

Karnitin: Sentez, Metabolizma, Fonksiyon ve İskemik Kalpte Terapötik Önemi

CARNITINE: SYNTHESIS, METABOLISM, FUNCTION AND THERAPEUTIC IMPORTANCE IN THE ISCHEMIC HEART

Gönen DENİZ*

* Doç.Dr.,Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, ANKARA

Özet

Karnitin kas dokusu ve miyokarda yüksek konsantrasyonda bulunan ve vücutta doğal olarak mevcut olan bir bileşiktir.

İnsanlarda beyin, karaciğer ve böbrekte Trimetillizin'den sentez edilir. Kaslar karnitini kandan temin eder. Bu madde uzun zincir yağ asitlerinin sitoplazmadan, β -oksidasyonun cereyan ettiği mitokondri içine transportunda önemli bir faktördür.

Normal miyokard, enerjisinin çoğunu yağ asitlerinin oksidasyonundan temin eder; ancak bu süreç miyokardiyal iskemide kesin olarak zayıflar. Yağ asitlerinin enerji metabolizmasının bu inhibisyonu mitokondri içi β -oksidasyonunun inhibisyonuna dayanır. Kalpte iskemiyeye uzun zincir yağ asitlerinin dokuda birikimi eşlik eder.

Karnitin iskemik kalpte enerji üretimi için kritik bir faktördür. Biyokimyasal ve fizyolojik çalışmalar karnitin uygulamasının iskemik kalpte faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla beraber bu alanda cevaplanmadan kalan bir çok soru daha ileri çalışmalar için kuvvetli birer stimulan olarak bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karnitin, Biosentez, Yetersizlik, Miyokardiyal enerji metabolizması, İskemik kalp

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:55-62

Summary

Carnitine is a naturally occurring compound in the body, found in high concentration in myocardium and muscular tissue.

In humans it is synthesized from Trimethyllysine in liver, brain and kidney. Muscles takes up carnitine from in the transport of long-chain fatty acids from the cytoplasm to the intramitochondrion, where β -oxidation takes place.

The normal myocardium obtains most of its energy from the oxidation of fatty acids, but this process declines sharply in myocardial ischemia. This inhibition of the energy metabolism of fatty acids is based on inhibition of the intramitochondrial β -oxidation. Ischemia of the heart is accompanied by the tissue accumulation of long-chain fatty acids.

Carnitine is a crucial factor for energy production in the ischemic muscle. Biochemical and physiological studies suggest that the administration of carnitine may benefit the ischemic heart. Although a series questions remain unanswered in this field, they serve as strong stimulants for further researches.

Key Words: Carnitine, Biosynthesis, Deficiency, Myocardial energy metabolism, Ischemic heart

T Klin J Med Sci 1999, 19:55-62

Karnitin tabiatta yaygın olarak bulunan küçük molekül ağırlıklı bir non-protein aminoasit derivesidir. Hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek, bitkisel kaynaklılarda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur (1-3). İlk defa 1905 yılında et ürünlerinde

Geliş Tarihi: 18.06.1998

Yazışma Adresi: Dr.Gönen DENİZ
GATA ve AskeriTıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD
06018 Etlik, ANKARA

T Klin J Med Sci 1999, 19

keşfedilmiş ve kasın bir nitrojen üyesi olarak tanımlanmıştır (4). Bu tarihlerde Frankel ve arkadaşları tarafından Tenebrio molitor denen un kurtçukları larvası için bir büyüme faktörü olduğu ileri sürülen karnitin (5), keşfinden ancak 50 yıl sonra yağ asidi metabolizmasındaki rolünün saptanmasını takiben önem kazanmaya başlamış, son on yılda primer ve sekonder tip yetersizliği ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır (6-8).

Özellikle yüksek enerji ihtiyacı duyan ve bu enerjinin kaynağı olan uzun zincir yağ asitleri oksi-

dasyonunun yüksek derecede olduğu iskelet kası ve miyokard gibi dokularda en yüksek konsantrasyonda bulunan (9,10) karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan, hücrelerin enerji deposu olarak bilinen mitokondri içine transportunu sağlayan, yani bu asitlerin mitokondriyal transmembranal hareketleri için taşıyıcı rolü oynayan ve dolayısıyla bu mevkide beta oksidasyonları için vasıta olan esansiyel bir maddedir (11-13). Karnitin yağ asitlerinin oksidasyonundaki görevi dışında aerobik karbonhidrat metabolizmasını fasilite eder, oksidatif fosforilasyon hızını artırır ve bazı organik maddelerin itrahını artırır (14,15).

