

بررسی تاثیر کارنی تین داخل وریدی بر هموگلوبین و هماتوکریت بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی در مراحل آخر تحت درمان با همودیالیز

دکتر مریم خداوردی^۱، دکتر اسماعیل زمزمی^۲، دکتر سید نورالدین موسوی نسب^۳، دکتر سپیده خداوردی^۴،
دکتر حمیدرضا امیر مقدمی^۵، دکتر جعفر احمدی^۶

نویسنده مسئول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز بهداشت شهرستان ابهر maryamkhodaverdi@yahoo.com
دریافت: ۸۸/۹/۱۶ پذیرش: ۸۹/۶/۶

چکیده

زمینه و هدف: کم خونی در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران مبتلا به نارسایی کلیه دیده می شود. در حال حاضر موثرترین دارو در درمان این بیماران اریثروپویتین نوترکیب می باشد که هزینه ی زیادی بر بیماران تحمیل می کند. تحقیقات متعددی تاثیرات مفید کارنی تین را در بهبود کم خونی این بیماران نشان داده است. بر این اساس این مطالعه به منظور بررسی اثر کارنی تین داخل وریدی بر میزان هموگلوبین و هماتوکریت بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی در مراحل آخر تحت درمان با همودیالیز طراحی و اجرا گردید.

روش بررسی: این پژوهش به طریق کارآزمایی بالینی روی ۲۹ بیمار که حداقل یک سال از دیالیز آن ها گذشته بود، و سایر علل کم خونی را نداشتند، صورت گرفت. بیماران با استفاده از روش تصادفی به دو گروه شاهد (۱۵ نفر) و مورد (۱۴ نفر) تقسیم شدند و بعد از هر جلسه ی دیالیز (۳ بار در هفته و به مدت ۳ ماه) ۱ گرم کارنی تین داخل وریدی به گروه مورد و ۱ گرم آب مقطر به عنوان دارونما به بیماران گروه شاهد تجویز شد.

یافته ها: از نظر سن و جنس بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. میانگین هموگلوبین و هماتوکریت در دو گروه قبل از مداخله یکسان بود و در نهایت قبل و بعد از مداخله، میزان هموگلوبین و هماتوکریت در گروه مورد به طور معنی داری نسبت به گروه شاهد افزایش پیدا کرد (به ترتیب $P=0.003$ و $P=0.001$)

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که تجویز کارنی تین در بیماران همودیالیزی موجب افزایش میزان هموگلوبین و هماتوکریت و بهبود کم خونی آن ها می گردد و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضرورت دارد.

واژگان کلیدی: کارنی تین داخل وریدی، کم خونی، نارسایی مزمن کلیه، همودیالیز

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه، روند پاتوفیزیولوژیکی است که به علت کاهش پیشرونده و غیر قابل برگشت در تعداد نفرون های کلیه ایجاد می گردد. کم خونی یکی از عوارض شایع نارسایی کلیه در بیماران همودیالیزی می باشد.

۲- فوق تخصص کلیه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۴- متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۶- رزیدنت رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۱- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دکترای آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۵- دکترای علوم آزمایشگاه، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

به طوری که در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه دیده می شود (۱). کم خونی در بیماران همودیالیزی به علل مختلفی بستگی دارد. عمده دلیل آن کاهش تولید و بلوغ پیش سازهای گلبول های قرمز به علت کمبود اریتروپویتین است. در افراد کم خون و افراد طبیعی سیستم فیدبک منفی موجب تولید اریتروپویتین در پاسخ به کاهش غلظت اریتروپویتین به دلیل هیپوکسی بافت بین کلیوی می گردد. این مکانیسم فیدبک در بیماران ESRD (End Stage Renal Disease) آسیب دیده، سطح اریتروپویتین حدود یک چهارم سطح اریتروپویتین مورد انتظار برای درجات کم خونی این بیماران می گردد (۲). علل دیگر شامل از دست دادن مزمن خون و ترومای مکانیکی مزمن طی جلسات دیالیز، کاهش طول عمر گلبول های قرمز به علت فاکتورهای متعدد (کمبود آهن و سایر موارد تغذیه ای) که منجر به تغییرات بیوشیمیایی و بیوفیزیکی در گلبول های قرمز و در نتیجه تغییر در اجزای لیپیدی و فسفولیپیدی آنها می شود، التهاب حاد و مزمن همراه با اختلال آهن، هیپر پاراتیروئیدیسم همراه با فیروز مغز استخوان حاصل از آن، کمبود فولات و ویتامین B12، بارداری، ایدز، پرکاری یا کم کاری تیروئید، بیماری خود ایمنی می باشد.

