

اثرات مکمل L- کارنیتین بر غلظت فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی پلازما در بیماران همودیالیزی

هادی طیبی^۱، فریبا هاکش زاده^۲، مینو احمدی نژاد^۳، طاهره ملکوتیان^۴، مهدی هدایتی^۵

- ۱- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پست الکترونیکی: hadtabibi@yahoo.com
- ۲- کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- متخصص پاتولوژی، سازمان انتقال خون ایران
- ۴- متخصص نفرولوژی، بیمارستان شهید هاشمی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران
- ۵- استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۳۱

تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۱۰

چکیده

سابقه و هدف: افزایش احتمال انعقاد خون، یک عامل خطر مهم برای ترمبوز و عوارض ناشی از آن مانند بیماری ایسکمیک قلب، سکنه مغزی و نارسایی فیستول‌های شریانی- وریدی در بیماران همودیالیزی است. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات مکمل L- کارنیتین روی غلظت فاکتورهای انعقادی و ضدانعقادی پلازما در بیماران همودیالیزی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور بود که در آن ۴۲ بیمار همودیالیزی (۲۵ زن و ۱۷ مرد) به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین و گروه دارونما تقسیم شدند. در این مطالعه که ۱۲ هفته به طول انجامید، بیماران همودیالیزی در گروه L- کارنیتین، روزانه یک ویال محلول خوراکی L- کارنیتین، حاوی ۱۰۰۰ mg L- کارنیتین دریافت می‌کردند؛ در حالی که بیماران گروه دارونما روزانه یک ویال دارونمای مشابه دریافت می‌کردند. در شروع مطالعه و پایان هفته دوازدهم از هر بیمار قبل از دیالیز ۸/۵cc خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد و سپس غلظت پلاسمایی فیبرینوژن، فعالیت پروتئین C، فاکتورهای انعقادی شماره VII، V، IX پلازما و غلظت tPA، PAI-1، کارنیتین آزاد و CRP سرم اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در این مطالعه در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین در پایان هفته دوازدهم نسبت به زمان شروع مطالعه غلظت کارنیتین آزاد سرم به طور معنی‌دار و به میزان ۱۵۰٪ افزایش یافت ($P < 0/01$). در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین غلظت فیبرینوژن پلازما به میزان ۹۸mg/dl و غلظت CRP سرم به میزان ۴۱٪ کاهش یافت که در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود ($P < 0/05$). تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان تغییرات درصد فعالیت پروتئین C، فاکتورهای انعقادی VII، V، IX پلازما و نسبت PAI-1 به tPA سرم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل L- کارنیتین می‌تواند سبب کاهش CRP سرم به عنوان یک نشانگر التهاب سیستمیک و فیبرینوژن پلازما به عنوان یک فاکتور انعقادی وابسته به التهاب در بیماران همودیالیزی شود، در حالی که هیچ تأثیری روی فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی غیر وابسته به التهاب ندارد.

واژگان کلیدی: L- کارنیتین، همودیالیز، فاکتورهای انعقادی، فاکتورهای ضد انعقادی، التهاب

• مقدمه

به دلیل کاهش غلظت فعال کننده پلاسمینوژن بافتی tissue Plasminogen Activator (tPA) کاهش فعالیت پروتئین C پلازما و افزایش غلظت فاکتورهای انعقادی از قبیل فیبرینوژن، فاکتور VII، مهار کننده نوع-۱ فعال کننده پلاسمینوژن بافتی

نارسایی مزمن کلیه در اثر تخریب پیش رونده و برگشت ناپذیر نفرون‌ها به وجود می‌آید و درمان آن در مراحل انتهایی از طریق دیالیز و پیوند کلیه صورت می‌گیرد (۱، ۲). در بیماران همودیالیزی احتمال انعقاد و لخته شدن خون افزایش یافته است (۳-۵). این موضوع

روماتوئید مبتلا نبودند و از مکمل L- کارنیتین، داروهای ضد التهابی استروئیدی و غیر استروئیدی، مکمل اسیدهای چرب ω_3 ، داروهای ضد انعقادی و داروی ضد صرع اسید والپروئیک استفاده نمی کردند. از ۴۲ بیمار مورد مطالعه ۲ نفر در هر هفته دو بار، ۳۶ نفر در هر هفته سه بار و ۴ نفر در هر هفته ۴ بار تحت عمل همودیالیز به مدت چهار ساعت قرار می گرفتند. صافی های مورد استفاده جهت همودیالیز کلیه بیماران از جنس پلی سولفان (Polysulfone) بود و در طول مطالعه تغییری در نوع صافی همودیالیز بیماران داده نشد.

