

İskemik Kalp Hastalığı ve Kalb Yetersizliğinin Metabolik Tedavisinde Karnitin

THE VALUE OF CARNITINE IN METABOLIC TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND HEART FAILURE

Alpay SEZER*, Nevres KOYLAN*

* Dr.istanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
~ Doç.Dr.istanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Karnitin yağ asitlerinin mitokondride oksidasyonunda üstlendiği rol nedeniyle hücre enerji metabolizmasında önemli yeri olan bir bileşiktir. Eksikliği hücrede enerji üretiminde aksamaya ve toksik metabolitlerin birikimine yol açar. İskemik kalp hastalığı ve kalb yetersizliğinde miyositlerden karnitin kaybı olduğu saptanmış, kaybın yerine koyulmasının terapötik değeri olabileceği öne sürülmüştür. Bu derlemede öncelikle karnitinin metabolizması ve fizyolojik fonksiyonları anlatılmış, ardından iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalb yetersizliğinde miyokard karnitin metabolizmasında meydana gelen değişiklikler ve bu patolojilerin tedavisinde karnitin verilmesinin metabolik ve klinik sonuçları mevcut literatürün ışığında değerlendirilmiştir. Ayrıca karnitinin kardiyovasküler hastalıklarda diğer kullanım alanlarına da kısaca değinilmiş ve bir karnitin analogu olan L-propionilkarnitin ile yapılmış benzer çalışmalar da gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karnitin, iskemik kalp hastalığı,
Kalb yetersizliği

T Klhı Kardiyoloji 1995, 8:103-109

Karnitin yağ asitlerinin oksidasyonu olmak üzere organizmada çeşitli metabolik faaliyetler için gerekli olan bir aminoasit derivativesidir. iskelet ve kalb kasında plazmanın 20-40 katı konsantrasyonda bulunur ve vücuttaki tüm karnitin %98'i kas dokusundadır (1). Karnitin miyositlerde yüksek konsantrasyonda bulunması, enerjisinin %70'ini serbest yağ asitlerinin (SYA) oksidasyonundan sağlayan kalb kası için büyük önem taşımaktadır (2,3). Karnitin eksikliğinin kardiyomiyopatiye yol açabildiği bilinmektedir (4). Ayrıca iskemik kalp hastalığının (İKH) çeşitli şekillerinde ve değişik etyoloji-

Geliş Tarihi: 31.1.1995

Yazışma Adresi: Dr.Alpay SEZER
istanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
Çapa-İSTANBUL

T Kim J Cardiol 1995, 8

SUMMARY

Carnitine is an important compound for the cellular energy metabolism due to its role in mitochondrial oxidation of fatty acids. Carnitine deficiency results in impaired energy production and accumulation of toxic metabolites in the cell. Carnitine loss from the myocytes occurs in ischemic heart disease and heart failure; therapeutic value of carnitine supplementation in these disorders is suggested. In this article, metabolism and physiologic functions of carnitine are reviewed, changes in myocardial carnitine metabolism and metabolic and clinical results of carnitine therapy in ischemic heart disease and congestive heart failure are discussed. Besides use of carnitine in other cardiovascular disorders and similar studies done with a carnitine analogue, L-propionylcarnitine, are shortly mentioned.

Key Words: Carnitine, Ischemic heart disease,
Heart failure

T Klin J Cardiology 1995, 8:103-109

lere bağlı konjestif kalb yetersizliğinde (KKY) miyokardan önemli miktarda karnitin kaybı meydana gelmektedir (5-9). Bu durumun hem enerji üretimini kısıtlayarak, hem de kullanılmayan ve biriken SYA ve metabolitlerinin toksik etkileri sonucunda altta yatan patolojiye katkıda bulunduğu öne sürülmüş, dışardan karnitin desteği sağlanmasının yararlı olabileceği ortaya atılmıştır (5-7,9-11).

KARNİTİN METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI

Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilaminobütirik asit) doğada bulunan, suda çözünen bir bileşiktir. Katerner amin olduğundan lipid yapılı membranlardan geçemez. Sadece levo izomeri metabolik olarak aktiftir (12). Normal diyetle karnitin ana kaynağı kırmızı ettir ve diyet ile ihtiyacın %75'i sağlanır (13). Ayrıca vücutta kara-

ciğer, böbrek ve beyinde sentez edilebilir (14). Karnitin dokularda ve biyolojik sıvılarda %15-25 oranında acil bileşikleriyle esterleşmiş haldedir, geri kalanı ise serbest olarak bulunur (13). Hücre içindeki karnitin de %90'dan fazlası sitoplazmada, %8-10'u mitokondrielerde yer alır (15,16).

L-Karnitin sentez, transport ve atılımı

L-karnitin (LK) lizinden sentezlenir (1). Sentezin son aşaması olan deoksikarnitin hidrosilasyonu sadece karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda gerçekleşebilir (14). Bu nedenle kas dokusunda sentezlenen karnitin prekursorları dolaşıma salgılanır, karaciğer ve böbrek tarafından karnitine dönüştürüldükten sonra kalb ve iskelet kasına ulaştırılır (1).