کم خونی ناشی از (Chronic Renal Disease) CRD در صورت عدم درمان، با تعدادی از اختلالات فیزیولوژیک همراه است که عمدتاً قلبی عروقی است. به علاوه، کم خونی کیفیت زندگی بیماران را کاهش داده، به طور مثبتی با درجه ای فعالیت فیزیکی و خواب و حال عمومی رابطه دارد. کم خونی را باید هرچه سریع تر در نارسایی کلیه زمانی که GFR (Glomerular Filtration Rate) زیر ۵۰ میلی لیتر در دقیقه می رسد، درمان شود. کم خونی کلیوی با استفاده از اریتروپویتین نو ترکیب انسانی به طور موفقیت آمیزی در بیشتر بیماران همودیالیزی درمان شده است (۱) و اثر بخشی آن به روشنی اثبات شده است ولی پاسخ قابل قبول در برخی از

بیماران آنمیک مقاوم به درمان، با افزایش دوز اریتروپویتین همراه بوده، منجر به بروز عوارض می شود (۳). کارنی تین از جمله داروهایی است که تا حدودی اثرات مفید آن در درمان کم خونی بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بررسی شده است (۴). چرا که اختلال در متابولیسم کارنی تین در بیماران تحت درمان با همودیالیز در گسترش کم خونی این بیماران نقش دارد (۵). کارنی تین یک مولکول آلی با زنجیره کوتاه محلول در آب است که نقش مهمی در متابولیسم انرژی با انتقال اسیدهای چرب با زنجیره بلند به داخل میتوکندری عضلات دارد. به دلیل اینکه اسیدهای چرب منبع سوخت عمده ای برای عضلات میوکاردا و عضلات اسکلتی در حال استراحت و طی فعالیت خفیف تا متوسط می باشد، وجود کارنی تین و جهت عملکرد نرمال عضلات اسکلتی و قلبی ضروری است (۶). فرم های یاتروژنیک کمبود کارنی تین شامل همودیالیز، تجویز والپروئیک اسید و زیدویدین است. در بیماران تحت درمان با همودیالیز، کارنی تین طی هر جلسه دیالیز از غشای دیالیز از دست می رود، و باعث کاهش آن تا حد ۷۰ درصد در مقایسه با میزان های قبل از دیالیز می شود (۹). به علاوه تولید داخلی کارنی تین در کلیه و مصرف آگزوژن کاهش می یابد (۱۸). نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که محتوی کارنی تین عضله تا ۶ ساعت بعد از همودیالیز پایین تر از غلظت آن قبل دیالیز بوده، سپس به سطوح قبل از دیالیز برمی گردد. به طور کلی بیماری کلیوی منجر به اختلال در هموستاز کارنی تین و همودیالیز طولانی مدت منجر به کاهش قابل ملاحظه در سطوح کارنی تین بافتی و پلاسمایی و افزایش در نسبت AC به FC می گردد (۶).

در حال حاضر کارنی تین برای درمان کمبود اولیه و ثانویه کارنی تین با منشا ژنتیکی و درمان کمبود کارنی تین در بیماران ESRD تحت درمان با همودیالیز، میوپاتی و درد عضلانی، کاهش فشارخون حین دیالیز و کاهش عملکرد قلبی و کم خونی به کار می رود (۱۰). به نظر می رسد استفاده از کارنی تین