از کلیه بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد. بیماران شرکت کننده به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین و گروه دارونما تقسیم شدند. در این مطالعه که ۱۲ هفته به طول انجامید، بیماران همودیالیزی در گروه L- کارنیتین روزانه یک ویال محلول خوراکی L- کارنیتین، حاوی ۱۰۰۰ میلی گرم L- کارنیتین دریافت می کردند؛ در حالی که بیماران گروه دارونما روزانه یک ویال دارونما با ظاهری کاملاً مشابه ویال های مکمل L- کارنیتین دریافت می کردند که حاوی شربت بسیار رقیق با طعم توت فرنگی بود. چون ویال های مکمل L- کارنیتین حاوی طعم دهنده هایی با طعم توت فرنگی بودند، به همین دلیل در ویال های دارونما از شربت بسیار رقیق دارای طعم توت فرنگی استفاده شد. قبل از شروع مطالعه، کلیه جعبه های حاوی ویال های مکمل L- کارنیتین و ویال های دارونما توسط فردی غیر از محققان به صورت A و B کد گذاری شد تا عدم اطلاع محققان و بیماران از نوع ویال های دریافتی توسط هر گروه مراعات شود و مطالعه دوسو کور باشد.

در ابتدای ورود بیماران داوطلب به این مطالعه، از هر بیمار بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی ۸/۵cc خون وریدی قبل از اتصال به دستگاه همودیالیز گرفته می شد. پس از اتمام عمل همودیالیز، وزن هر بیمار با لباس سبک و با استفاده از یک ترازوی دیجیتالی سکودار (Platform Digital Scales) با دقت ۰/۵kg و قد بدون کفش هر بیمار توسط متر نصب شده روی دیوار با دقت ۰/۵cm اندازه گیری می شد. مشخصات عمومی بیماران در

PAI-1 Plasminogen Activator Inhibitor type-1 و نسبت PAI-1 به tPA پلاسما پدید می آید (۴-۱۴). افزایش احتمال انعقاد خون در بیماران همودیالیزی یک فاکتور خطر برای ترمبوز و عوارض ناشی از آن از قبیل بیماری ایسکمیک قلب، سکته مغزی و نارسایی فیستولهای شریانی- وریدی است (۱۵، ۳-۵).

تاکنون، هیچ مطالعه ای در زمینه اثرات مکمل L- کارنیتین روی فاکتورهای انعقادی (شامل فیبرینوژن و فاکتورهای VII، VIII، IX و PAI-1) و ضد انعقادی (شامل پروتئین C و tPA) پلاسما در بیماران همودیالیزی صورت نگرفته است. تنها در یک مطالعه روی افراد غیردیالیزی مبتلا به بیماری های عروق محیطی مشخص شده است که مکمل L- کارنیتین می تواند باعث افزایش tPA و کاهش PAI-1 شود (۱۶). همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه از جمله بیماران همودیالیزی، التهاب سیستمیک یک عارضه شایع است (۱۸، ۱۷) اما تاکنون رابطه آن با غلظت فاکتورهای انعقادی خون در این بیماران بررسی نشده است.

با توجه به پایین بودن غلظت کارنیتین آزاد سرم در بیماران همودیالیزی (۱۹)، بالا بودن احتمال لخته شدن خون در این بیماران و عدم پژوهش در زمینه اثرات مکمل تغذیه ای L- کارنیتین بر روی فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی فوق و رابطه آن با التهاب سیستمیک، مطالعه حاضر که در قالب پایان نامه کارشناسی ارشد تغذیه مصوب دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طراحی شد، اثرات تجویز مکمل L- کارنیتین روی فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی پلاسما در بیماران همودیالیزی مراجعه کننده به مرکز دیالیز سوده بررسی شد.

• مواد و روش ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور روی ۴۲ بیمار همودیالیزی (۲۵ زن و ۱۷ مرد) مراجعه کننده به مرکز دیالیز سوده که در محدوده سنی ۲۰ تا ۷۴ سال قرار داشتند، انجام شد. بیماران مورد مطالعه، به دیابت، بیماری های عفونی مزمن به ویژه هیپاتیت و بیماری های التهابی از جمله لوپوس و آرتریت

شرکت Diagnostica Stago فرانسه و با کمک دستگاه STA Compact Coagulation Analyzer اندازه‌گیری شد. غلظت PAI-1 و tPA سرم با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های شرکت Hyphen Biomed فرانسه تعیین شد. میزان ضریب تغییرات در مورد اندازه‌گیری فاکتورهای انعقادی V، VII، IX، فبرینوژن، پروتئین C پلازما و همچنین PAI-1 و tPA سرم به ترتیب ۳/۸، ۷/۳، ۹/۴، ۳/۳، ۴/۳، ۴/۶ و ۵/۶ درصد بود.

