

مقایسه تاثیر اریتروپوئیتین و اریتروپوئیتین همراه با کارنیتین در اصلاح آنمی بیماران دیالیزی

حمید طبیبی خسروشاهی: گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
غلامرضا سعیدی: گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: tam81s@yahoo.com

بهلول حبیبی اصل: گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۷/۲۳، پذیرش: ۸۸/۱۰/۱۰

چکیده:

زمینه و اهداف: آنمی یکی از مشکلات عمده بیماران مبتلا به نارسای کلیوی مزمن تحت دیالیز است. در دسترس قرار گرفتن اریتروپوئیتین نو ترکیب یکی از مهمترین موفقیت ها در درمان آنمی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بوده است. کمبود ال کارنیتین در بیماران تحت دیالیز مزمن مسئله شایعی می باشد. در این پژوهش آینده نگر، ما اثر تجویز اریتروپوئیتین تنها را با تجویز توام اریتروپوئیتین و کارنیتین را در تصحیح آنمی بیماران همودیالیزی بررسی کردیم.

روش بررسی: در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن تحت همودیالیز انتخاب و در سه گروه بطور تصادفی تقسیم شدند. گروه اول توسط اریتروپوئیتین زیرجلدی ۶۰۰۰ واحد در هفته درمان شدند (گروه اریتروپوئیتین). گروه دوم توسط کارنیتین ۵۰۰ mg روزانه درمان شدند (گروه کارنیتین). گروه سوم توسط اریتروپوئیتین زیرجلدی ۶۰۰۰ واحد در هفته به همراه کارنیتین ۵۰۰ mg روزانه درمان شدند (گروه اریتروپوئیتین همراه کارنیتین). هر سه گروه به مدت سه ماه تحت درمان بصورت فوق قرار گرفتند. در پایان مطالعه آنالیز آماری با برنامه SPSS 11 (آنالیز واریانس) انجام گردید و عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در گروه دریافت کننده اریتروپوئیتین افزایش معنی دار در هموگلوبین ($P=۰/۰۳$) در پایان مطالعه دیده شد. در گروه دریافت کننده کارنیتین تنها نیز افزایش معنی دار هموگلوبین ($P=۰/۰۱۴$) دیده شد. در گروه دریافت کننده توام اریتروپوئیتین و کارنیتین افزایش معنی دار قابل توجه در هموگلوبین ($P=۰/۰۰۲$) در پایان مطالعه دیده شد.

نتیجه گیری: بنظر می رسد که مصرف توام اریتروپوئیتین و کارنیتین باعث بهبود بیشتر درمان آنمی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن تحت دیالیز گردد.

کلمات کلیدی: اریتروپوئیتین، کارنیتین، آنمی، همودیالیز

مقدمه

آن، نیاز به هپارین در طول همودیالیز، سمیت آلومینیوم، کمبود اسیدفولیک، هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم، هموگلوبینوپاتی، خون گیری جهت تستهای آزمایشگاهی، التهاب حاد و مزمن (۱). در صورت عدم توجه و درمان آن اختلالات پاتولوژیک مثل کاهش اکسیژن رسانی بافتی، افزایش برون ده قلب، نارسایی قلب، هیپرتروفی بطن چپ، آنژین صدری، کاهش شناخت، اختلالات سیکل قاعدگی و اختلالات ایمنی بیماران را تهدید می کند (۱). کمبود کارنیتین ممکن است بدلائل مختلف از جمله: اختلالات

در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه^۱ به علت کاهش ساخت اریتروپوئیتین توسط کلیه، وجود مهارکننده های اریتروپوئیتین، و اثر سموم بر مغز استخوان تولید گلبول قرمز کاهش می یابد. دفع خون از دستگاه گوارش به علت ضایعات مخاط گوارشی و اختلال عملکرد پلاکت از دیگر عوامل آنمی در این بیماران است. همولیز خارج گلوبولی نقش اندکی در آنمی دارد. عوامل دیگری که در آنمی این بیماران دخیل هستند که عبارتند از: کمبود آهن، از دست دادن خون به علت تجمع در دستگاه دیالیز و لوله های وابسته به

نتایج در جداول مخصوص ثبت شد. CBC، هموگلوبین، هماتوکریت و آزمایشات روتین بیماران در آغاز پژوهش و نیز در همراه یکبار ارزیابی شد. در پایان سه ماه نتایج بدست آمده تحت آنالیز آماری با SPSS ۱۱ (آنالیز واریانس اندازه گیری های مکرر) قرار گرفت. P-value محاسبه شد ($P=0/05$) معنی دار بودن، $P=0/01$ معنی دار قابل توجه و $P=0/001$ معنی دار بسیار چشمگیر را نشان می دهد.