مطالعه با هدف تعیین اثر کارنی تین داخل وریدی بر کم خونی بیماران تحت درمان با همودیالیز طراحی گردید.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سوکور (Randomized Triple Blind Clinical Trial) با شماره ثبت N۱۴۸۶۵۰۴۴۸۱۰۰۲۰۱۰۱ در www.irct.ir می باشد. ابتدا توسط محقق، بیماران واجد شرایط پس از اخذ رضایت نامه و لحاظ کردن معیارهای ورود با استفاده از روش BBR به دو گروه تقسیم شدند. بیماران به بلوک های چهارتایی aabb تقسیم بندی شدند. تا از طرفی قابلیت پیش بینی ترتیب دریافت دارو و دارونما کاهش یابد و از طرفی تعداد بیماران گروه مورد با گروه شاهد حداکثر ۲ نفر اختلاف داشته باشند. طبق قانون احتمالات، چینش بلوک های چهارتایی ۶ حالت مختلف می تواند داشته باشد که با استفاده از جدول اعداد تصادفی، بلوک ها کنار هم چیده شد تا به تعداد حجم نمونه ی مورد نظر برسد. سپس به تعداد حجم نمونه، کارت تهیه گردید و پشت هر کدام به تعداد حجم نمونه شماره زده، داخل کارت های a یا b نوشته شد. در این مطالعه داروی کارنی تین، به عنوان داروی a و آب مقطر که دارونما برای گروه شاهد بود، به عنوان داروی b در نظر گرفته شد. به منظور کورکردن مطالعه، کارت ها در پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان ولی عصر توسط فرد سومی تهیه گردید. به این ترتیب بیماران، محقق و تحلیل گر آماری از نوع درمان (دارو یا دارونما) اطلاعی نداشتند. با اولین مراجعه بیمار واجد شرایط شرکت در مطالعه جهت دیالیز، با تماس مسوول بخش با پایگاه تحقیقات بالینی، وضعیت هر بیمار در طی ۳ ماه مطالعه جهت دریافت داروی a یا b تعیین گردید. مسوول بخش که درمورد طرح و نحوه ی اجرای آن توجیه شده بود، پس از اطلاع از نوع داروی تزریقی هر بیمار، داروها را در سرنگ های ۵ سی سی، در اختیار همکاران جهت تزریق قرار

با مکانیسم های موجب بهبود کم خونی می گردد (۷). این مگانیسم ها شامل تثبیت غشای اریتروسیت ها به واسطه بهبود اسیدهای چرب فسفولیپیدی و افزایش مقاومت آن در مقابل هر نوع استرس، بهبود دفورمیتی گلبول های قرمز و افزایش مقاومت اسمزی و افزایش نیمه عمر آن ها (۸)، تقویت اثر تحریکی اریتروپویتین (۹) و کاهش فعالیت آنزیم پالمیتویل ترانسفراز، می باشد. از طرفی بهبودی پس از تجویز کارنی تین شامل افزایش توانایی فعالیت عضلانی، کاهش کرامپ های عضلانی و کاهش هیپوتانسیون حین دیالیز یا بهبودی در کیفیت زندگی و احساس کلی از خوب بودن در مطالعات آینده نگر توصیف شده اند. در حال حاضر موارد عدم تجویزی برای مصرف کارنی تین گزارش نشده است. به نظر می رسد کارنی تین تا وقتی که مطالعات مقطعی بیشتری در دسترس باشد، بی ضرر است. برای اولین بار ترواتو و همکاران اثر تجویز کارنی تین بعد از هر جلسه دیالیز را بر روی سطح هماتوکریت خون دو بیمار که علی رغم درمان با اریتروپویتین، دارای هماتوکریت کمتر از ۲۵ تا ۳۵ درصد بودند، بررسی کردند. بعد از سه ماه کارنی تین پلاسما هم زمان با هماتوکریت افزایش یافت که همراه بهبود کم خونی بود (۱۱). ولی با توجه به حجم نمونه ی کم، نتایج این مطالعه چندان قابل اعتماد نمی باشد. احمد علی رغم اثرات مفید کارنی تین در کارآزمایی تصادفی آینده نگر خود، هنوز تجویز گسترده ی کارنی تین را برای تمام بیماران تحت همودیالیز توصیه نمی کند (۱۲). استیمن معتقد است که برای استفاده روتین از کارنی تین برای هر بیمار دیالیزی شواهد کافی وجود ندارد، چرا که نتایج منتشر شده فاقد مطالعات طراحی شده قابل قبول می باشند (۱۳). در حال حاضر اطلاعات کمی برای حمایت از این فرضیه که تجویز کارنی تین کم خونی را در تمام بیماران تحت درمان با همودیالیز به طور چشمگیری بهبود می بخشد، وجود دارد و نیاز به طراحی و انجام مطالعات قوی بیشتری در این زمینه یک ضرورت است. در همین راستا این