در این مطالعه، غلظت کارنتینین آزاد سرم با روش آنزیمی و با استفاده از کیت‌های شرکت Roche Applied Science آلمان و غلظت پروتئین واکنش‌دهنده با پلی‌ساکارید C موجود روی غشای باکتری‌ها C-Reactive Protein (CRP) سرم با روش Sandwich ELISA و با استفاده از کیت‌های شرکت Dignostics Biochem Canada (dbc) اندازه‌گیری شد. میزان ضریب تغییرات در مورد اندازه‌گیری کارنتینین آزاد و CRP سرم به ترتیب ۳ و ۵ درصد بود.

به منظور بررسی رژیم غذایی بیماران از نظر میزان دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، فیبر، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، MUFA، PUFA و همچنین کل ویتامین‌های E و C در زمان شروع مطالعه و هفته‌های ششم و دوازدهم، برای بیماران پرسشنامه یاد آمد خوراک در مورد یک روز که بیمار تحت همودیالیز قرار می‌گیرد و یک روز که بیمار تحت همودیالیز قرار نمی‌گیرد، از طریق مصاحبه حضوری تکمیل شد. تجزیه و تحلیل یادآمدهای ۲۴ ساعته خوراک با استفاده از نرم افزار Nutritionist IV صورت گرفت. در شروع مطالعه از همه بیماران خواسته شد که در مدت زمان انجام مطالعه هیچ تغییری در الگوی غذایی و فعالیت بدنی خود به وجود نیاورند و هر گونه تغییری در داروهای مصرفی خود را به اطلاع محققان برسانند.

در زمان شروع مطالعه و هفته‌های ششم و دوازدهم، کفایت دیالیز در مورد هر بیمار بر مبنای شاخص Kt/V و با استفاده از غلظت ازت اوره خون (BUN) Blood Urea Nitrogen در شروع و پایان همودیالیز، وزن خشک بعد از همودیالیز، مدت زمانی که

برگه جمع‌آوری داده‌ها ثبت شد. سپس به بیماران گروه دریافت کننده مکمل L- کارنتینین یک جعبه حاوی ۴۵ ویال L- کارنتینین خوراکی و به بیماران گروه دارونما یک جعبه حاوی ۴۵ ویال دارونما جهت شش هفته اول مطالعه داده شد و به بیماران توصیه شد، در روزهایی که همودیالیز نمی‌شوند، در هر زمان می‌توانند مکمل L- کارنتینین را مصرف نمایند، اما در روزهایی که جهت همودیالیز مراجعه می‌نمایند، بعد از پایان عمل همودیالیز می‌توانند مکمل L- کارنتینین را در هر زمان ممکن مصرف نمایند تا از دفع آن به وسیله عمل دیالیز جلوگیری شود. در پایان هفته ششم همه بیماران دوباره وزن شدند و به بیماران گروه دریافت کننده مکمل L- کارنتینین دوباره یک جعبه حاوی ۴۵ ویال L- کارنتینین خوراکی و به بیماران گروه دارونما یک جعبه حاوی ۴۵ ویال دارونما داده شد. در پایان هفته دوازدهم دوباره همه بیماران توزین شدند و از آنها بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی ۸/۵ خون گرفته شد.

از نمونه‌های خون گرفته شده در شروع مطالعه و پایان هفته دوازدهم ۴/۵cc در لوله‌هایی حاوی ۰/۵ml ماده ضد انعقاد سترات سدیم ۳/۲٪ ریخته شد. این لوله‌ها که خون موجود در آنها جهت اندازه‌گیری فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی پلازما مورد استفاده قرار می‌گرفتند، به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ می‌شدند تا پلاسمای آنها جدا شود. همچنین ۴cc از نمونه‌های خون گرفته شده به داخل لوله‌هایی که دارای هیچ نوع ماده ضد انعقادی نبودند، ریخته می‌شد. این لوله‌ها که جهت اندازه‌گیری فاکتورهای التهابی مورد استفاده قرار می‌گرفتند، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ می‌شدند تا سرم آنها جدا شود. سپس پلاسماها و سرم‌های جدا شده تا زمان انجام آزمایشات بیوشیمیایی در فریزر 70°C نگهداری می‌شدند.

در این مطالعه، غلظت فبرینوژن پلازما با روش Clauss، میزان فعالیت پروتئین C و فاکتورهای انعقادی V، VII، IX توسط روش‌های مختلف تشکیل لخته (Clotting Methods) با استفاده از کیت‌های

مطالعه، هفته ششم و هفته دوازدهم، بین دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین وزن، BMI و Kt/V به عنوان شاخص کفایت دیالیز تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت و در هر گروه نیز در طول مطالعه هیچ تغییر آماری معنی داری از نظر وزن، BMI و Kt/V مشاهده نشد (جدول ۱). میانگین کل انرژی، کربوهیدرات، کل پروتئین، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، MUFA، PUFA، فیبر و کل ویتامین‌های E و C دریافتی در شروع مطالعه و هفته‌های ششم و دوازدهم تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه نداشت. همچنین در طول مطالعه در هر یک از گروه‌ها، هیچ تغییر معنی داری در دریافت انرژی و اجزای رژیمی فوق مشاهده نشد (جدول ۱).