Karnitin, beta oksidasyonları için uzun zincir yağ asitlerinin mitokondriyal matriks içine taşınmalarını sağlar. Bu sürecin inhibisyonu halinde (örneğin, miyokardiyal karnitin yetersizliğine bağlı olarak spontan gelişen hastalıklarda veya kuvvetli bir karnitin açıl-transferaz inhibitörü olan aminokarnitinin eksperimental uygulanmasında) kalp dokusunda uzun zincirli açilkoenzimA birikimi başgösterir ki, bu esterler sellüler membranları deforme edebilme özelliğine sahiptir (16).

Yağ asidi metabolizmasındaki görevi nedeniyle özellikle kardiyak enerji metabolizmasında kritik bir rol oynayan karnitinin kardiyomiyopati ve miyokardiyal iskemide klinik öneminin gözardı edilemeyeceği vurgulanmaktadır (6,17,18).

Biyokimyası

Karnitin "Beta hidroksi gama trimetil aminobütirik asit" formülünde olup kimyasal yapı olarak asetilkoline benzer. Bir asimetrik karbon atomuna sahip olması nedeniyle D ve L formlarına sahiptir. Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir (5,19,20).

Karnitin özellikle et, süt ve süt ürünlerinde bol bulunur (3,11). Karnitin içeriği hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek iken bitkisel besinlerde düşük olması nedeniyle vejeteryan sıhhatli kişilerde endojen biyosentezi önem taşır.

Vücut total karnitin stoğunun %98'i iskelet ve kalp kasında, %1.6'sı karaciğer ve böbreklerde, %0.6'sı ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Karnitinin radyoimmünojenik ve fluorometrik ölçüm yöntemleriyle biyolojik sıvılarda saptanması mümkündür (9,21).

Karnitin ihtiyacı ya diyetten ya da öncelikle karaciğer ve böbrekte sentezi suretiyle karşılanır. Ancak en yüksek karnitin konsantrasyonuna sahip dokuların karnitini sentez etme yeteneği yoktur, karnitini kandan almak zorundadırlar. Bu durum kasları ve özellikle miyokardı karnitin yetersizliğine çok duyarlı kılmaktadır (22,23).