داد. رنگ دارو و دارونما مشابه هم بود. جامعه مورد پژوهش بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با همودیالیز در بیمارستان ولی عصر (عج) بودند. تعداد نمونه‌ی لازم برای هر گروه با احتساب $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ و $SD = 5$ نباشد و با توجه به اینکه ۵ درصد افزایش هماتوکریت به دنبال تجویز داخل وریدی کارنی تین مدنظر بود، ۱۵ نفر به دست آمد که با احتساب Missing Rate برابر با ۳ تعداد نمونه‌ی لازم ۱۸ نفر در نظر گرفته شد. قابل ذکر است که این مطالعه نیز با توجه به محدودیت بیمار تحت دیالیز در بیمارستان‌های شهر قابلیت تعمیم کمتری به کل جامعه بیماران دیالیزی دارد. با بررسی مطالعات انجام شده، بررسی علل کم خونی در بیماران تحت درمان با همودیالیز و لحاظ کردن عوامل مخدوش کننده در هموگلوبین (Hb) و هماتوکریت (Hct) سعی در کاهش عوامل مخدوش کننده بوده است. با توجه به هزینه‌ی بالای اریتروپویتین و احتمال عدم استفاده بیماران به طور مرتب، همچنین کاهش اثر مخدوش کنندگی آن روی نتایج Hb و Hct، هزینه‌ی اریتروپویتین توسط دانشگاه تامین گردید و به مدت ۱۰ هفته برای ۳۷ بیماری که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، دارو تجویز شد. مجدداً ذخایر آهن و Hb و Hct چک شد که چند نفر از مطالعه خارج شدند و برای افراد باقی مانده تا آخر مطالعه اریتروپویتین داده شد تا بیماران در شرایط یکسان و به طور مستمر آن را دریافت کنند. قطعاً مصرف کارنی تین منجر به قطع مصرف اریتروپویتین نخواهد شد، ولی نیاز به اریتروپویتین کاهش خواهد یافت. ولی این تاثیر در میزان مصرف اریتروپویتین طی مطالعه بررسی نگردید و اریتروپویتین با دوز ثابت قبل و طی مطالعه تجویز گردید که با توجه به احتمال افزایش اثربخشی اریتروپویتین طی مصرف کارنی تین می‌توان در مطالعات بعدی میزان تفاوت و تغییر دوز اریتروپویتین را سنجید. عوامل دخیل در آنمی بیماران تحت درمان با همودیالیز بسیار وسیع و متنوع می‌باشد که در این مطالعه عوامل شایع و قابل بررسی