یافته‌ها

بررسی پاسخ‌های درمانی ناشی از مصرف اریتروپوئیتین: از ۲۰ بیمار در این گروه ۳ مورد از مطالعه خارج شدند (دو مورد عدم همکاری، یک مورد فوت). علت نارسایی کلیه این بیماران به این قرار است: ۶ مورد دیابت قندی، ۴ مورد فشارخون، ۲ مورد کلیه پلی کیستیک، ۱ مورد گلو مریولونفریت مزمن، ۲ مورد مشکلات اورولوژیک مثل انسداد مجاری ادرار، ۲ مورد با علت ناشناخته. توزیع جنسی بیماران شامل: ۱۰ نفر مرد ($58/8\%$) و ۷ نفر زن ($41/2\%$) می باشد. متوسط سن بیماران ۴۶ سال و محدوده سنی ۲۲ تا ۶۷ سال بود. ۲ نفر از بیماران مبتلا به هیپاتیت B و یک نفر مبتلا به هیپاتیت C بود. آنالیز آماری یافته‌های فوق نشان داد که میانگین هموگلوبین پایه نسبت به هموگلوبین ماه اول افزایش معنی داری داشت ($P=0/005$). میانگین هموگلوبین پایه نسبت به هموگلوبین ماه سوم نیز افزایش معنی داری داشت ($P=0/03$) و بیانگر این مطلب است که هموگلوبین بیماران تفاوت معنی داری را بعد از دریافت اریتروپوئیتین نوترکیب نشان می دهد (جدول ۱). تفاوت معنی داری در افزایش هموگلوبین و بهبود آنمی پس از مصرف اریتروپوئیتین بین مردان و زنان مشاهده نمی شود (جدول ۲).

پاسخ‌های درمانی ناشی از مصرف کارنیتین خوراکی: در این پژوهش ۱۵ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با کارنیتین خوراکی ۵۰۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند و ۲ بیمار از مطالعه خارج شدند (یک مورد عدم همکاری، یک مورد عدم تحمل گوارشی کارنیتین). لازم به ذکر است بیماران فوق الذکر از کسانی بودند که به دلیل عدم توانایی مالی اریتروپوئیتین دریافت نمی کردند. علت نارسایی مزمن کلیه در بیماران به قرار ذیل است: ۵ مورد دیابت قندی، ۲ مورد فشار خون، ۲ مورد کلیه پلی کیستیک، ۱ مورد گلو مریولونفریت مزمن، ۲ مورد مشکلات اورولوژیک به صورت انسداد مجاری ادراری و ۱ مورد علت ناشناخته. توزیع جنسی بیماران شامل: ۹ نفر مرد ($60/0\%$) و ۴ نفر زن ($39/6\%$) و متوسط سن بیماران ۵۱ سال و محدوده سنی ۱۶ تا ۷۹ سال بود. یک نفر از بیماران مبتلا به هیپاتیت C بود. هموگلوبین و هماتوکریت بیماران در آغاز پژوهش و نیز در پایان همراه ارزیابی شد. آنالیز آماری یافته‌های فوق نشان می دهد که میانگین هموگلوبین پایه نسبت به هموگلوبین ماه اول تفاوت معنی دار بسیار چشمگیری را نشان می دهد ($P=0/001$).