Karnitin dokularda plazmanın 20-40 misli konsantrasyona ulaşması hücre membranında yerleşmiş aktif transport mekanizmalarıyla mümkün olur (17). Karaciğerdeki transport sistemi portal dolaşımla gelen eksojen karnitini büyük ölçüde tutar (18). Barsaktan belli oranda emilim ve karaciğerde tutulma sonucunda 2 g dozunda oral verilen LK'nin %9-25, 6 g'lık dozun %4-10 oranında sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiştir (19).

Karnitin suda çözünen ve proteine bağlanmayan bir molekül olduğundan kolayca glomerüler filtrata geçer, idrarla kaybı tubuler reabsorbsiyonla önlenir (13). 20-60 mg/kg gibi yüksek dozlarda IV verildiğinde ise böbrek reabsorbsiyon eşiği aşılır ve 24 saatte %80'den fazlası idrarla atılır (19,20). Karnitin organizmada yıkıma uğramadığı için böbrekler serum ve dokularda karnitin konsantrasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar (13).

L-karnitin fonksiyonları

Karnitin organizmadaki fizyolojik rolleri mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu, asetil gruplarının mitokondri dışına transportu ve asetil koenzim A/koenzim A (KoA) oranının ayarlanması, acil gruplarının temizlenmesi, peroksizomlarda yağ asidi oksidasyonu, dallanmış zincirli aminoasitlerin oksidasyonunun uyarılması olarak sıralanabilir (21). Bunlardan konuyla ilgili olan ilk üçüne değinilecektir.

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondride oksidasyonu

Karnitin en iyi bilinen fonksiyonu SYA'lerinin sitoplazmadan oksidasyona uğrayacakları mitokondriye iletilmesidir. Uzun zincirli yağ asitleri sitoplazmada ATP harcanarak acil KoA sentez enzimi aracılığıyla aktiflenir ve acil KoA oluşur. Acil KoA mitokondri membranında bulunan karnitin-acilkarnitin translokaz antiport sistemiyle mitokondrial matrikse ulaştırılır (15,21). Burada acil KoA beta oksidasyona uğrar ve asetil KoA açığa çıkar. Asetil KoA'da sitrik asit siklusunda kullanılır ve ATP sentezlenir. Oluşan ATP başka bir antiport sistemi olan adenin nükleotid translokaz (ANT) enzimi ile sitoplazmaya geçer, bu sırada ADP mitokondriye girer.

Asetil gruplarının mitokondri dışına transportu, asetil KoA/KoA oranının ayarlanması

Mitokondri iç membranında bulunan karnitin asetil transferaz (KAST) enzimi asetil KoA + karnitin — asetilkarnitin + KoA reaksiyonunu katalize eder. Asetilkarnitin (ASK) mitokondriden sitoplazmaya geçebilir. Sitoplazmada bu reaksiyon tersine işleyerek yeniden asetil KoA ve karnitin oluşur (22). Böylece bir asetil grubu mitokondriden sitoplazmaya atılmış ve sitoplazmik KoA kullanılmış olur. Bu mekanizma mitokondride fazla miktarda asetil KoA sentezlendiği takdirde devreye girerek hem asetil gruplarının mitokondri dışına atılmasını sağlar, hem de sitoplazmik KoA kaynağını azaltarak SYA'nin aktivasyonunu ve dolayısıyla yeni asetil KoA sentezini önler (23). Ayrıca mitokondride asetil KoA/KoA oranının düşmesi pirüvatın sitrik asit siklusuna girmesi için anahtar enzim olan pirüvat dehidrogenaz (PD) enzimini aktive eder (24). Böylece pirüvat ve laktat kullanımını artır ve glikoz oksidasyonu hızlanır.

Acil grupları için temizleyici rolü

Lysiak ve ark (25) dışardan karnitin verilmesinin mitokondride acil KoA düzeylerini düşürürken KoA düzeylerini yükselttiğini göstermişlerdir. Bu çalışma acil gruplarının acilkarnitin (ACK) esterleri olarak bir kompartmandan diğerine aktarılabilirliğine işaret etmektedir. Hücrede acil KoA metabolizmasında bir blok geliştiğinde veya metabolize olamayacak bir acil KoA oluştuğunda bu mekanizma devreye girer ve toksik acil gruplarının eliminasyonunu sağlar.

İSKEMİK KALP HASTALIĞINDA KARNİTİN

İskemik kalp hastalığının tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ajanlar beta blokörler, kalsiyum antagonistleri ve nitratlardır. Bu ilaçlar etkilerini miyokard oksijen tüketimini azaltarak ve/veya miyokard oksijen sunusunu iyileştirerek gösterirler. Son yıllarda İKH'nın tedavisinde oksijen sunusu/tüketimi dengesinin sağlanmasına yönelik olmayan yeni bir yaklaşım gündeme gelmiştir (26). Metabolik tedavi olarak tanımlanabilecek bu yöntemde amaç miyokard iskemisinin hücre düzeyindeki metabolik sonuçları ile mücadele etmektir. Karnitin öne sürülen metabolik tedavi ajanlarından birisidir.

Miyokard İskemisinde Hücrede Metabolik Değişiklikler ve Karnitin

İskemik miyokardda oksijen yetersizdir. Mitokondrideki tüm oksidatif olaylar yavaşlar, aerobik enerji üretimi azalır, anaerobik metabolizma devreye girer (27). Sonuçta hücre içi pH düşer, ATP ve kreatin fosfat konsantrasyonları azalır (28). SYA'nin oksidasyonun yavaşlaması başta uzun zincirli acil KoA (UZA KoA) olmak üzere ara metabolitlerin birikmesine yol açar (5,6,25). Ara metabolitlerin toksik etkileri ve membran bütünlüğünü sağlamak için gereken ATP'nin yetersiz olması hücre membranının yapısını ve fonksiyonlarını bozar, sonunda ciddi iskemide membran parçalanır ve hücre ölümü gelişir (29).