لحاظ گردید و در حد آن قابل بحث است. قطعاً در یک مطالعه جامع تر و با حجم نمونه بالاتر که این عوامل مخدوش کننده حذف گردند، نتایج قابل تعمیم تری به دست خواهد آمد. تغییرات مگالوبلاستیک می‌تواند در برخی بیماران ESRD رخ دهد، اگرچه در بین کسانی که روی قاعده دیالیز می‌شوند و به طور منظم و کافی مولتی ویتامین مصرف می‌کنند، شایع نیست. ولی به عنوان یکی از عوامل مخدوش کننده می‌تواند مطرح باشد، لذا بهتر است در مطالعات بعدی لحاظ گردد. همچنین با توجه به مطالعات و بررسی‌های انجام شده کمبود کارنی تین در بیماران همودیالیزی بعد از ۶ ماه ایجاد می‌گردد. در این بررسی بیمارانی انتخاب شدند که یک سال از دیالیز آن‌ها می‌گذشت و سایر عوامل مخدوش کننده (دیگر علل کم خونی) نظیر کمبود ذخایر آهن، بارداری، هیپوپاراتیروئیدیسم و متغیر سن و جنس نیز لحاظ گردید، ولی موارد خونریزی گوارشی و علل دیگر آنمی به دلیل عدم بررسی از مطالعه خارج نگردیدند. این مساله می‌تواند مخدوش کننده باشد. بیمارانی از جامعه مورد پژوهش جهت مطالعه انتخاب شدند، که دارای شرایط هموگلوبین کمتر از ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر، ذخایر کافی آهن در فرد (فرتین ≤ 100 و 20% $SI/TIBC$) تست‌های کبدی (ALP, AST, ALT) طبیعی، سابقه‌ی حداقل یک ساله‌ی در درمان با همودیالیز، منفی بودن تست گراویندکس بیماران خانم بودند. معیارهای خروج در این مطالعه شامل دریافت کارنی تین طی دو ماه اخیر توسط بیمار، حاملگی (گراویندکس مثبت)، ابتلا به بیماری کبدی (تست‌های کبدی مختل)، فرتین کمتر از ۱۰۰ و $SI/TIBC > 20$ درصد، $PTH > 150$ pg/m یا بیشتر از 43 برابر حد نرمال بود. در این مطالعه اثرات کارنی تین داخل وریدی در کم خونی بیماران همودیالیزی بررسی شد که با توجه به گزارش مداخله‌گرهای مختلف به نظر می‌رسد که دریافت دارو بدون خطر (Safe) بوده باشد (۸). با توجه به اینکه تمام نمونه‌گیری‌های ابتدا و انتهای مطالعه و

یافته‌ها

مطالعه بر روی ۳۰ بیمار همودیالیزی مراکز دیالیز شهر زنجان به مدت ۱۲ هفته صورت گرفت که از این تعداد ۲۹ بیمار تا پایان مطالعه حضور داشتند (۱۴ نفر در گروه کارنی تین و ۱۵ نفر در گروه دارونما). یک بیمار از گروه کارنی تین (مرد اصفهانی ۴۰ ساله) به دلیل تغییر محل سکونت در انتهای ماه اول مطالعه، مطالعه را ترک گفت در طی مطالعه هیچ یک از بیماران بستری نشدند و عفونت و التهاب شدید که نیاز به درمان بستری داشته باشد، پیش نیامد.

یکی از شرایط ورود به مطالعه، خانم‌های غیربارداری بود که با توجه به رده‌ی سنی آنان، دوره‌ی منس نداشتند. البته طی مطالعه و قبل آن نیز هیچکدام از بیماران سابقه‌ای از خونریزی را ذکر نکردند. آلبومین بیماران چک نگردید که یکی از مشکلات مطالعه بود. میانگین سنی بیماران در گروه دریافت کننده‌ی دارو 49 ± 19 سال و در گروه دریافت کننده‌ی دارونما $52 \pm 19/3$ سال بود ($P=0/65$) که نشان دهنده‌ی محدوده‌ی سنی تقریباً یکسان دو گروه بود. توزیع جنسی نیز در دو گروه با توجه به $P=0/36$ دارای تفاوت آماری معنی‌داری نبود. میانگین هموگلوبین و انحراف معیار بیماران دریافت کننده‌ی دارو قبل از شروع مداخله $8/7 \pm 1/3$ میلی گرم در دسی لیتر و در گروه دارونما $8/8 \pm 0/96$ میلی گرم در دسی لیتر بود ($P=0/72$). همچنین میانگین و انحراف معیار هماتوکریت بیماران گروه دریافت کننده‌ی دارو قبل مداخله $27 \pm 5/1$ گرم در دسی لیتر و در گروه دارونما $28/8 \pm 2/7$ گرم در دسی لیتر بود ($P=0/23$) که نتایج حاکی از یکسان بودن میانگین هموگلوبین و هماتوکریت در دو گروه در شروع مطالعه بود. نتایج مقایسه‌ی میزان هموگلوبین قبل و بعد از مطالعه در هر دو گروه نشان داد که اختلاف میانگین هموگلوبین قبل و بعد از مطالعه تنها در گروه دریافت کننده‌ی دارو معنی‌دار بوده است ($P=0/03$) و در گروه دریافت کننده‌ی دارونما اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/23$). اختلاف