در پایان هفته دوازدهم غلظت کارنیتین آزاد سرم در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین به طور معنی داری بیشتر از زمان شروع مطالعه بود ($P < 0.001$) در حالی که در گروه دارونما غلظت کارنیتین آزاد سرم در طول دوره مطالعه هیچ تغییر معنی داری نسبت به زمان شروع مطالعه پیدا نکرد. همچنین، میزان افزایش غلظت کارنیتین آزاد سرم در گروه دریافت کننده مکمل در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$ ؛ جدول ۲).

در شروع مطالعه، گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین و گروه دارونما از نظر میانگین غلظت فیبرینوژن پلاسما تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشتند. در هفته دوازدهم، غلظت فیبرینوژن پلاسما به طور معنی داری در گروه دریافت کننده مکمل ($P < 0.001$) و گروه دارونما ($P < 0.05$) نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش یافت. اما میزان کاهش غلظت فیبرینوژن در گروه دریافت کننده مکمل به طور قابل ملاحظه و معنی داری بیشتر از کاهش غلظت فیبرینوژن در گروه دارونما بود ($P < 0.05$ ، جدول ۲).

میانگین درصد فعالیت فاکتورهای انعقادی V و VII و همچنین میانگین درصد فعالیت پروتئین C پلاسما در شروع و پایان مطالعه بین دو گروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی داری نداشت. همچنین در طول مطالعه،

بیمار تحت درمان با همودیالیز قرار داشته و همچنین میزان اولترافیلتراسیون مایعات از بدن که از اطلاعات موجود در پرونده هر بیمار به دست می‌آمد، با کمک نرم افزار محاسبه کننده شاخص Kt/V توسط کارکنان دفتر پرستاری مرکز دیالیز سوده تعیین می‌شد تا میزان کفایت دیالیز برای دو گروه مورد بررسی در طول مطالعه مشخص شود. پیگیری بیماران به منظور کنترل آنها از نظر مصرف مکمل‌های خوراکی L- کارنیتین و جلوگیری از ریزش نمونه‌ها تقریباً هر ۱۵ روز یک بار از طریق ملاقات حضوری با بیماران انجام می‌شد. میزان رعایت بیماران از نظر مصرف مکمل L- کارنیتین از یک سو بر مبنای افزایش غلظت کارنیتین آزاد سرم و از سوی دیگر با تعیین تعداد ویال‌های L- کارنیتین باقی مانده در پایان هفته دوازدهم مطالعه ارزیابی می‌شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS₁₂ صورت گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کیفی (جنسیت و استعمال سیگار) بین دو گروه از آزمون Chi Square استفاده شد. چون همه متغیرهای کمی بر مبنای آزمون Kolmogrov-Smirnov دارای توزیع نرمال بودند، جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی در هر گروه از آزمون Paired t test و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون t test استفاده شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی مخدوش کننده آنروپومتری، رژیمی و کفایت دیالیز که در طول مطالعه سه بار اندازه‌گیری شده بودند، از آزمون آنالیز واریانس برای داده‌های تکراری استفاده شد.

• یافته‌ها

از مجموع ۴۲ بیمار شرکت کننده، سه بیمار از گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین و سه بیمار از گروه دارونما به دلیل بیماری و عدم تمایل به همکاری از مطالعه کنار گذاشته شدند. دو گروه مورد مطالعه از نظر جنسیت، استعمال سیگار و نوع صافی مورد استفاده جهت همودیالیز با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری نداشتند. میانگین مدت زمان تحت درمان با همودیالیز به ترتیب در گروه دریافت کننده مکمل 8 ± 7 سال و در گروه دارونما 6 ± 5 سال بود و بین دو گروه از این نظر تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. همچنین در شروع

درصد فعالیت فاکتورهای انعقادی IX پلازما به طور معنی داری در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین ($P < 0/05$) و گروه دارونما ($P < 0/05$) نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش پیدا کرد، اما بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میزان کاهش درصد فعالیت فاکتورهای انعقادی IX پلازما تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲).

درصد فعالیت فاکتورهای انعقادی V و VII و درصد فعالیت پروتئین C پلازما در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین و گروه دارونما تغییر معنی داری پیدا نکرد (جدول ۲). میانگین درصد فعالیت فاکتورهای انعقادی IX پلازما در شروع مطالعه بین دو گروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی داری نداشت. در هفته دوازدهم مطالعه،

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار کفایت دیالیز (Kt/V)، وزن، BMI، انرژی، مواد مغذی و فیبر رژیم غذایی بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