مادرزادی، کاهش آن در رژیم غذایی، تغذیه منحصر وریدی، کاهش تولید به علت سیروز، یا افزایش دفع به علت دیالیز، اسیدمی ارگانیک، یاسندرم فانکونی رخ دهد (۲). از دست دادن پارانشیم کلیه و حذف مواد غذایی حاوی کارنیتین مثل گوشت و محصولات لبنی از دیگر علل کاهش کارنیتین در این بیماران است (۳ و ۴). تحقیقات نشان می دهد کارنیتین سبب کاهش آریمی، کاردیومیوپاتی، ضعف عضلانی، خستگی و کاهش مقاومت به اریتروپوئیتین در بیماری کلیوی در مراحل انتهایی^۱ می شود (۵). پاره‌ای تحقیقات حاکی از اثر کارنیتین در افزایش هماتوکریت بیماران در مراحل انتهایی است (۶ و ۷). کارنیتین باعث افزایش تولید، پایدار شدن جدار گلبول های قرمز در بیماران اورمیک و افزایش کلونی اریتروئید در مغز استخوان می شود، و همچنین باعث تثبیت فسفولیپید غشای گلبول قرمز و پایداری گلبول قرمز می شود (۸). با توجه به نقش احتمالی کارنیتین در افزایش هموگلوبین بیماران، در این تحقیق به بررسی اثرات این دو دارو به صورت انفرادی و توأم در تصحیح آنمی بیماران دیالیزی می پردازیم.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی بیمارانی که به علت نارسایی مزمن کلیه در بخش دیالیز مرکز آموزشی درمانی امام خمینی تبریز تحت همودیالیز قرار داشتند ۵۰ بیمار انتخاب شدند. معیار های ورود به مطالعه شامل موارد زیر بودند: ۱- افراد دیالیزی بالغ ۲- سابقه حداقل ۶ ماه دیالیز مزمن ۳- عدم وجود بیماری عفونی یا التهابی فعال. این بیماران بطور تصادفی و بر اساس قرعه کشی در سه گروه قرار گرفتند و بمدت سه ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. تمامی بیماران سه گروه فرم رضایتنامه همکاری پر کردند و این مطالعه توسط کمیته اخلاق تایید گردید. گروه اول شامل ۲۰ نفر از بیماران بودند که به مدت ۳ ماه تحت درمان با اریتروپوئیتین نوترکیب (ساخت شرکت جانسن سیلاک) قرار داشتند. اریتروپوئیتین به صورت آمپول ۲۰۰۰ واحدی به حجم ۰/۵ سی سی در طی سه جلسه دیالیز در هفته به طریق زیرجلدی تزریق شد. بیماران هر هفته ۶۰۰۰ واحد اریتروپوئیتین دریافت کردند. گروه دوم شامل ۱۵ بیمار بود که به مدت سه ماه کارنیتین دریافت کردند. قرص کارنیتین ۲۵۰ میلی گرم روزانه در نوبت صبح و عصر به بیماران داده شد. بیماران روزانه ۵۰۰ میلی گرم کارنیتین دریافت کردند. گروه سوم شامل ۱۵ بیمار بود که به مدت ۳ ماه روزانه ۵۰۰ میلی گرم کارنیتین و آمپول اریتروپوئیتین ۶۰۰۰ واحد در هفته دریافت کردند. آمپول اریتروپوئیتین ۲۰۰۰ واحدی به حجم ۰/۵ سی سی در ۳ جلسه هفتگی دیالیز زیرجلدی تزریق شد. کارنیتین به صورت قرص ۲۵۰ میلی گرم روزانه صبح و عصر مصرف شد. سایر داروهای مصرفی بیماران هر سه گروه یکسان بود که برحسب نیاز به آنها تجویز می شد (شامل داروهای مهار جذب فسفات، انواع ویتامین‌ها، داروهای کنترل فشار خون و ترکیبات آهن). ماهانه یک آزمایش خون از بیماران به عمل آمد و

میانگین هموگلوبین ماه سوم نسبت به هموگلوبین پایه نیز بطور معنی داری افزایش یافته بود ($P = 0/014$). این یافته‌ها نشان می‌دهند که هموگلوبین بیماران افزایش معنی‌داری را بعد از دریافت کاربیتین خوراکی نشان می‌دهد (جدول ۱). تفاوت معنی‌داری در زمینه تصحیح آنمی بعد از مصرف کاربیتین خوراکی بین مردان و زنان مشاهده نشد.