Acil KoA bileşiklerinin hücre membranına doğru dan toksik etkileri dışında hücre metabolizmasındaki çeşitli olumsuz etkileri de tespit edilmiştir. Acil KoA, asetil KoA ile yarışmalı olarak KAST enzimine bağlanır ve bu enzimi inhibe ederek mitokondride asetil KoA/KoA oranında artışa neden olur (22). Bu durum PD enziminin aktivitesini azaltır ve piruvat oksidasyonu bozulur; piruvat laktata dönüşür (3,24). Biriken acil KoA bileşikleri ANT enzimini inhibe eder, böylece mitokondride sentezlenen ATP sitoplazmaya geçemez ve enerji kaynağı olarak iş göremez (27,30). Mitokondride nisbi olarak ATP/ADP oranının artması PD enzimini inhibe eder (3,24). Sitoplazmik ATP/ADP oranının düşmesi ise fosfofrüktokinaz (FFK) enzimini uyarır, sonuçta anaerobik glikoliz hızlanır ve laktat oluşumu artar (24,31). İskemik hücrede membranın bariyer ve transport fonksiyonlarının bozulması %90'ı sitoplazmada depolanan karnitinin konsantrasyonu gradiyeni yönünde hücre dışına kaçışını açıklar. Akut miyokart infarktüsü (AMİ) sonrasında ilk 48 saatte serum serbest kamilin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (32). Oksijen yetersizliğine eklenen kamitin kaybı hücre enerji metabolizmasını daha da bozar.

Bununla beraber iskemik hücrede karnitin yardımıyla bir takım savunma mekanizmalarının devreye girdiğine dair bulgular da vardır, iskemik miyokarda acil KoA birikimi ile beraber ACK ve ASK düzeylerinde de belirgin artış olur (5,6). ACK bileşiklerinin tamamen masum olmamakla beraber acil KoA'ya göre daha az toksik olduğu saptanmış, ANT enzimini inhibe etmediği belirlenmiştir (30). Bu durum karnitinin acil gruplarına bağlanarak detoksifikasyon sağladığını düşündürmektedir. Böylece metabolik bozukluğun başta gelen sebebi olan acil bileşikleri kısmen de olsa önce mitokondri, sonra hücre dışına atılabilir. AMİ sonrasında ilk 48 saatte serum ve idrarda serbest karnitin (SK) ve total karnitin (TK) düzeylerinde anlamlı ve progressif artış olması bu düşüncüyü desteklemektedir (32). Yüksek dozda karnitin verilen hastalarda bu artış çok daha belirginleşmiş, beraberinde serum ve idrarda kısa ve uzun zincirli ACK düzeylerinde anlamlı yükselmeler saptanmıştır. Hayvan deneylerinde de dışarıdan karnitin verilmesinin iskemik miyokarda SK düzeylerini artırdığı, UZA KoA ve ACK konsantrasyonlarını düşürdüğü gösterilmiştir (5,6,10).

Karnitin ile acil gruplarının eliminasyonu hücre enerji metabolizmasında olumlu değişikliklere yol açar. ANT enzimi üzerindeki inhibisyon kalkar, mitokondride sitoplazmaya ATP geçişi sağlanır (10,30). Sitoplazmada ATP/ADP oranında artış anaerobik glikoz metabolizmasını ve laktat oluşumunu azaltır (24,31). KAST enzimi aktivitesiyle mitokondride asetil KoA/KoA oranının düşmesi PD enzimini aktive eder, piruvat oksidatif fosforilasyona yönelir, laktat oluşumu azalır, metabolik asidoz düşer (24,31). Dokuda ATP ve kreatin fosfat konsantrasyonları artar (10). Bu bulgular karnitinin iskemik sonucunda gelişen mitokondri fonksiyon bozukluğunu düzelttiğini ve hücre bütünlüğünü koruduğunu düşündür-

mektedir. Bu sitoprotektif etki iskemik izole fare kalbinde histopatolojik olarak gösterilmiştir (33).

Karnitinin İskemik Kalp Hastalığı Tedavisinde Yeri

L-karnitinin iskemik kalp hastalığında istirahatle hemodinamik etkileri

Normal sağlıklı kişilerde IV karnitin infüzyonu belli bir hemodinamik etki yapmamasına rağmen, koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda pozitif inotrop etki ortaya çıkmıştır. Schiavoni ve ark (34) LK ile sol ventrikül septum ve arka duvar amplitüdü, aort ön ve arka duvarlarının sistolik hareketleri gibi ekokardiyografi (EKO) parametrelerinde sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptamıştır. LK kalb atım hızı, kan basıncı, sol ventrikül sistolik ve diastolik çaplan, koroner kan akımı gibi parametreleri ise etkilememiştir (7,34).