شاخصها	گروه	تعداد	زمان مطالعه	
			شروع مطالعه	هفته ششم
کفایت دیالیز (Kt/V)	L- کارنیتین	۱۶	۱/۱ ± ۰/۱۷	۱/۱ ± ۰/۱۳
	دارونما	۱۸	۱/۰۹ ± ۰/۲۲	۱/۰۳ ± ۰/۱۹
وزن (kg)	L- کارنیتین	۱۸	۵۹ ± ۸	۵۹ ± ۸
	دارونما	۱۸	۶۴ ± ۹	۶۴/۵ ± ۹
BMI (kg/m ²)	L- کارنیتین	۱۸	۲۴ ± ۴	۲۴ ± ۴
	دارونما	۱۸	۲۴/۵ ± ۴	۲۵ ± ۴
انرژی (kcal/d)	L- کارنیتین	۱۸	۱۱۹۱ ± ۲۶۹	۱۲۴۸ ± ۵۱۶
	دارونما	۱۸	۱۲۱۳ ± ۵۹۹	۱۱۱۴ ± ۴۹۲/۵
کل پروتئین (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۴۱ ± ۱۴/۵	۴۵ ± ۱۸
	دارونما	۱۸	۴۲ ± ۲۵	۴۰ ± ۱۲
کربوهیدرات (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۲۰۳/۵ ± ۴۴	۲۰۲/۵ ± ۶۳/۵
	دارونما	۱۸	۲۰۷ ± ۱۱۷	۱۸۶/۵ ± ۶۵
فیبر (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۷/۵ ± ۳	۸ ± ۳
	دارونما	۱۸	۷/۵ ± ۵	۷ ± ۴/۵
کل چربی (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۲۴/۵ ± ۷	۲۷ ± ۱۳
	دارونما	۱۸	۲۵ ± ۲۰	۲۲ ± ۱۰
اسیدهای چرب اشباع (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۷ ± ۳	۷ ± ۴
	دارونما	۱۸	۶ ± ۴	۵ ± ۲/۵
اسیدهای چرب MUFA (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۷ ± ۳	۷/۵ ± ۴
	دارونما	۱۸	۸ ± ۹	۶/۵ ± ۴
اسیدهای چرب PUFA (g/d)	L- کارنیتین	۱۸	۷ ± ۲	۸ ± ۴
	دارونما	۱۸	۷ ± ۷	۶ ± ۳
کل ویتامین های E+C (mg/d)	L- کارنیتین	۱۸	۴۵ ± ۳۸	۴۰ ± ۳۲
	دارونما	۱۸	۴۲ ± ۳۷/۵	۲۹/۵ ± ۲۲

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار غلظت کارنیتین آزاد سرم، فیبرینوژن و فعالیت فاکتورهای انعقادی V، VII، IX و پروتئین C پلازما، نسبت PAI-1 به tPA و CRP سرم و میزان تغییرات آنها در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه

میزان تغییرات	زمان مطالعه		تعداد	گروه‌ها	شاخص‌ها
	پایان مطالعه	شروع مطالعه			
33 ± 7^b	$55 \pm 6^{a,b}$	$22 \pm 2/5$	۱۸	L- کارنیتین	کارنیتین آزاد
$0/1 \pm 2$	$20/6 \pm 3$	$20/5 \pm 2$	۱۸	دارونما	($\mu\text{mol/l}$)
-98 ± 100^e	372 ± 66^c	470 ± 109	۱۸	L- کارنیتین	فیبرینوژن
$-29 \pm 49/5$	426 ± 108^d	455 ± 109	۱۸	دارونما	(mg/dl)
$2/5 \pm 6$	97 ± 18	$94/5 \pm 20$	۱۸	L- کارنیتین	فعالیت فاکتور انعقادی V (%)
3 ± 17	95 ± 21	92 ± 23	۱۸	دارونما	
2 ± 17	107 ± 42	105 ± 43	۱۸	L- کارنیتین	فعالیت فاکتور انعقادی VII (%)
1 ± 30	$108/5 \pm 28$	107 ± 43	۱۸	دارونما	
-10 ± 13	85 ± 20^c	95 ± 23	۱۸	L- کارنیتین	فعالیت فاکتور انعقادی IX (%)
$-10 \pm 21/5$	90 ± 23^d	100 ± 31	۱۸	دارونما	
$2 \pm 12/5$	$82 \pm 30/5$	$79/5 \pm 30$	۱۸	L- کارنیتین	فعالیت پروتئین C (%)
1 ± 10	77 ± 21	76 ± 26	۱۸	دارونما	
-6 ± 7	9 ± 7^c	15 ± 10	۱۸	L- کارنیتین	PAI-1 tPA
-6 ± 6	$8/5 \pm 5^c$	$14/5 \pm 9$	۱۸	دارونما	
$-3/1 \pm 4/5^e$	$4/4 \pm 3/3^c$	$7/5 \pm 5/5$	۱۸	L- کارنیتین	CRP
$-0/2 \pm 3/6$	$6/3 \pm 3/1$	$6/5 \pm 5$	۱۸	دارونما	(mg/l)

تفاوت آماری معنی دار در مقایسه با :

- زمان شروع مطالعه: (a) $P < 0/001$ (c) $P < 0/01$ (d) $P < 0/05$

- گروه دارونما: (b) $P < 0/001$ (e) $P < 0/05$

در پایان هفته دوازدهم مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/01$) در حالی که در گروه دارونما در کل دوره مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت CRP سرم مشاهده نشد. همچنین، میزان کاهش غلظت CRP سرم در گروه دریافت‌کننده مکمل در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$ ؛ جدول ۲).