Biyosentezi

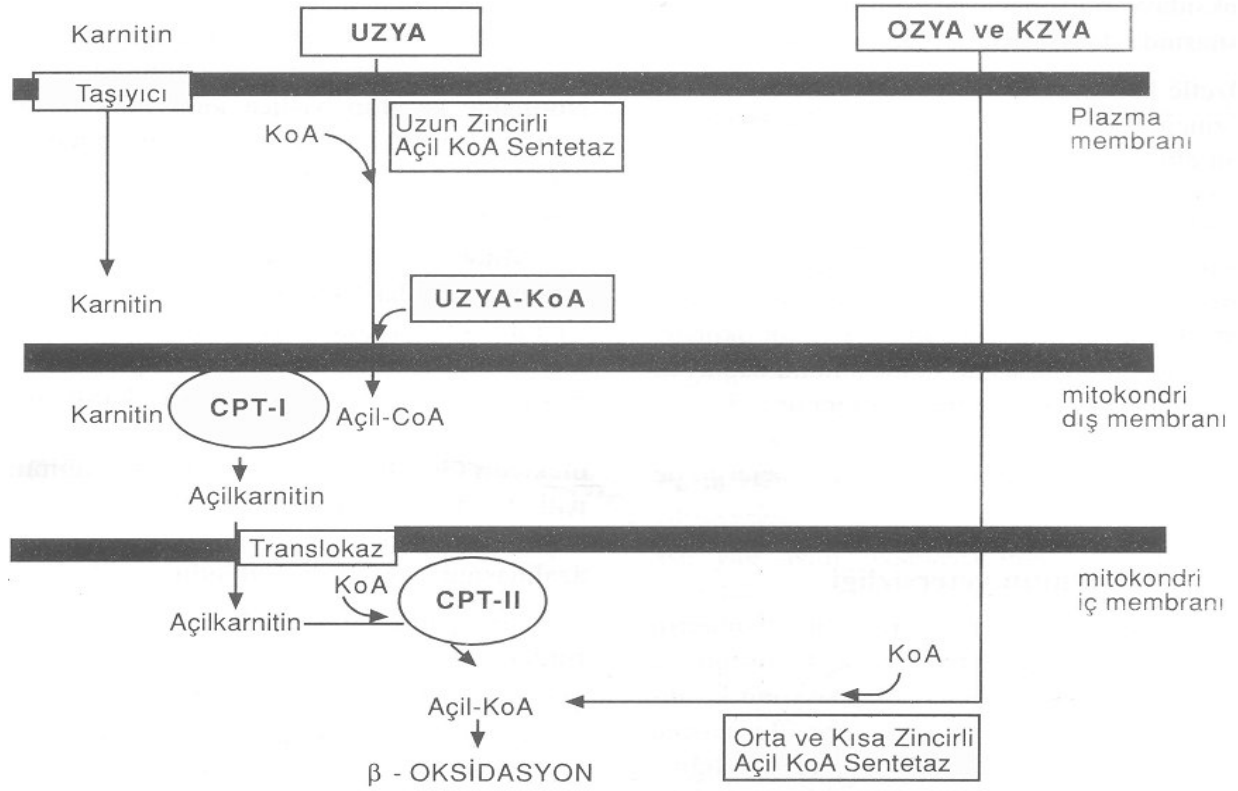
Biyosentez yolağı beş basamakta tamamlanır (1,5,12). Biyosentez için iki önemli aminoasit gerekli olup bunlardan biri lizin, diğeri metionindir. Sentezin birinci basamağı proteine bağlı lizinin metilasyonudur, metilleyici ajan 5'-adenozilmetionindir (SAM), oluşan madde trimetillizindir. İkinci basamakta 3-hidroksitrimetillizin, üçüncü basamakta deoksikarnitinaldehid, dördüncü basamakta ise deoksikarnitin oluşur. Beşinci ve son basamakta etkili katalizör enzim deoksikarnitin hidrosilazdır, bu enzimin etkisiyle karnitin oluşur. Deoksikarnitin karnitine hidrosilasyonu karaciğer, beyin ve epididimler ve insanlarda ayrıca böbreklerde cereyan edebilmektedir. Kalan diğer dokularda ilgili basamakta enzim faaliyeti olmadığından karnitin sentezi yapılamamaktadır (örneğin kaslarda).

İskelet ve kardiyak kaslardaki karnitin konsantrasyonu plazmadan sırasıyla 20 ve 40 kat daha yüksektir. Bu kadar yüksek bir konsantrasyon gradienti özel bir transport mekanizmasını lüzumlu kılar, bu da metabolik enerji ile sürdürülen aktif transport mekanizmasıdır (7,9). Diferide olduğu gibi taşıyıcı sistemdeki defektler ve iskemik şartlar karnitin miyokardiyal seviyesinin azalmasına, buna mukabil plazma seviyelerinin yükselmesine sebep olabilmektedir (1).

Mitokondride yağ asidi oksidasyonu

Yağ asitlerinin katabolizması için ana yolak yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı ve beta oksidasyonudur (Şekil 1).

a. Hücreler tarafından kan dolaşımından çekilen serbest yağ asitlerinin önce hücre içinde açilkoA derivelerinin şekillenmesi suretiyle aktive edilmeleri gereği vardır. Hücrelerde yağ asidinin yapısına bağlı olarak iki aktive edici sistem bulunmaktadır:

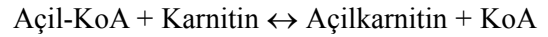


Şekil 1. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı KZYA-kısa zincirli yağ asitleri, OZYA- orta zincirli yağ asitleri, UZYA-uzun zincirli yağ asitleri, CPT-I, II-karnitil palmitoil transferaz I, II.

1. "Endoplazmik retikulum açil-KoA sentetaz" enzimi (thiokinaz) uzun zincir yağ asitlerini (12 veya daha fazla karbon atomlu) aktive eder.