L-karnitinin iskemik kalp hastalığında istirahatle metabolik etkileri

AMİ geçirmemiş, normal miyokard fonksiyonu olan koroner kalp hastalarında 40 mg/kg dozunda LK infüzyonu SYA'nin uptake'inde anlamlı artış, glikoz uptake'inde anlamlı azalma meydana getirmiş, buna karşılık miyokard laktat metabolizması ve oksijen tüketiminde anlamlı değişme olmamıştır (31). Bu çalışma tekrarlayan iskemik ataklar sonucunda miyokarda gelişen karnitin kaybı yerine koyulduğunda, miyokardın primer enerji kaynağı olan SYA'nin kullanılmasında artış olduğunu göstermektedir. Glikoz kullanımı azaldığından LK'in uzun süreli verilmesi ile miyokardın glikojen depoları yenilenecek ve sonraki akut iskemik ataklarda miyokardın dayanıklılığı artacaktır.

L-karnitinin iskemik kalp hastalığında pacemaker ile induklenebilir taşikardi veya egzersiz sırasında hemodinamik, metabolik ve klinik etkileri

Pacemaker ile oluşturulan taşikardinin sol ventrikül diastol sonu basıncında meydana getirdiği artış 20 veya 40 mg/kg DL-karnitin (DLK: Kamilinin sentetik olarak üretilen rasemik karışımı) İV infüzyonla verildiğinde anlamlı derecede azalmıştır (35). Ayrıca karnitin tedavisi ile taşikardinin tolere edildiği süre uzamış, angina pectoris daha geç ortaya çıkmış, iskemik tipte ST segment depresyonu azalmış, ulaşılan azami kalb hızı ve kalb hızı sistolik kan basıncı çarpımı artmıştır (35,36). Miyokard metabolizması açısından bakıldığında karnitin verilmeyen hastalarda glikoz kullanımı bozulmuş ve laktat sentezi meydana gelmiş, karnitin verilmesiyle laktat sentezi tüketime yönelmiş, ayrıca miyokarda SYA ve glikoz kullanımı artmıştır (31).

Başka çalışmalarda KAH olan semptomatik hastalarda LK'in 2 veya 3 g/gün dozunda 30 gün süreyle PO uygulanmasının egzersiz kapasitesini artırdığı, angininin ve EKG'de iskemi bulgularının ortaya çıkışını geciktirdiği, ST depresyonlarının miktarını azalttığı gösterilmiş, ayrıca EKO ile sol ventrikül fonksiyonunda iyileşme gözlenmiştir (37,38).

Kamitinin stabil angina pektoris tedavisinde yeri

Fernandez ve ark (7) 1000'd'in fazla hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 2 g/gün dozunda karnitin tedavisi ile 6. ayın sonunda angina atakları %60 azalmış, hastaların %60'ı dil attı nitrogliserin kullanımını bırakmıştır. Ayrıca hastaların kalsiyum antagonistleri, beta blokerler gibi ilaçlara duydukları gereksinim anlamlı derecede azalmıştır. Diğer bir çalışmada kronik **stabil İKH** olan yaşlı kişilerde (n=30) 4-6 g/gün dozunda LK tedavisi ile 2 ay sonunda çarpıntı, göğüs ağrısı, asteni gibi şikayetler azalmış, 4 hastada NYHA'a göre fonksiyonel kapasite bir alt dereceye inmiş, 5 hastada EKO ile sol ventrikülde fraksiyonel kısalma %12-20 oranında artmıştır (39). Bu bulgular karnitin'in İKH'nda semptomatik tedavide yardımcı bir ajan **olarak** kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kamitinin İtkemlik kalb hastalığında antiaritmik etkileri

Yağ asidi metabolitlerinin birikimi, hücre membranında toksik etkileri ile iyon transportunu bozarak ve elektrofizyolojik değişikliklere yol açarak iskemi ve reperfüzyon sırasında gelişen aritmilerde önemli rol oynar (29,40). Bu maddeleri temizleyici özelliği olan kamitinin antiaritmik etkisi hayvan deneylerinde ve insanda gösterilmiştir. Köpekte ön inen dal (LAD) kan akımı azaltılarak veya tamamen durdurularak oluşturulan iskemi modelinde karnitin infüzyonu ile ventriküler fibrilasyon sıklığı anlamlı derecede azalmış (10,41,42), benzer bir çalışmada hem iskemi hem de reperfüzyon sırasında ventriküler aritmi sıklığında anlamlı derecede azalma saptanmıştır (43).

İnsanda kamitinin antiaritmik etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Fernandez ve arkadaşlarının (7) çalışmasında 1 yılın sonunda antiaritmik kullanımında da anlamlı derecede azalma olmuştur. Rizzon ve ark (32) AMİ'nün ilk 48 saatinde 4 kez 100 mg/kg dozunda LK'in İV uygulanmasının ventriküler aritmilere etkisini araştırmışlar, AMİ'nün 2 gününde plasebo grubuna göre karnitin grubunda saatlik ventriküler erken vuru (VEV) sıklığında, multifokal ve couplet tarzında VEV'ların gözlemlendiği saatlerde ve ventriküler taşikardi sıklığında anlamlı derecede azalma gözlemişlerdir. Bu bulgular proaritmik etkisi olmayan kamitinin AMİ'nün erken döneminde ventriküler aritmilere karşı profilaksi amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada İKH ve saatte 300ü aşan multifokal VEV'ları **olan** kişilerde 8 g/gün dozunda kamitinin antiaritmik etkisi belirlenmiş, 900 mg/gün dozunda propafenona eklendiğinde antiaritmik etkinliği anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (44).