پاسخ‌های درمانی ناشی از مصرف کاربیتین و اریتروپوئیتین

به طور همزمان: در این پژوهش ۱۵ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که در بخش همودیالیز بیمارستان امام خمینی تحت همودیالیز بودند تحت درمان با کاربیتین خوراکی ۵۰۰ میلی گرم روزانه و اریتروپوئیتین نوترکیب ۶۰۰۰ واحد در هفته بطریق زیر جلدی به مدت ۳ ماه قرار گرفتند و ۳ مورد از مطالعه خارج شدند (یک مورد عدم همکاری، یک مورد دیالیز صفاتی و یک مورد پیوند). علت نارسایی مزمن کلیه در بیماران به قرار ذیل است: ۶ مورد دیابت قندی، ۲ مورد فشار خون، ۲ مورد کلیه پلی کیستیک اتوزوم غالب و ۲ مورد با علت ناشناخته. از ۱۲ بیمار مورد بررسی ۸ نفر مرد و ۴ نفر زن بودند. متوسط سن بیماران ۵۲ سال بود که در محدوده سنی ۲۵ تا ۶۹ سال قرار داشتند. آنالیز آماری یافته‌های فوق نشان می‌دهد که متوسط هموگلوبین پایه نسبت به هموگلوبین ماه دوم تفاوت معنی‌دار قابل توجه را نشان می‌دهد ($P = 0/008$). متوسط هموگلوبین پایه نسبت به هموگلوبین ماه سوم بطور قابل ملاحظه ای معنی دار بود ($P = 0/002$) و بیانگر این مطلب است که هموگلوبین بیماران افزایش معنی‌دار قابل توجه را نشان می‌دهد (جدول ۱). تفاوت معنی داری در زمینه اصلاح آنمی بین مردان و زنان دیده نشد.

بحث

اثر اریتروپوئیتین نوترکیب در تصحیح آنمی بیماران به خوبی شناخته شده است و مطالعات متعددی در این زمینه صورت گرفته‌اند. در این مطالعه هموگلوبین پایه بیماران از ۸/۱۹ گرم بر دسی‌لیتر در آغاز تحقیق با تزریق اریتروپوئیتین نوترکیب بعد از سه ماه ۹/۵ گرم بر دسی‌لیتر رسید که تفاوت معنی داری را نشان می‌دهد ($P = 0/03$). وین ریل و همکاران اریتروپوئیتین داخل وریدی در سه جلسه هفتگی دیالیز به بیماران تزریق کردند و بعد از ۱۲ هفته هموگلوبین بیماران از ۶/۱ گرم بر دسی‌لیتر به ۱۰/۳ گرم بر دسی‌لیتر افزایش یافت (۹). مطالعه دیگری نشان داد که با درمان داخل وریدی با دوز ۵۰ واحد به ازای هر کیلو وزن بدن در ۳ جلسه هفتگی دیالیز میزان هموگلوبین در عرض یک ماه ۱ گرم بر دسی‌لیتر افزایش می‌یابد و با دوز ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلو وزن بدن در طی سه جلسه دیالیز میزان هموگلوبین حدود ۱/۵-۲ گرم بر دسی‌لیتر افزایش را نشان می‌دهد. با وجود این با دوزهای بالاتر که سبب افزایش میزان هموگلوبین حدود ۳ گرم بر دسی‌لیتر شده است امکان ایجاد فشار خون بالا وجود دارد و چنین دوز بالایی اریتروپوئیتین توصیه نمی‌شود. در تحقیقی که توسط دکتر لیندسی