2. "Mitokondriyal iç membran açil-KoA sentetaz" enzimi orta zincir yağ asitleri (4-10 karbonlu) ve kısa zincir yağ asitlerini (asetat ve propiyonat) aktive eder. Kısa zincir yağ asitleri sitoplazmadan mitokondriye serbestçe geçebilirler. Ancak uzun zincir yağ asitleri geçemez, yani mitokondriyal membran aktive edilmiş uzun zincir açil-KoA esterlerine geçirgen değildir. Dış membranın aşılabilmesi için adı geçen esterlerin karnitinle kombine olup açilkarnitine dönüşümü gereklidir (1,12,23, 24).

b. Açilkarnitin oluşum reaksiyonu "Karnitin palmitoyl transferaz-I (CPT-I)" enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzim yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı teşkil eden uzun zincir açil-koA'yı lipojenaz yolağından oksidasyon yolağına çekmeye çalışır (29). Mitokondriyal dış membranda bulunan bu enzim uzun zincir açil-koA'yı açilkarnitine dönüştürür (22,25,26).



c. Açilkarnitinin mitokondriyal iç membrandan geçişine mitokondriyal translokaz enzimleri aracılık ederler. Bunlar hem serbest karnitin hem de esterlerinin membranlarda her iki yöne transportunu sağlarlar. Karnitin-açilkarnitin translokaz enzimi iç membran karnitin değişim transporter'ı gibi hareket eder, açilkarnitin içeri taşınır.

d. İç membran iç yüzeyinde bulunan "Karnitin palmitoyl transferaz-II (CPT-II)" enzimi, bu yüzeye transloke olan açil grubunun KoA havuzundan çekilen KoA'ya transferini katalize eder, mitokondriyal matrikste tekrar açil-KoA şekillenir, karnitin açığa çıkar (24).



e. Açil-KoA beta oksidasyona uğrar, oluşan asetil-KoA Krebs veya sitrik asit siklusuna dahil olur, bir seri reaksiyon sonucu enerji oluşur. Serbest karnitin ise sonra plazmaya döner ve tekrar yeni bir uzun zincir açil-KoA ile reaksiyona girebilir. Yağ

asidi oksidasyonu sonucu ATP oluşur, bu oksidasyon esnasında da ATP'ye ihtiyaç vardır (1).

Özetle karnitin, hücrede sitoplazmada mevcut uzun zincirli yağ asitlerinin, beta oksidasyonun cereyan ettiği mitokondriyal matrikse transportunda esansiyel rol oynamaktadır. İntramitokondriyal olarak oluşan kısa zincir açıl rezidülerinin eliminasyonu ve fizyolojik olmayan bazı bileşiklerin (benzoik, pivolik asitler) eliminasyonu ve yakalanmasında da rol oynayan karnitin, ayrıca mitokondri içinde pirüvatın sitrik aside dönüşümünü sağlayan "pirüvat dehidrogenaz" enzimi ile yine mitokondri içinde ATP/ADP değişimini kontrol eden "adenin nükleotid translokaz" enzimlerinin aktivitelerini de düzenler (4,14,15).

Karnitin yetersizliği

Yağ asidi oksidasyonunda rol alan enzimlerin yetersizlikleri, karnitin alımı veya biyosentezin bozulması sonucu yağ asitleri oksidasyonu kesintiye uğramakta ve birçok semptomların oluşmasına neden olmaktadır. Esasen karnitin yetersizliğine bağlı miyopati ve kardiyomiyopatinin patojenezinde, özellikle kaslarda deoksikarnitin sentez kapasitesinin düşmesi ve transport sürecinin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Nitekim karnitin yetersizliği, ilk defa insanlarda lipid birikimli miyopati şeklinde iskelet kaslarında gösterilmiştir (12,27,28).

a. Primer karnitin yetersizliğinde lipid metabolizmasının şiddetle etkilendiği ve kaslarda yağ depolanması sonucu kardiyak ve iskelet kaslarında fonksiyonel bozukluklar gözlenmiştir. Renal reabsorpsiyon ve kas hücrelerine karnitin transportunda görülen defektlerin sorumlu tutulduğu (30,31) bu yetersizlik iki farklı formda tanımlanmaktadır:

1. Miyopatik sendrom: Bu sendromda serum karnitin seviyesi normal, fakat kas seviyesi düşüktür. Öncelikle kas zayıflığı ile karakterize bir durumdur, kas liflerinde aşırı lipid birikimi mevcut olup biyopside kas liflerinde yağ infiltrasyonu gözlenir (4,9).