Akut miyokard infarktüsünde L-kamitinin etkileri

Deneyisel çalışmalarda akut iskemi öncesinde veya sırasında karnitin verilmesinin infarktli ve iskemik miyokarda SK ve ATP düzeylerini arttırdığı, acil KoA ve ACK düzeylerini düşürdüğü, hemodinamik paramet-

releri iyileştirdiği, ST segment elevasyonu derecesini azalttığı saptanmıştır (5,6,10,35). Bu bulgular AMİ sırasında karnitin tedavisinin nekroz sahasını **küçültebileceğim** düşündürmektedir. Rebuzzi ve arkadaşlarının (45) çalışmasında AMİ'nün ilk 8 saatinde gelen 17 hastaya 5 gün süreyle 40 mg/kg/gün dozunda LK tedavisi yapılmış, bu hastalarda kontrol grubuna göre toplam CPK-MB salgılanma miktarı ve azami CPK-MB düzeyi anlamlı **dercede** düşük bulunmuştur. Karnem grubunda infarktüsün ilk 4 saatinde gelen hastalarla 4-8. saatler arasında yatırılanlar arasında fark saptanmıştır. Kamitinin AMİ tedavisindeki yerini belirlemek için daha çok hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalar halen yapılmaktadır.

Reperfüzyonda kamitinin miyokard fonksiyonuna etkisi

İskemi sonrasında kalbin mekanik fonksiyonunun düzelmesinin reperfüzyon döneminde kullanılan enerji kaynağı ile ilişkili olduğu gösterilmiş, enerji metabolizmasının yağ asitlerinden glikoz oksidasyonuna kaydırılmasının reperfüzyon döneminde miyokard fonksiyonunun düzelmesine önemli katkı sağladığı saptanmıştır (46). Bu amaçla kullanılacak ajanlardan biri de karnitindir. Broderick ve ark (47) izole çalışan fare kalbi ile oluşturulan iskemi-reperfüzyon modelinde reperfüzyon sıvısına 10 mM konsantrasyonunda eklenen LK'in kontrol grubuna göre reperfüzyon döneminde glikoz oksidasyonunu anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir. Kontrol grubunda kalbin mekanik fonksiyonu iskemi öncesi döneme göre ortalama %44 olurken karnitin grubunda bu değer %71 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalara dayanılarak, AMİ geçirenlerde trombolitik tedavi veya acil anjiyoplasti sırasında karnitin tedavisinin reperfüzyon **aritmilerinin** sıklığını azaltması, miyokard fonksiyonunu koruması ve nekroz sahasını küçültmesi beklenebilir.

KONJESTİF KALB YETERSİZLİĞİNDE KARNİTİN

Kalb yetersizliği (KY) patogeneğinde hacim ve basınç yüklenmesi, iskemik hasar **gibi** faktörlerin yanında biyokimyasal defektlerin de rol oynadığı öne sürülmüş ve kalbin majör **enerji** kaynağı olan yağ asidi oksidasyonunun inhibe edilmesinin miyokard fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (3). Miyokarda karnitin eksikliğinin aynı sonucu doğurduğu, sistemik karnitin eksikliğinin kardiyomyopatiye **yol** açtığı bilinmektedir (4,11).

Kalb yetersizliği ve miyokard-plazma karnitin düzeyleri

Terminal KY bulunan hastaların transplantasyon sırasında çıkarılan kalplerinde, miyokard TK konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre %57 düşme olduğu gösterilmiştir (8). Aynı araştırmacılar daha sonra çeşitli Biyolojilerle bağlı hafif veya ciddi KKY olan hastaların endomiyokardiyal biopsilerinde ve plazmalarında karnitin düzeylerini araştırmış ve sağlıklı kişilerle karşılaştırmışlardır (9). Hasta grubunda miyokard SK ve TK dü-

zeyleri **anlamli** derecede **azalmış**, **plazma SK ve TK düzeyleri ise anlamli derecede** artmıştır. Çeşitli etyolojiler arasında miyokard ve **plazma SK ve TK düzeyleri açısından** bir fark bulunmamış ve **KY'nde** miyokarddan **kamilin** kaybının **hastalığa spesifik** olmayan sekonder bir bulgu olduğu düşünülmüştür (9).

KY'nde miyokarddan karnitin kaybı basınç ve hacim yüklenmesi, artmış duvar gerilimi veya doluş basınçları gibi hemodinamik değişikliklere bağlı olarak gelişebilir ya da metabolik bir kompensasyon mekanizmasını yansıtabilir. Hemodinamik stres sonucu gelişen membran hasarı karnitin kaybına yol açabilir (9). KY'nde karnitin kaybının miyokard fonksiyonunu ve prognozu ne derece etkilediği araştırılması gereken bir diğer noktadır. İlerleyen KY daha fazla karnitin kaybına, bu kayıp da daha kötü miyokard fonksiyonuna yol açarak bir kısır döngü oluşturabilir. Patel ve ark (48) miyokard karnitin konsantrasyonu ile KY'nin prognozu arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

Kalb yetersizliğinde karnitin tedavisi

Karnitin tedavisinden en çok yarar gören patoloji, primer sistemik karnitin eksikliği (SKE) nedeniyle çocuklarda gelişen kardiyomyopatiye bağlı KY'dir. Transport defekti sonucunda karnitin hücre içinde konsantre edilememesi bu hastalarda çok düşük doku düzeylerine yol açar. Karnitin tedavisiyle kas dokusunda karnitin eksikliği kısmen giderilir, bununla beraber klinik cevap genel olarak çok iyidir (4).