در شروع مطالعه، بین دو گروه مورد بررسی تفاوت آماری معنی‌داری از نظر نسبت PAI-1 به tPA سرم وجود نداشت. در هفته دوازدهم، نسبت PAI-1 به tPA سرم به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده مکمل L- کارنیتین ($P < 0/01$) و گروه دارونما ($P < 0/01$) نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش یافت، اما بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میزان کاهش نسبت PAI-1 به tPA سرم تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

غلظت CRP سرم به عنوان یک شاخص التهاب سیستمیک در گروه دریافت‌کننده مکمل L- کارنیتین

• بحث

در این تحقیق، میانگین غلظت کارنیتین آزاد سرم در شروع مطالعه در گروه‌های مورد بررسی بین ۲۰/۵ تا ۲۲ میکرومول در لیتر بود که کمتر از محدوده غلظت کارنیتین آزاد سرم در افراد سالم (۲۹ تا ۶۴ میکرومول در لیتر) است (۲۱، ۲۰). پایین بودن غلظت کارنیتین سرم در بیماران همودیالیزی به این دلیل است که اولاً در هر بار همودیالیز، به دلیل عبور کارنیتین از غشای صافی دیالیز، غلظت آن در پلاسما تقریباً ۷۰ تا ۷۵ درصد کاهش می‌یابد (۲۰). ثانیاً سنتز کارنیتین در بیماران همودیالیزی به دلیل از بین رفتن بافت کلیه تا حدودی مختل می‌شود (۲۰) کلیه و کبد محل‌های اصلی سنتز کارنیتین در بدن هستند (۲۲). ثالثاً میزان دریافت کارنیتین از طریق رژیم غذایی در بیماران همودیالیزی می‌تواند کمتر از میزان مورد نیاز آنها باشد؛ زیرا منابع غذایی اصلی کارنیتین، محصولات لبنی و گوشت قرمز هستند که معمولاً در بیماران همودیالیزی مصرف آنها با محدودیت همراه است (۲۲، ۲۰، ۱۹). در طول این مطالعه، میانگین غلظت کارنیتین آزاد سرم در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت. یافته‌های این مطالعه در زمینه افزایش غلظت کارنیتین آزاد سرم در اثر تجویز مکمل L- کارنیتین مطابق با یافته‌های حاصل از مطالعات پیشین است (۲۵-۲۳، ۲۰).

در بیماران همودیالیزی احتمال انعقاد و لخته شدن خون افزایش می‌یابد (۵-۳). زیرا غلظت فاکتورهای انعقادی مثل فیبرینوژن، فاکتور VII، غلظت PAI-1 و نسبت PAI-1 به tPA پلاسما، افزایش و غلظت tPA و فعالیت پروتئین C پلاسما کاهش می‌یابد (۱۴-۴). افزایش احتمال انعقاد خون در بیماران همودیالیزی یک فاکتور خطر برای ترمبوز و عوارض ناشی از آن مانند بیماری ایسکمیک قلب، سکته مغزی و نارسایی فیستول‌های شریانی- وریدی است (۱۵، ۵-۳).

در این مطالعه، مکمل L- کارنیتین سبب کاهش قابل ملاحظه غلظت فیبرینوژن پلاسما به میزان ۹۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر شد که در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود. تاکنون، هیچ گزارشی در زمینه اثرات مکمل L- کارنیتین بر غلظت فیبرینوژن پلاسما منتشر نشده است تا بتوانیم نتایج این مطالعه را با آنها مقایسه نماییم. فیبرینوژن یک پروتئین فاز حاد است که سنتز آن تحت تأثیر IL-6 در کبد صورت می‌گیرد و سنتز آن در حالت التهاب سیستمیک افزایش می‌یابد (۲۶). بنابراین، در مطالعه حاضر کاهش غلظت فیبرینوژن سرم در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین می‌تواند به دلیل کاهش غلظت IL-6 سرم در این بیماران باشد. شاکری و همکاران نشان داده‌اند که مصرف مکمل L- کارنیتین در بیماران همودیالیزی می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار غلظت IL-6 سرم شود (۲۷). کاهش غلظت CRP سرم (به عنوان یک فاکتور التهاب سیستمیک) به میزان ۴۱٪ در این مطالعه تأیید کننده مکانیسم فوق است. مطالعات معدود انجام شده در مورد اثرات مکمل L- کارنیتین بر غلظت CRP سرم هم نشان داده‌اند که مصرف مکمل L- کارنیتین در بیماران همودیالیزی می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار غلظت CRP سرم در بیماران همودیالیزی شود (۲۹-۲۷). زیرا سنتز CRP نیز اساساً در کبد توسط سیتوکین التهابی IL-6 تنظیم می‌شود (۳۲-۳۰). کاهش غلظت فیبرینوژن پلاسما توسط مکمل L- کارنیتین می‌تواند نقش مهمی در کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی و سکته مغزی در بیماران همودیالیزی داشته باشد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش غلظت فیبرینوژن پلاسما به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (یا به عبارت دیگر ۱ گرم در لیتر) سبب افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی به میزان ۲/۴ برابر و سکته مغزی به میزان ۲ برابر می‌شود (۳۳).