2. Sistemik Sendrom: Bu sendromda hem serum hem de doku karnitin seviyeleri anormal şekilde düşük bulunur. Öncelikle kardiyomiyopati mevcudiyetiyle karakterizedir, ayrıca ensefalopati, iskelet kası ve karaciğer dokusunda yağ depolan-

ması dikkat çeker. Oluşunda renal tübüler, intestinal mukoza ve kasta karnitin membran transportundaki bir zaafiyet sorumlu tutulmaktadır (4,11). Normalde karnitin başlıca idrar yolu ile atılır ve %98'i geri emilir, reabsorpsiyon bozulduğunda karnitinin üriner itrahi artar, geri emilim azalır, plazma-doku karnitin düzeyi düşer.

Mitokondri membranında açilkarnitin taşınmasında rol alan "karnitin/açilkarnitin translokaz" enzim yetersizliğine bağlı yetmezlik resesif karakter göstermekte ve hastalarda hipoketotik koma, hiperamonemi, kardiyomiyopati, kardiyak aritmi ve iskelet kas zayıflığı gibi semptomlar gözlenmektedir (30). Primer karnitin yetersizliğinin miyopatik ve sistemik formları iyi bilinmekte olup erken teşhis ve rasyonel tedavi, morbidite ve mortalitenin azalmasında son derece etkindir.

Miyopatik ve sistemik karnitin yetmezliği terimleri yerine son senelerde "Semptomatik karnitin yetmezliği" terimi kullanılmaktadır.

b. Sekonder karnitin yetersizliği ise bir çok metabolik hastalıkta tanımlanmıştır. Daha çok karnitin itrahinin aşırı olduğu tübüler rahatsızlıklar ve kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır. Muhtelif dokulardaki eksikliğine rağmen serum karnitin seviyeleri normaldir (9,11,32).

Kronik üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan pivalat içeren antibiyotikler (pivampisilin gibi) ve antiepileptik olarak kullanılan valproik asit yapısındaki ilaçlar (sodyum valproat gibi) uzun süreli tedavilerde sekonder karnitin yetersizliğine yol açabilmektedir (15,26).

Miyokardial iskemide karnitin

İskemik miyokardiyumda yağ asidi metabolizmasının bozulmasında karnitin yetersizliğinin rolü vurgulanmakta ve aktive edilmiş uzun zincir yağ asitlerinin ve özellikle uzun zincir açilkarnitinlerin birikimi iskemik kalp hastalığının patojenezinde bir major faktör olarak kabul edilmektedir.

Önemli enerji kaynakları olarak başta yağ asitleri, glukoz, laktat, piruvat (glikoliz neticesi) ve daha az olmak üzere asetat, keton cisimleri ve aminoasitler sayılabilir. Glikoliz esnasında oluşan enerji ATP oluşumuna harcanır ve ATP şeklinde depolanır (29). Çok hızlı ancak kısa süreli kontrakte olan düz kas hücreleri daha az mitokondriye sahip olup ana

enerji (ATP) kaynakları glikoliz olayıdır. Daha yavaş, fakat uzun süreli kontrakte olan çizgili kaslar mitokondri yönünden zengin olup ATP ihtiyaçlarının çoğunu yağ asidi (%90) ve glukozdan sağlarlar. Bu nedenle miyokarda (çizgili kas) oluşan ATP'nin ana kaynağı yağ asitleridir. Ancak iskemi hali ve eksersiz artışı gibi oksijen temininin yetmediği durumlarda karbonhidratlar önemli kaynak olur. Anoksik şartlarda kalpte enerji ihtiyacını karşılamada oksidasyon için daha az oksijen gerektiren glikoliz tercih edilir ve yağ asitlerinin kullanımını kısıtlanır, neticede biriken açilkarnitinler "Na⁺-K⁺ATP'az"ı ve Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarını inhibe ederek K⁺ kaybı ve Ca⁺⁺ birikimine neden olabilir (33-35).