Erişkinde idiyopatik dilate kardiyomyopati, koroner, hipertansif veya valvüler kalb hastalığı sonucunda gelişen edinsel KY'nde miyokard karnitin düzeylerinde belirgin düşme, plazma karnitin düzeylerinde anlamli artış olur (9). Karnitin hücrede yüksek konsantrasyonda tutulmasını sağlayan mekanizmalarda meydana gelen yapısal veya fonksiyonel bozukluklar bu sonucu doğurabilir. Karnitin tedavisinin SKE'nde olduğu gibi miyokard karnitin açığını kısmen de olsa kapatarak kalb kası metabolizmasını düzeltmesi ve klinik iyileşme sağlaması beklenebilir. Hayvan deneylerinde bu yönde sonuçlar elde edilmiştir (11). KKY bulunan hastalarda karnitin tedavisinin rolünü inceleyen çalışmalar ise sınırlı sayıda ve küçük hasta gruplarını kapsamaktadır (49,50). Bu çalışmalarda karnitin ile semptom ve bulgularda, fonksiyonel kapasitede düzelleme, digoksin ihtiyacında azalma bildirilmiştir. **KKY'rtde** karnitin tedavisinin rolünü belirlemek üzere daha büyük hasta gruplarını içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KARNİTİNİN DİĞER KULLANIM ALANLARI

Aortokoroner bypass cerrahisi öncesinde karnitin kullanımı

Bohles ve arkadaşlarının (51) çalışmasında 20 hastaya cerrahi öncesi 2 gün süreyle 1 g/gün dozunda oral LK verilmiş, operasyondan önce 0.5 g'lık doz İV uygulanmış, sonuçta karnitin verilen hastalarda kontrol

grubuna göre miyokard SK ve ATP düzeylerinin arttığı, uzun zincirli ACK ve laktat düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Buna karşılık Demeyere ve arkadaşlarının (52) çalışmasında multipl aortokoroner bypass yapılan hastalara operasyon öncesi 3 veya 6 g İV karnitin verildiğinde kontrol grubuna göre miyokard ATP ve kreatin fosfat düzeyleri anlamli farklılık göstermemiştir.

Antrasiklin Kardiyotoksitesinin Önlenmesinde Karnitin Yeri

Doxorubicin ve daunorubicinin yol açtığı kardiyotoksik etkilerden SYA ve UZA KoA esterlerinin birikimi sorumlu tutulmuştur (7). Kemoterapi öncesinde ve sonrasında 3 gün süreyle 3 g/gün dozunda oral LK ve kemoterapi günü 1 g İV LK verilen 9 hastada serum CPK-MB düzeylerinde anlamli yükselme olmamıştır (53). 4 kür doxorubicin tedavisi alan 4 hastada EKO ile saptanan çevresel lif kısalmasının azami hızında anlamli düşme olurken karnitin ile aynı şekilde korunan 5 hastada 6 kür sonunda bu bulgu gözlenmemiştir (54). Elde edilen bu sonuçlar antrasiklinlere bağlı miyokard toksitesinin önlenmesi açısından umut vericidir ve daha geniş serilerde incelenmelidir.

Aterosklerotik Periferik Damar Hastalığında Karnitin

İskemi iskelet kasında kalp kasına benzer metabolik sonuçlara yol açar. Claudicatio intermittens! olan 20 hastada 3 hafta süreyle 4 g/gün dozunda oral LK uygulaması plaseboya göre yürüme kapasitesini %75 arttırmıştır (55). İskemik kasta TK düzeyi yükselmiş ve egzersiz sırasında laktat sentezi azalmış, iskemik ekstremitenin kan akımı değişmemiştir.

L-PROPİONİLKARNİTİN

L-propionilkarnitin (LPK) LK'in doğada bulunan güçlü bir analogudur (56). LK gibi kardiyovasküler patolojilerde olumlu etkiler gösterdiği saptanmış, iskemik miyokardı koruyucu etkisi eşdeğer dozda LK'e göre daha fazla bulunmuştur (57). LPK'in LK'e kıyasla daha güçlü etkisi SK kaynağı olması yanında propionil grubunun mitokondride süksinil KoA'ya dönüşerek sitrik asit siklusunda enerji kaynağı olarak kullanılması (58) ve LPK'in serbest radikalleri temizleyici etki yapması (59) ile açıklanabilir. KAH bulunan, çoğu Mİ geçirmiş kişilerde sistemik ve koroner dolaşımda hemodinamik değişikliklere yol açmadan, miyokard metabolizmasını düzelterek inotrop pozitif etki gösterdiği (60), stabil angina pektoris bulunan hastalarda kalb hızı, sistolik kan basıncı ve hız basınç çarpımı gibi parametreleri etkilemeden egzersiz kapasitesini arttırdığı (61), periferik damar hastalığında azami yürüme mesafesini LK'e göre daha fazla uzattığı (62) saptanmıştır.