در مطالعه حاضر، مکمل L- کارنیتین سبب هیچ تغییر معنی‌داری در غلظت فاکتورهای انعقادی V، VII، IX و

طور معنی‌داری کاهش یافت، اما این کاهش نسبت به میزان تغییرات گروه دارونما معنی‌دار نبود. بنابراین، مطالعه حاضر نشان داد که مکمل L- کارنیتین اگرچه از طریق کاهش قابل ملاحظه غلظت فیبرینوژن خون سبب کاهش احتمال تشکیل لخته خون می‌شود، اما به دلیل عدم کاهش نسبت PAI-1 به tPA سرم تأثیری بر تجزیه لخته خون ندارد.

مطالعه حاضر در مجموع نشان داد که مکمل L- کارنیتین می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار و قابل ملاحظه غلظت CRP سرم به عنوان یک نشانگر التهاب سیستمیک و همچنین کاهش غلظت فیبرینوژن پلاسما به عنوان یک فاکتور انعقادی وابسته به التهاب شود، اما تأثیری بر فاکتورهای انعقادی غیروابسته به التهاب ندارد. بنابراین، مکمل L- کارنیتین از طریق کاهش فاکتورهای التهاب سیستمیک و فاکتورهای انعقادی وابسته به التهاب ممکن است در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی نقش داشته باشد.

سپاسگزاری

از ریاست، معاونت پژوهشی و مدیر دفتر پژوهشی انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور به دلیل حمایت‌های مالی از این تحقیق، کارشناسان حوزه معاونت پژوهشی انستیتو، ریاست و معاونت مرکز دیالیز سوده، پزشکان، پرستاران و سایر کارکنان مرکز دیالیز سوده، مسئولان و کارشناسان آزمایشگاه هماتولوژی سازمان انتقال خون، مسئولان و کارشناسان آزمایشگاه تحقیقات پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کارشناسان آزمایشگاه تحقیقات انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور به ویژه آقای علی کلایی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

فاکتور ضد انعقادی پروتئین C در بیماران همودیالیزی نشد. تاکنون در این زمینه مطالعه‌ای صورت نگرفته است تا بتوانیم نتایج این مطالعه را با آنها مقایسه نماییم، اما عدم تأثیر مکمل L- کارنیتین بر این فاکتورها می‌تواند به این دلیل باشد که این فاکتورها بر خلاف فیبرینوژن، به التهاب سیستمیک وابسته نیستند تا غلظت آنها در نتیجه کاهش التهاب سیستمیک توسط مکمل L- کارنیتین کاهش یابد.

در بیماران همودیالیزی نه تنها احتمال تشکیل لخته خون افزایش می‌یابد، بلکه به دلیل افزایش غلظت PAI-1 و نسبت PAI-1 به tPA سرم میزان تجزیه لخته فیبرین یا به عبارت دیگر فیبرینولیز (Fibrinolysis) کاهش می‌یابد (۳۴، ۱۱-۸) و این امر نیز در ایجاد ترمبوز نقش دارد. در این مطالعه، مکمل L- کارنیتین سبب کاهش معنی‌دار نسبت PAI-1 به tPA سرم در مقایسه با گروه دارونما نشد. تاکنون هیچ مطالعه‌ای در زمینه اثرات مکمل L- کارنیتین بر غلظت tPA و PAI-1 سرم در بیماران همودیالیزی صورت نگرفته است تا بتوانیم نتایج این مطالعه را با آن مقایسه نماییم. تنها در زمینه اثرات مکمل L- کارنیتین بر غلظت tPA و PAI-1 پلاسما در سال ۱۹۹۲ یک مطالعه نیمه تجربی توسط Pola و همکاران در بیماران غیر کلیوی صورت گرفته است. نتایج مطالعه Pola نشان داد که تجویز روزانه مکمل پروپونیل L- کارنیتین به میزان ۳ گرم در مدت ۲۰ روز سبب افزایش غلظت فاکتور ضد انعقادی tPA، کاهش فاکتور انعقادی PAI-1 پلاسما و در نتیجه کاهش نسبت PAI-1 به tPA پلاسما می‌شود (۱۶). چون مطالعه Pola و همکاران فاقد گروه دارونما بود، نمی‌توان اثرات مکمل L- کارنیتین بر غلظت tPA و PAI-1 پلاسما را در مطالعه آنها واقعی دانست. در مطالعه حاضر هم نسبت PAI-1 به tPA سرم در گروه دریافت کننده مکمل L- کارنیتین به