İskemi oluşturulmuş izole miyokardiyal dokularda ve miyokard infarktüsünden ölenlere ait infarkte miyokardiyal bölgelerdeki karnitin seviyeleri normal kalp dokusundan daha düşük bulunmuştur (3,36). Miyokardiyal iskemi esnasında yetersiz kan temini nedeniyle oksijene bağımlı yağ asidi metabolizmasının bozulmasıyla ilgili olarak plazma yağ asidi seviyelerinde anormal artış, enerji üretiminde düşüş, uzun zincir açilkoenzim-A esterleri ve uzun zincir açilkarnitin birikimi ve birlikte karnitin kaybı saptanmaktadır. Bu kayıp karnitin ya dokulardan sızmasına ya da açilkarnitine esterleşmesine bağlanmaktadır. Miyokardiyal seviyeleri artan uzun zincir açilkoenzimA esterleri muhtelif mekanizmalarla iskemik hasarı arttıran özelliğe sahiptir. Örneğin yüksek konsantrasyonlarda kendi oksidasyonlarını inhibe ederler, uzun zincir yağ asitlerinin aktivasyonundan sorumlu yağ asidi açilkoenzim A sentetaz üzerinde inhibitör etki gösterebilir ve nihayet en önemli olarak mitokondriyal "Adenin Nükleotid Translokaz" enzimini inhibe ederler ki bu enzim mitokondrial membranda ADP ve ATP arasındaki birebir değişimden sorumludur (35,37,38). Na⁺K⁺ATPaz enzimi de, uzun zincir yağ asidi açil-KoA esterlerinin intrasellüler konsantrasyonunun artışı neticesi inhibe olmaktadır. Sonuçta bu önemli transport sürecinin kırılması sitoplazmik ATP konsantrasyonlarının azalmasına yol açmakta dolayısıyla miyokardiyal iskemiyi artırabilmektedir. Bu gerçek karşısında karnitin bu süreci engelleyerek iskemide faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (39,40).

İskemi esnasında veya öncesinde eksojen olarak verilen karnitin doku serbest karnitin azalmasına ve uzun zincir açilkoenzim A esterlerinin artışına mani olduğu, dolayısıyla "Adenin Nükleotid Translokaz" enzim inhibisyonunu tersine çevirdiği eksperimental çalışmalarda gösterilmiştir (36,41). Açilkarnitinler özellikle aritmilerin oluşumundan sorumlu tutuluyor, miyokardial infarktüs arkası karnitin uygulamasının infarkte bölgeyi daralttığı ve aritmeye karşı koruduğu iddia edilmektedir (9,11).

Kalpte (KoA)'nın %85'i mitokondride, karnitin ise %90'ı mitokondri dışındadır. Dağılımdaki bu farklılık yağ asitlerini lipid sentezinden ziyade oksidasyona teşvik etmektedir. Karnitin eksikliği ise yağ asidi oksidasyonunu engelleyeceğinden kalp hücresinde trigliserid birikimine neden olmaktadır.

Propionil-karnitin iskemik miyokardı L-karnitinden daha iyi korumaktadır. Çünkü karnitin bu esterinin miyokard hücrelerindeki transport hızı daha yüksek ve yağ asidi utilizasyonundaki etkileri daha farklıdır (18,41). L-karnitin ve asetil-karnitinden farklı olarak, propionil-karnitinde bulunan propionil grubu süksinil-KoA'ya dönüşerek Krebs siklusuna girmekte ve enerji substratı olarak da kullanılmaktadır. Böylece hedef hücrelerde enerji metabolizmasını düzelterek bu hücrelerdeki fonksiyonel bozuklukların iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Klinik bir başka çalışmada propionil-karnitin, günlük yaşamdaki anjinal şikayetleri azaltmada diltiazem kadar etkili bulunmuştur. Propionil-karnitin bazı çalışmalarda akut, kısa süreli kullanımında anti-iskemik etkilerinin belirgin olmadığı ileri sürülmüşse de bu çalışmada 1500 mg/gün dozunda ve oral olarak iki hafta gibi uzun süreli bir kullanımı sonucu anti-iskemik etkilerinin belirgin olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Propionil-karnitin bu çalışmada maksimal egzersiz testinde 0.1 mV ST segment depresyonu oluşumuna kadar geçen süreyi uzatmış ve iskemik eşiği yükseltmiştir. Ancak ne istirahat ve ne de egzersiz esnasında kan basıncı ve kalp atım sayısı üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu da propionil-karnitin anti-iskemik etkisinin hemodinamik olmaktan çok metabolik etkilerine bağlı olduğunu göstermektedir (42,43).

Dialize giren böbrek hastalarında dializ sırasında karnitin kaybına bağlı olarak hipertrigliseridemi, kardiyomiyopati ve kardiyak yetmezlik gelişmesi kolaylaşmaktadır (31). İntermittent hemodiyaliz uygulanan renal yetmezlikli hastalarda sıklıkla gelişen kardiyomiyopatide karnitin uygulaması son derece faydalı bulunmuştur (1,3).

