyoaktif bir gıda bileşeni L-karnitin: Beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. TÜBAV Bilim Dergisi 2011;4:97-102
5. Umutlu U: L-karnitin uygulamasının ratlarda bazı lipit parametreleri üzerine etkisi (Doktora Tezi, 2012, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü)
6. Wanders RJA, Vaz FM: Carnitine biosynthesis in mammals. Biochem J 2002;361:417-429
7. Calò LA, Vertolli U, Davis PA, Savica V: L carnitine in hemodialysis patients. Hemodial Int 2012;16:428-434
8. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL: New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. J Physiol 2007;581:431-444
9. 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
10. Kraemer WJ, Volek JS, Dunn-Lewis C: L-carnitine supplementation: Influence upon physiological function. Curr Sports Med Rep 2008;7:218-223
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497
12. Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M, Moghadasi M, Harandi AA: Oral carnitine supplementation for dyslipidemia in chronic hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23:484-488
13. Huang H, Song L, Zhang H, Zhang J, Zhao W: Influence of L-carnitine supplementation on serum lipid profile in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. Kidney Blood Press Res 2014;38:31-41
14. Suchitra MM, Ashalatha VL, Sailaja E, Rao AM, Reddy VS, Bitla AR, Sivakumar V, Rao PS: The effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters, inflammatory and nutritional markers in maintenance hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011;22: 1155-1159
15. Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M: Effects of l-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp (a) hyperlipoproteinemia. Hemodial Int 2010;14:498-504

16. Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, Mizuno M, Okawa E, Ando H, Oikawa O, Okada K, Kikuchi F, Soma M: Effects of levocarnitine on brachial-ankle pulse wave velocity in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2014;6:5992-6004
17. Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, Arias JL, Aramburu O, Vázquez CM: The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21:1231-1237
18. Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, Kaida Y, Yokoro M, Ueda S, Wada Y, Takeuchi M, Shimizu M, Yamazaki H, Okuda S: Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;65:289-295
19. Hakeshzhadeh F, Tabibi H, Ahmadinejad M, Malakoutian T, Hedayati M: Effects of L-Carnitine supplement on plasma coagulation and anticoagulation factors in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:1109-1114
20. Zhang YM, Zhuo L, Hu J, Cui G, Zhang L, Zhang XL, Li WG: Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail* 2016;38:1654-1658
21. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, Chen Q, Nagahara D, Sakata H, Nozawa A: Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients. *Cardiorenal Med* 2013;3:200-207
22. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, Chen Q, Nagahara D, Sakata H, Nozawa A: The effects of oral L-carnitine supplementation on physical capacity and lipid metabolism in chronic hemodialysis patients. *Nephron Extra* 2014;4:33-41
23. Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Alam A, Tarif N, Abu-Aisha H, Rashed M, Al Nahed N: L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2005;16:17-22
24. Murphy WJA, Steiber A, Connery GC, Carder J, Spry L, Hoppel C: Altered carnitine metabolism in dialysis patients with reduced physical function may be due to dysfunctional fatty acid oxidation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:304-310
25. Yee J: L-carnitine for anemia in hemodialysis patients: A last resort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1746-1748
26. Kitamura Y, Satoh K, Satoh T, Takita M, Matsuura A: Effect of L-carnitine on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:981-984
27. Bonomini M, Zammit V, Pusey CD, De Vecchi A, Arduini A: Pharmacological use of l-carnitine in uremic anemia: Has its full potential been exploited? *Pharmacol Res* 2011;63:157-164
28. Cui HX, Wu EL: Effect of levocarnitine/iron saccharate combination on renal anaemia and oxidative stress in patients undergoing haemodialysis. *Trop J Pharm Res* 2016;15: 2269-2274
29. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, Chen Q, Nagahara D, Sakata H, Nozawa A: Long-term effects of oral L-carnitine supplementation on anemia in chronic hemodialysis. *Cardiorenal Med* 2014;4:53-59
30. Sabry AA: The role of oral L-carnitine therapy in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:454-459
31. Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, Kaida Y, Adachi T, Ando R, Okuda S: Potential inhibitory effects of L-carnitine supplementation on tissue advanced glycation end products in patients with hemodialysis. *Rejuvenation Res* 2013;16:460-466
32. Bavbek N, Akay H, Uz B, Uz E, Turgut F, Kanbay M, Senes M, Akcay A, Duranay M: The effects of L-carnitine therapy on respiratory function tests in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:157-161
33. Bloomer R, Farney TM, McAllister M: An Overview of Carnitine. In: Bagchi D, Nair S, Sen CK (eds), *Nutrition and Enhanced Sports Performance: Muscle Building, Endurance, and Strength*. United States of America: Academic Press, 2013; 405-413
34. Center for Medicare and Medicaid Services (CMS), *Medlearn Matters Informations of Medicare Providers, MM2554* [Internet yayını]. 2003 January [atf 27.01.2017]. Erişim: <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/downloads/mm2554.pdf>
35. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012;2:279-335