تزریقات بعد از هر جلسه دیالیز از طریق ست همودیالیز انجام گرفته، در نتیجه هیچ‌گونه سوراخ شدگی ناشی از تزریق اضافی به بیماران تحمیل نشده است. در ابتدای طرح توسط مجری طرح، توضیحات کافی در مورد کلیات طرح نحوه‌ی انجام آن، داروهایی که در طی طرح استفاده می‌شود، عوارض و فواید داروهای مورد استفاده در طرح به بیماران داده شد و از بیماران مایل به شرکت در طرح رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد که در آن مداخله‌گر متعهد شده بود که درمان و پیگیری هرگونه عارضه یا مشکل ناشی از داروی به‌کار برده شده در مداخله را انجام دهد. نمونه‌گیری از تمام بیماران در حالت خوابیده از ست همودیالیز قبل از تزریق هپارین و در شروع همودیالیز صورت گرفته، زمان خون‌گیری در ابتدا و انتهای مطالعه در هر بیمار یکسان بود و تمام نمونه‌ها توسط یک فرد ثابت در آزمایشگاه مرجع بیمارستان ولی عصر (عج) زنجان با دستگاه Cell Counter مدل T790 از نظر هموگلوبین و هماتوکریت آنالیز شد. سایر شرایط آزمایشگاهی ورود به مطالعه نیز انجام گرفت. تزریق دارو بلافاصله بعد از هر جلسه دیالیز (۳ بار در هفته) به مدت ۳ ماه (۳۶ جلسه از طریق ست دیالیز) انجام گرفت. در پایان ۳ ماه مداخله نیز از ست دیالیز جهت اندازه‌گیری میزان هموگلوبین و هماتوکریت از دو گروه شاهد و مورد با روش مشابه خونگیری ابتدای مطالعه، یک سی‌سی خون گرفته شد و با همان دستگاه Cell Counter و توسط همکار ثابت آزمایشگاهی آنالیز شد. کارنی تین مورد استفاده در این مطالعه به‌صورت ویال تزریقی داخل وریدی ساخت شرکت Sigma-Tau کشور آلمان بود که حاوی ۱ گرم در ۵ سی‌سی کارنی تین می‌باشد. اطلاعات به‌دست آمده با نرم افزار آماری Spss11/5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آزمون T-Test برای مقایسه‌ی میانگین و از Paired-T-Test برای مقایسه‌ی قبل و بعد پارامترها استفاده شده است.

یک کار آزمایی بالینی دوسوکور تصادفی اثر مفید درمان با کارنی تین را در افزایش هموگلوبین و هماتوکریت نشان دادند (۹). همچنین نیکلاس و همکاران نیز طی سه ماه درمان با کارنی تین افزایش بارزی در هماتوکریت مشاهده کردند $(P=0/001)$ (۱۴). ماسوماتو و همکاران، اثر ۶ ماهه‌ی درمان با کارنی تین در انتهای هر جلسه دیالیز روی متابولیسم لیپید، رادیکال‌های آزاد و شمارش گلبول‌های قرمز را بررسی کردند. در مطالعه‌ی دیگر ماسوماتو، ۳۶ درصد بیماران به‌دنبال تجویز خوراکی کارنی تین به مدت ۳ ماه، بیش از ۲ درصد افزایش در هماتوکریت داشتند $(P=0/003)$ (۱۵). لایونی و همکاران نیز در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار نشان دادند که کمبود کارنی تین باعث مقاومت به اریتروپویتین در بیماران همودیالیزی می‌شود و نیاز به اریتروپویتین کاهش می‌یابد (۱۶). لایونی نیز در یک کارآزمایی بالینی به مدت ۶ ماه با کاهش ۳۸/۱ درصد نیاز به اریتروپویتین، تاثیر کارنی تین را در بهبود کم خونی بیماران دیالیزی ثابت کرد $(P=0/004)$ مولفین این مطالعه متذکر شدند که احتمالاً بهبود آنمی کلیوی در اثر کارنی تین به خاطر افزایش اثرات تحریکی اریتروپویتین می‌باشد (۱۶). با توجه به مطالعات ذکر شده، تقریباً نتایج مطالعه‌ی ما مشابه مطالعات قبلی می‌باشد. با در نظر گرفتن معیارهای متعدد ورود و خروج نمونه‌ها در این مطالعه، تعداد بیماران همودیالیزی که شرایط ورود به مطالعه‌ی حاضر را داشتند، اندک بود. از طرفی تعدادی هم که شرایط مطالعه را دارا بودند، حاضر به شرکت در مطالعه نشدند. به این ترتیب محدودیت عمده طرح اندک بودن تعداد نمونه‌ها بود که تاثیر به‌سزایی در توان مطالعه داشت. این مطالعه به روش Before-After نیز قابل اجرا بود که مشکل تعداد نمونه تا حدی مرتفع می‌گشت. ولی به علت نداشتن گروه شاهد تعمیم پذیری نتایج کم بود. همان‌طور که در ابتدای بحث ذکر شد عوامل دخیل در آنمی بیماران تحت درمان با همودیالیز بسیار وسیع و متنوع است که در این مطالعه عوامل شایع و