صورت گرفت اریتروپوئیتین با دوز ۱۲۰ واحد به ازای هر کیلو وزن بدن در هفته به صورت وریدی توانست هماتوکریت بیماران را در عرض ۴ هفته به ۳۶ درصد افزایش دهد (۱۰). همچنین بنظر می‌رسد که علت عدم افزایش زیاد هموگلوبین در مطالعه ما تداوم مصرف اریتروپوئیتین در بیماران قبل از شروع مطالعه باشد چرا که اکثر بیماران دیالیزی تحت درمان اریتروپوئیتین نوترکیب هستند و از نظر اخلاقی نمی‌توان اریتروپوئیتین را مدتی قطع کرد. ما در این پژوهش به بررسی اثر کاربیتین در تصحیح آنمی بیماران دیالیزی پرداختیم و مشاهده کردیم که تجویز کاربیتین خوراکی ۵۰۰ میلی گرم روزانه توانست متوسط هموگلوبین پایه بیماران را از ۹/۸۸ گرم بر دسی‌لیتر در آغاز پژوهش به ۱۰/۹۹ گرم بر دسی‌لیتر افزایش دهد که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P = 0/014$). بنظر می‌رسد که افزایش هموگلوبین با تجویز کاربیتین بدلیل کمبود کاربیتین در این بیماران باشد و کمبود کاربیتین را می‌توان بعنوان یکی از علل مقاومت به اریتروپوئیتین بحساب آورد. همچنین در این مطالعه بهبود بیشتر آنمی با تجویز توام کاربیتین و اریتروپوئیتین مشاهده شد ($P = 0/002$). در طی پژوهش‌هایی که به بررسی اثر توأم کاربیتین و اریتروپوئیتین نوترکیب بر تصحیح آنمی بیماران دیالیزی پرداخته است، یک تحقیق نشان می‌دهد مصرف توأم کاربیتین وریدی و اریتروپوئیتین نو ترکیب توانسته است سبب بهبود آنمی در بیماران دیالیزی نارسایی مزمن کلیه شود به طوریکه نتایج آن پژوهش حاکی از کاهش دوز اریتروپوئیتین در صورت مصرف توأم این دو دارو می‌باشد (۱۱). در یک مطالعه در اتریش نشان داده شد که کاربیتین می‌تواند مقاومت به اریتروپوئیتین را کاهش دهد و بقای گلبول قرمز در خون را افزایش دهد (۱۲). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در لهستان صورت گرفت اثر کاربیتین همراه با اریتروپوئیتین مقایسه شد. ۲۷ بیمار کاربیتین با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم (۴ قرص ۲۵۰ میلی‌گرم) همراه با اریتروپوئیتین ۲۰۰۰ واحد بعد از هر بار دیالیز، ۱۵ بیمار اریتروپوئیتین ۲۰۰۰ واحد بعد از هر بار دیالیز و ۹ بیمار کاربیتین با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم (۴ قرص ۲۵۰ میلی گرم) به مدت ۶ ماه دریافت کردند. در گروه اریتروپوئیتین به همراه کاربیتین هموگلوبین از $9/9 \pm 1/4$ به $10/6 \pm 1/6$ رسید. در گروه کاربیتین تنها هموگلوبین از $9/5 \pm 1/2$ به $9/9 \pm 1/4$ و در گروه کاربیتین تنها هموگلوبین از $11/3 \pm 1$ به $12 \pm 1/1$ رسید، که نشانگر تاثیر کاربیتین در بهبود هموگلوبین می‌باشد (۱۳). در تحقیقی که در ترکیه در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت، ۳۴ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند. ۱۷ بیمار اریتروپوئیتین با دوز ۱۲۰ واحد به ازای کیلوگرم وزن بدن در هفته و ۱۷ بیمار اریتروپوئیتین با دوز ۱۲۰ واحد به ازای کیلوگرم وزن بدن در هفته همراه با کاربیتین با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم روزانه دریافت کردند.

جدول ۱: پاسخ های هموگلوبین ناشی از دریافت اریتروپوئیتین، کارنیتین و اریتروپوئیتین+کارنیتین

هموگلوبین				پاسخ درمانی
ماه سوم	ماه دوم	ماه اول	پایه	دارو
۹/۵۷±۰/۵۹	۹/۵۵±۰/۴۹	۹±۰/۶۱	۸/۱۹±۰/۶۵	اریتروپوئیتین
۱۰/۹۹±۰/۵۴	۱۱/۰۵±۰/۴۳	۱۰/۸۴±۰/۵۱	۹/۸۸±۰/۵۷	کارنیتین
۹/۹۳±۰/۴۴	۹/۳۶±۰/۴	۹/۲۳±۰/۳۹	۸/۷۸±۰/۵۲	اریتروپوئیتین+کارنیتین

جدول ۲: پاسخ های هماتوکریت ناشی از دریافت اریتروپوئیتین، کارنیتین و اریتروپوئیتین+کارنیتین

هماتوکریت				پاسخ درمانی دارو
ماه سوم	ماه دوم	ماه اول	پایه	
۲۸/۵۷±۱/۶۵	۲۸/۸۸±۱/۴۱	۲۷/۴۹±۱/۹۲	۲۵/۶±۱/۹۴	اریتروپوئیتین
۳۳/۳۷±۱/۸۹	۳۴/۶۱±۱/۵	۳۴/۱۷±۱/۵۸	۳۲/۰۴±۲/۱۷	کارنیتین
۳۰/۳۳±۱/۴۳	۲۷/۳۵±۱/۱۲	۲۷/۱۱±۱/۰۱	۲۵/۷۹±۱/۴۲	اریتروپوئیتین+کارنیتین

استفاده از دوز کمتر کارنیتین در مقایسه با مطالعات قبلی در این زمینه است که در مطالعات قبلی کارنیتین با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم و در این مطالعه با دوز ۵۰۰ میلیگرم در روز مورد استفاده قرار گرفته است.