SONUÇ

L-karnitin ve analogu L-propionilkarnitin iskemik kalb hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve periferik damar hastalığı gibi kardiyovasküler patolojilerde hücre e-

nerji metabolizmasını düzelterek klinikte de saptanabilen olumlu etkiler gösterirler. İyi tolere edilmeleri ve ciddi yan etkilerinin olmaması (63), etki mekanizmalarının farklı olması bu hastalıklarda konvansiyonel tedavi metodlarına yardımcı olarak kullanılmasını düşündürür. Böylece medikal tedavinin gücü artabilir. Bununla beraber küçük hasta gruplarında elde edilmiş deneyimlerin uzun vadeli, randomize kontrollü büyük çalışmalarda doğrulanması gereklidir. Yine de, karnitin son zamanlarda gelişen metabolik tedavi konsepti açısından önemli bir ilaç gibi görünmektedir ve bu ilacın etkilerinin konvansiyonel ilaçlarla karşılaştırılması ilginç olacaktır.

KAYNAKLAR

- Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, Di Lisa F. Carnitine: metabolism and clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta* 1989; 183:3-12.
- Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease I. Metabolism of glucose, glycogen, free fatty acids and ketone bodies. *Am Heart J* 1968; 76:685-98.
- Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36:413-59.
- Tein I, De Vivo DC, Bierman F et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res* 1990; 28:247-55.
- Shug AL, Thomsen JH, Folts JD et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys* 1978; 187:25-33.
- Suzuki Y, Kamikawa T, Kobayashi A et al. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. *Jpn Circ J* 1981; 45:687-94.
- Ferrari R, Visioli O. Effects of L-carnitine in coronary artery disease patients. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. L-carnitine and its role in medicine. London: Academic Press, 1992:265-82.
- Regitz V, Shug AL, Schöler S et al. Herzinsuffizienz bei dilatativer kardiomyopathie und koronarer herzerkrankung-beitrag biochemischer parameter zur beurteilung der prognose. *Dtsch Med Wschr* 1988; 113:781-6.
- Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol* 1990; 65:755-60.
- Folts JD, Shug AL, Koke JR, Bittar N. Protection of the ischemic dog myocardium with carnitine. *Am J Cardiol* 1978; 41:1209-14.
- Paulson DJ, Schmidt MJ, Traxler JS et al. Improvement of myocardial function in diabetic rats after treatment with L-carnitine. *Metabolism* 1984; 33:358-63.
- Bremer J. Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1420-80.
- Di Donato S, Gararaglia B, Rimoldi M, Carrara F. Clinical and biomedical phenotypes of carnitine deficiencies. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. L-carnitine and its role in medicine. London: Academic Press, 1992: 81-98.
- Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta* 1980; 630:22-9.
- Ramsay RR, Tubbs PK. The mechanism of fatty acid uptake by heart mitochondria: an acylcarnitine-carnitine exchange. *FEBS Lett* 1975; 54:21-5.
- Idell-Wenger JA, Grottyhann LW, Neely JR. CoA and carnitine distribution in normal and ischemic hearts. *J Biol Chem* 1978;253:4310-18.
- Christiansen RZ, Bremer J. Active transport of butyrobetaine and carnitine into isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta* 1976; 448:562-77.
- Brass EP, Hoppel CL. Relationship between acid-soluble carnitine and coenzyme A pools in vivo. *Biochem J* 1980; 190:495-504.
- Harper P, Elwin CE, Cederblad G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:555-62.
- Uematsu T, Itaya T, Nishimoto M et al. Pharmacokinetics and safety of L-carnitine infused IV in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:213-6.
- Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. L-carnitine and its role in medicine. London: Academic Press, 1992: 5-19.
- Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97:375-88.
- Oram JF, Wenger JI, Neely JR. Regulation of long chain fatty acid activation in heart muscle. *J Biol Chem* 1975; 256:73-8.
- Randle PJ. Regulation of glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac muscle. *Circ Res* 1976 (Suppl 1):38:8-15.
- Lysiak W, Lilly K, Di Lisa F et al. Quantitation of the effect of L-carnitine on the levels of acid-soluble short chain acyl CoA and CoASH in rat heart and liver mitochondria. *J Biol Chem* 1988;263:1511-16.
- Peppine CJ. A new therapeutic approach to myocardial ischemia. Editorial. *J Myocardial Isch* 1993; 5:9-10.
- Shrago E, Shug AL, Sul H et al. Control of energy production in myocardial ischemia. *Circ Res* 1976; 38(Suppl 1):75-9.
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S et al. Metabolic changes during postischemic reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20(Suppl 2): 119-33.
- Katz AM, Messineo FC. Lipid membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium. *Circ Res* 1981; 48:1-16.
- Pande SV, Blanchaer MC. Reversible inhibition of mitochondrial adenosine diphosphate phosphorylation by long chain acyl CoA esters. *J Biol Chem* 1971; 246:402-11.
- Ferrari R, Cucchini F, Visioli O. The metabolical effects of L-carnitine in angina pectoris. *Int J Cardiol* 1984; 5:213-6.
- Rizzon P, Biasco G, Di Biase M et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* 1989; 10:502-8.