هماتوکریت نیز قبل و بعد از مطالعه تنها در گروه دریافت کننده‌ی دارو از نظر آماری معنی‌دار بود $(P=0/006)$ و در گروه دریافت کننده‌ی دارونما اختلاف معنی‌دار مشاهده نگردید $(P=0/05)$.

جدول ۱؛ مقایسه‌ی تغییرات هموگلوبین و هماتوکریت در دو گروه

متغیر مورد نظر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P. Value
Hb	کارنی تین	$1/2 \pm 1/2$	۰/۰۰۳
	دارونما	$0/5 \pm 1/5$	
Hct	کارنی تین	$3/3 \pm 3/8$	۰/۰۰۰۱
	دارونما	$2/7 \pm 4/9$	

در این مطالعه دفعات کرامپ عضلانی در هر دو گروه طی مطالعه بررسی شد. همچنین دفعات کرامپ‌های عضلانی قبل از مداخله و طی مداخله مقایسه شد که تعداد کرامپ‌های عضلانی در گروه دریافت کننده‌ی دارو کاهش و در گروه دریافت کننده‌ی دارونما افزایش یافته بود که این تغییرات در قبل و طی مطالعه در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. موارد افت فشارخون که نیاز به اقدام درمانی داشت، در دو گروه مقایسه شد که در این مقایسه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در دفعات افت فشارخون قبل و طی مداخله مشاهده نگردید.

بحث

مهم‌ترین یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر افزایش معنی‌دار پارامترهای خونی (هموگلوبین و هماتوکریت) می‌باشد. در این مطالعه تغییرات میانگین هماتوکریت و هموگلوبین قبل و بعد از تجویز کارنی تین در گروه دریافت کننده‌ی دارو از نظر آماری معنادار بود (به ترتیب $P=0/003$, $P=0/001$) ولی این تغییرات در گروه دارونما معنی‌دار نبود که این نتایج با بسیاری از تحقیقات هم‌خوانی دارد. توماس و همکاران در

بود، لیکن به دلیل کمبود حجم نمونه این مطالعه قابلیت تعمیم کلی ندارد.

تقدیر و تشکر

این مقاله که حاصل پایان نامه دکترای پزشکی عمومی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان بود، با همکاری صمیمانه بیماران و پرسنل بخش دیالیز بیمارستان‌های ولی عصر (عج) و شهید بهشتی زنجان انجام شد. بدین وسیله از همکاری آنان سپاس‌گزاری می‌گردد.

References

- 1- Strippoli GF, Manno C, Schena FP, Crai JC. Hemoglobin and hematocrit targets for the anemia of chronic renal disease. Available from: URL: [Http:// www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/12535495](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535495).
- 2- Nissenson AR, Fine RN. Dialysis therapy. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002.
- 3- Lilien MR, Durun M, Quak JM, Frank huisen JJ, Schroder CH. Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric disease. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15: 17-20.
- 4- Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mmalamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 5116-22.
- 5- Debska – Slizien A, Owczarzak A, Kunicka D, Lysiacyzdlowska W, Rutkowski B. Plasma carnitine profile during chronic renal anemia