نتیجه گیری

با توجه به شیوع زیاد کمبود کارنیتین در بیماران دیالیزی مخصوصا بیماران دیالیزی مراکز دیالیز کشورمان استفاده توأم از اریتروپوئیتین نو ترکیب به صورت زیر جلدی و کارنیتین خوراکی سبب اصلاح بهینه آنمی و کاهش نیاز به اریتروپوئیتین در بیماران دیالیزی می شود و مصرف توأم اریتروپوئیتین با کارنیتین وریدی ویا حداقل فرم خوراکی آن در بیماران دیالیزی توصیه می شود.

تقدیر و تشکر

از جناب مهندس محمود رضا سعیدی که اینجانب را در انجام این تحقیق مساعدت نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

۱۶ هفته بعد نتایج بررسی شد. در گروه اول هموگلوبین از ۷/۹ به ۱۰/۳ و هماتوکریت از ۲۵/۳ به ۳۲/۵ افزایش یافت و در گروه دوم هموگلوبین از ۱۰/۲ به ۱۱/۸ و هماتوکریت از ۳۰/۶ به ۳۵/۴ افزایش یافت و این تحقیق نشان داد که کارنیتین باعث بهبود آنمی در بیماران دیالیزی می شود (۱۴).

در این پژوهش که بر روی بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت دیالیز در بیمارستان امام خمینی تبریز صورت گرفت کارنیتین خوراکی ۵۰۰ میلی گرم روزانه توأم با اریتروپوئیتین نو ترکیب ۶۰۰۰ واحد در هفته متقسم در ۳ جلسه دیالیز هفتگی توانست متوسط هموگلوبین پایه بیماران را از ۸/۷۸ گرم بر دسی لیتر طی ماه مصرف داروها به ۹/۲۳ گرم بر دسی لیتر افزایش دهد که تفاوت معنی دار قابل توجه را نشان می دهد ($P = ۰/۰۰۲$). این پژوهش نشان می دهد مصرف توأم کارنیتین خوراکی و اریتروپوئیتین سبب تصحیح بهتر آنمی بیماران دیالیزی نسبت به مصرف اریتروپوئیتین نو ترکیب به تنهایی شده است. نتایج این پژوهش حاکی از اثر کارنیتین در افزایش پاسخ درمانی آنمی بیماران به اریتروپوئیتین نو ترکیب به طریق زیر جلدی است. یافته دیگر در این مطالعه

References:

- Braunword E. *Harrison's Principle's of Internal Medicine*. 17th ed. New York, Mc Gram Hill, 2008; PP: 1761-1771.
- Braunword E. *Harrison's Principle's of Internal Medicine*. 17th ed. New York, Mc Gram Hill, 2008; PP: 2535-2536.
- Borum Piggy R. Changing perspective of carnitine function and the need for exogenous carnitine of patients treats with Hemodialysis. *The American Journal of Nutrition* 1996; **6**: 976-977.
- Riley S, Ruther Ford S. low carnitine levels in hemodialysis patient relation ship with functional activity status and intra dialysis hypotension. *Clin Nephron* 1997; **48**: 6-7.
- Schreiber B, lewis V. Management of carnitine Deficiency in ESRD patients undergoing dialysis challenges and considerations. *Dialysis and Transplantation* 2001; **4**: 30.
- Labonia WD. L Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin, *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 757-764.

7. Trovato GM, Ginardi VD, Marco V, Dell Aria EE, Corsi M. Long term L- Carnitine treatment of chronic anemia of patients with end- stage renal failure. *Curr Ther Rst* 1982; **31**: 1042-1049.
8. Golper Thomas A, Goral S, Becker Bryan N, Langman Craig B . ReviewL-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; **4**: 27-34.
9. Brenner Rector. *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia, Sanders Company, 2006; PP: 2080-2084.
10. Schreyer R, Gottschalk C. *Disease of the Kidney*. 6th ed. Boston, Little Brown, 1997; PP: 2588-2591.
11. Kooistra A, Stuyvenberg A. The Response to Recombinant Human Erythropoietin in patient with the anemia of ESRD is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991; **57**: 127-128.
12. Kitamura Y, Satoh K, Satoh T. Effect of L-carnation on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells. *Nephrology Dial Transplant* 2005; **20**: 981.
13. Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2007; **117**(1-2): 14-19.
14. Kadiroglu AK, Yilmaz ME, Sit D, Kara IH, Isikoglu B. The evaluation of post dialysis L-carnitine administration and its effect on weekly requiring doses of rHuEPO in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; **27**(4): 367-372.