• References

- Shorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005: 1653-1663 .
- Ziyadeh FN. Approach to the patient with chronic renal failure. In: Humes HD (editor). *Kelley's textbook of internal medicine*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000:1133-1134.
- Ambuhl PM, Wuthrich RP, Korte W, Schmid L, Krapf R. Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2355-2364.
- Smits JHM, Liden J, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Coagulation and haemodialysis access thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 15: 1755-1760.
- Song IS, Yang WS, Kim SB, Lee JH, Kwon TW, Park JS. Association of plasma fibrinogen concentration with vascular access failure in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1137-1141.
- Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 828-835.
- Oda H, Ohno M, Ohashi H. Coagulation and fibrinolysis factors in dialysis patients with and without ischemic heart disease. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 152-155.
- Segarra A, Chacon P, Martinez-Eyarre C, Argelaguer X, Vila J, Ruiz P, et al. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1255-1263.
- Lottermoser K, Petras S, Pöge U, Fimmers R, Hertfelder HJ, Schiermeyer B, et al. The fibrinolytic system in chronic renal failure. *Eur J Med Res* 2001; 6: 372-376.
- Molino D, De Santo NG, Marotta R, Anastasio P, Mosavat M, De Lucia D. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1, factor VIII, prothrombin activation fragment 1+2, anticardiolipin and antiprothrombin antibodies are risk factors for thrombosis in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 2004; 24: 495-501.
- Trimarchi H, Duboscq C, Genoud V, Lombi F, Muryan A, Young P, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and 4G/5G polymorphism in hemodialysis. *J Vasc Access* 2008; 9: 142-147.
- Deguchi K, Izumi K, Noguchi M, Yuwasaki E, Suzuki H, Mori Y, et al. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis [abstract]. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1989; 52: 140-146.
- Vaziri ND, Toohey J, Paule P, Alikhani S, Hung E. Coagulation abnormalities in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 323-326.
- Uchida Y. Long-term hemodialysis and changes in variables of coagulation and fibrinolysis [abstract]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1991; 82: 576-585.
- Erdem Y, Haznedaroglu IC, Celik L, Yalfin AU, Yasavul U, Turgan C, et al. Coagulation, fibrinolysis and fibrinolysis inhibitors in haemodialysis patients: contribution of arteriovenous fistula. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1299-1305.
- Pola P, De Martini D, Gerardino L, De Rossi S, Tondi P. The action of propionyl-L-carnitine on the basal endothelium: increased t-PA synthesis and a decrease in the activity of PAI-1. A preliminary study. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18: 343-348.
- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 8): 33-38.
- Stenvinkel P, Yeun JY. Role of inflammation in malnutrition and atherosclerosis in chronic renal failure. In: Kopple JD, Massry SG, editors. *Kopple & Massry's nutritional management of renal disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 199-212.
- Guarnieri G, Biolo G, Toigo G, Situlin R. Carnitine in renal failure. In: Kopple JD, Massry SG (editors). *Kopple and Massry's nutritional management of renal disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 357-368.
- Evans A. Dialysis-related carnitine disorders and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(suppl.4): 13-26.
- Alberty R, Albertyova D. *Biological variation of free and total carnitine in serum of healthy subjects*. *Clin Chem* 1997; 43: 2441-2443.
- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(suppl.4): S4-S12.
- Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 532-540.
- Elisaf M, Bairaktari E, Katopodis K, Pappas M, Sferopoulos G, Tzallas C, et al. Effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1998; 18: 416-421.

25. Guarnieri GF, Ranieri F, Toigo G, Vasile A, Ciman M, Rizzoli V, et al. Lipid lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1489-1492.
26. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 1718-1720.
27. Shakeri A, Tabibi H, Nobakht-Haghighi A, Hedayati M, Chamari M. Effects of L-carnitine supplement on inflammatory cytokines, CRP and oxidative stress in Hemodialysis Patients. *Pejouhesh dar Pezeshki (Research in Medicine)* 2007; 31: 109-116[in Persian].
28. Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M, et al. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 225-230.
29. Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, Senes M, Tekeli N, Yucel D. Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3211-3214.
30. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 342-374.
31. Maier W, Altwegg LA, Corti R, Gay S, Hersberger M, Maly FE, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005;111: 1355-1361.
32. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-2376.
33. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799-1809.
34. Undas A, Kolarz M, Kopeć G, Tracz W. Altered fibrin clot properties in patients on long-term haemodialysis: relation to cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2010-2015.