قابل بررسی لحاظ گردید. به‌طور قطع با انجام این مطالعه به‌صورت Multi Center و جامع‌تر و حجم نمونه‌ی بالاتر که سبب حذف عوامل مخدوش‌کننده گردد، نتایج قابل تعمیم‌تری به‌دست خواهد آمد که توان مطالعه را افزایش خواهد داد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه، استنباط می‌شود که تجویز کارنی‌تین داخل وریدی در بیماران همودیالیزی مفید باشد. این تجویز با توجه به افزایش کارایی اریتروپویتین و کمک به بهبود آنمی، از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه خواهد

treatment with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organ*. 2003; 26: 33-8.

6- Massry SG, Classock RJ. Massry & Glassock's Text book of nephrology. Philadelphia: LWW; 2001.

7- Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, et al. Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephrol*. 1996 ;72: 574-8.

8- Arduini A, Holm S, Sweeney JD, Dottori S, Sciarroni AF, Calvani M. Addition of L-carnitine to additive solution suspended red cells stored at 4-c reduces in vitro hemolysis and improves in vivo viability. *Transfusion*. 1997; 37: 166-74.

9- Thomas S, Fischer F, Mettang T, Pauli-Magnus C, Weber J, Kuhlmann V. Effects of L-carnitine on leukocyte function and viability in Hemodialysis patients: A double-blind randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 678-87.

- 10- Hardman JG, Limbird LE, Goodman & Gilman S. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw – Hill; 2001.
- 11- Trovato GM, Ginardi V, Dimarco V, Dell'Aira A. Long term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Currther Res*. 1982; 31: 1042-9.
- 12- Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Science*. 2001; 14: 209-17.
- 13- Steinman TI, Nissen Son AR, Glassock RJ, et al. L-carnitine use in dialysis patients is national coverage for supplementation carnitine levels and erythrocyte osmotic justified. *Nephrol News Issues*. 2003; 17: 28-30.
- 14- Nikolas S, George A, Telemacho ST, Maria S, Yannis M, Konstantino M. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Red Fail*. 2000; 22: 73-80.
- 15- Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, et al. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif*. 2001; 19: 24-32.
- 16- Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 400-1.

Evaluation of the Influence of Intravenous Carnitine on Hemoglobin and Hematocrit Levels in End Stage Chronic Renal Failure Patients under Hemodialysis

Khodaverdi M¹, Zamzami E², Mousavinasab SN³, Khodaverdi S⁴, Amirmoghadami HR⁵, Ahmadi J⁶

¹Abhar Health Center, Zanjan University of Medical Sciences, Abhar, Iran

²Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

³Dept. of Social Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁴Dept. of Obstetrics and Gynecology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵Valie-assr hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁶Dept. of Radiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding Authors: Khodaverdi M, Abhar Health Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

E-mail: maryamkhodaverdi@yahoo.com

Received: 7 Dec 2009 **Accepted:** 28 Aug 2010

Background and Objective: Anemia is present in 60-80% of hemodialysis patients. Recombinant erythropoietin is the treatment of choice for anemia in these patients, but it is expensive. Many researchers have shown the effect of carnitine on anemia. Therefore, this work was designed to evaluate the influence of intravenous carnitine on hemoglobin and hematocrit levels in chronic renal disease patients who were under hemodialysis.

Materials and Methods: This study was accomplished as a clinical trial on 29 patients who were under hemodialysis for at least one year and did not have other reasons for their anemia. Using balance block randomization method the patients divided in to two groups: placebo group (n=15) and case group (n=14). After each dialysis session (3 times a week for 3 months) the case group was injected 1 gr intravenous carnitine while the placebo group received 1 gr distilled water.

Results: There was no significant difference between the two groups regarding sex and age. The average amount of hemoglobin and hematocrit was equal in two groups before the intervention. But, finally after the intervention the amount of hemoglobin and hematocrit significantly increased in the case group (P=0.001 and P=0.003 respectively).

Conclusion: Findings of this study revealed that carnitine increases the amount of hemoglobin and hematocrit in hemodialysis patients and improves their anemia. However, further studies with more patients are recommended.

Keyword: Intravenous carnitine, Anemia, Chronic renal failure, Hemodialysis