33. Laschi R. L-carnitine and ischemia. A morphological atlas of the heart and muscle. Fondazione Sigma Tau, 1987: 53-85.
34. Schiavoni G, Pennestri F, Mongiardo R et al. Cardiodynamic effects of L-carnitine in ischaemic cardiopathy. *Drugs Exptl Clin Res* 1983; 9:171-85.
35. Thomson JH, Shug AL, Yap VU et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979; 43:300-6.
36. Reforzo G, De Andreis PL, Rebaudo F, Tibaldi M. Effects of high doses of L-carnitine on myocardial lactate balance during pacing induced ischemia in aging subjects. *Curr Ther Res* 1986; 40:374-83.
37. Cherchi A, Lai C, Angelino F et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23:569-72.
38. Canate C, Terrachini V, Biagini A et al. Bicycle ergometer and echocardiography study in healthy subjects and patients with angina pectoris after administration of L-carnitine: Semiautomatic computerized analysis of M-mode tracings. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26:221-4.
39. Orlando G, Rusconi C. Oral L-carnitine in the treatment of chronic cardiac ischemia in elderly patients. *Clin Trials J* 1986; 23:338-44.
40. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ Res* 1984; 55:135-54.
41. Suzuki Y, Kamikawa T, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acids. *Jpn Circ J* 1981; 45:552-5.
42. Imai S, Matsui K, Nakazawa M et al. Anti-arrhythmic effects of (-)-carnitine chloride and its acetyl analogue on canine late ventricular arrhythmia induced by ligation of the coronary artery as related to improvement of mitochondrial function. *Br J Pharmacol* 1984; 82:533-42.
43. Kobayashi A, Suzuki Y, Kamikawa T et al. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias after coronary reperfusion. *Jpn Circ J* 1983; 47:536-42.
44. Palazzuoli V, Mondillo S, Faglia S et al. The evaluation of the antiarrhythmic activity of L-carnitine and propafenone in ischemic cardiopathy. *Clin Ter* 1993; 142:155-9.
45. Rebuzzi AG, Schiavoni G, Amico CM et al. Beneficial effects of L-carnitine in the reduction of the necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Exptl Clin Res* 1984; 10:219-23.
46. Lopaschuk GD, Spafford M, Davies NJ, Wall SR. Glucose and palmitate oxidation in isolated working rat hearts reperfused after a period of transient global ischemia. *Circ Res* 1990; 66:546-53.
47. Broderick TL, Quinney HA, Barker CC, Lopaschuk GD. Beneficial effect of carnitine on mechanical recovery of rat hearts reperfused after a transient period of global ischemia is accompanied by a stimulation of glucose oxidation. *Circulation* 1993; 87:972-81.
48. Patel AK, Thomson JH, Kosolcharoen P, Shug AL. Myocardial carnitine status: clinical, prognostic and therapeutic significance. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. *L-carnitine and its role in medicine*, London: Academic Press, 1992: 325-35.
49. Ghidini O, Azzurro M, Vita G, Sartori G. Evaluation of the therapeutic efficacy of L-carnitine in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26:217-20.
50. Kobayashi A, Masumura Y, Yamazaki N. L-carnitine treatment for congestive heart failure-experimental and clinical study. *Jpn Circ J* 1992; 56:86-94.
51. Bohles H, Noppeney TH, Akcetin Z et al. The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Curr Ther Res* 1986; 39:429-35.
52. Demeyere R, Lonrants P, Weidler B et al. Cardioprotective effects of carnitine in extensive aortocoronary bypass grafting: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Anesth-Analg* 1990; 71:520-8.
53. De Leonardis V, Neri B, Bacalli S, Cinelli P. Reduction of cardiac toxicity of anthracyclines by L-carnitine: Preliminary overview of clinical data. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5:137-42.
54. De Leonardis V, De Scalzi M, Neri B. Echocardiographic assessment of anthracycline cardiotoxicity during different therapeutic regimens. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987; 7:307-11.
55. Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G et al. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine. *Circulation* 1988; 77:767-73.
56. Ferrari R. Aspetti farmacologici della propionil L-carnitina. *Cardiologia* 1989; 34(Suppl 1):103-10.
57. Paulson DJ, Traxler J, Schmidt M et al. Protection of the ischemia and reperfusion, carnitine transport, and fatty acid oxidation. *Cardiovasc Res* 1986; 20:536-41.
58. Davis AJ, Spydevold O, Bremer J. Pyruvate carboxylase and propionyl CoA carboxylase as anaplerotic enzymes in skeletal muscle mitochondria. *Eur J Biochem* 1980; 110:255-62.
59. Packer L, Valenza M, Serbinova E et al. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionylcarnitine against ischemia-reperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288:533-7.
60. Bartels GL, Remme WJ, Pillay M et al. Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionylcarnitine in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:157-64.
61. Lagioia R, Scrinio D, Mangini SG et al. Propionyl-L-carnitine: a new compound in the metabolic approach to the treatment of effort angina. *Int J Cardiol* 1992; 34:167-72.
62. Brevetti G, Perna S, Sabba C et al. Superiority of L-propionylcarnitine vs L-carnitine in improving walking capacity in patients peripheral vascular disease: an acute, intravenous, double-blind, cross-over study. *Eur Heart J* 1992; 13:251-5.
63. Fernandez C. Profile of long-term L-carnitine therapy in cardiopathy patients. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. *L-carnitine and its role in medicine*. London: Academic Press, 1992: 337-41.