İskelet kaslarındaki iskemi, lipit ve karnitin metabolizmasında belirgin bozukluklara sebep oluyor, bunlarda karnitin uygulaması özellikle "intermittent claudication" dan şikayeti olanlarda yürüme toleransını artırabilmektedir (44,45).

Karnitin uygulanmasının iskemik miyokardın sınırlı sağlanan oksijeni daha randımanlı kullanımını temin edebileceği iddia ediliyor. Miyokardial iskemi başlangıcının kesin belirtilerinden biri olan anjina pektoris tedavisi veya önlemede kullanılan nitratlar ve propranolol gibi farmakolojik ajanların çoğu bir iş veya hareket esnasında miyokardial enerjinin asgari kullanılması için miyokardial oksijen kullanımını determinantlarını değiştirirken, bunlarda karnitin uygulanması ise koroner yetersizlik gelişmesi öncesi iskemik kalbin daha yüksek enerji seviyesine ulaşmasına imkan sağlamaktadır (46).

Aortokoroner bypass ameliyatında, preoperatif L-karnitin uygulanmasının miyokardial enerji metabolizması ile ilgili parametrelerin normalleştirilmesinde faydalı ve etkili olabileceği kanıtlanmıştır. Cerrahi uygulamadan iki gün önce iki gün müddetle 1 g/gün oral ve operasyonun hemen öncesi 0.5 g (iv) karnitin uygulanan kişilerde miyokardiyal serbest karnitin seviyesinin arttığı, uzun zincir açilkarnitin azaldığı ve miyokardiyal ATP konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (1,35).

Uzun zincirli yağ asitlerinin diabetik sıçanların sinirlerinde biriktiği ve bunların muhtemelen plazma ve mitokondriyal membran yapısını ve sinir enerji metabolizması ve/veya membran proteinlerinin fonksiyonlarını bozdukları ve L-karnitin ve onun esteri asetil karnitin enerji oluşumu için esterifiye olmamış yağ asitlerinin beta oksidasyonunu sağlayarak diabetik sıçanlarda motor sinir iletim hızında düzeltme yaptıkları bildirilmiştir. Ödül alan bir çalışmamızda, alloksan diyabetik sıçanlarda L-karnitin tedavisinin santral ve periferik sinirlerdeki elektrofizyolojik anormallikleri düzeltici etkilerini

gözledik ve bu tür sıçanlarda L-karnitin santral (sوماتosensoriel evoked potential-SEP) ve periferik (sinir iletim hızı) anormallikleri düzelttiğini ilk kez kanıtladık (43,47,48).

Son zamanlarda karnitin ile ilgili birçok spekülasyonlar yapılmaktadır. Bunlardan biri stresin ortaya çıkardığı fiziksel ve zihinsel yorgunluğun karnitin tedavisi ile ortadan kaldırılabilirliği. Kronik yorgunluk sendromunda özellikle açilkarnitin birikimi ve mitokondriyal açilKoA/KoA oranının bozulduğu gösterilmiştir (48). Bir diğeri, karnitin zayıflatıcı etkisidir. Karnitin bağlı olarak yağ asitlerinin daha çok alınıp ve metabolize edilmesi ile yıkımın çok hızlı cereyan etmesini ve dolayısıyla kilo kaybı sağlayabileceği ifade edilmektedir. Bunun yanında fertilitede de etkili olduğu özellikle sperm kalite, sayı ve motilite açısından gelişmesinde faydalı olabileceği iddiası vardır (3,23,49). Karnitin kan glukoz seviyesinin regülasyonunda rolü olduğu da ifade ediliyor. Son zamanlardaki çalışmalar hipoglisemik ajanların karnitin/açilkarnitin translokaz enziminin kuvvetli inhibitörleri olduğu gösterilmiştir (50-53).

Karnitin 1986 yılında pirimer karnitin yetersizliği tedavisinde kullanılmak üzere bir "orphan drog" olarak FDA tarafından onaylanmış olup kapsül, tablet ve enteral likit şekilleri mevcuttur (4).

Sonuç

İskemik kalp hastalıklarında karnitin faydalı olabileceğini onaylayanlar yanında buna şüpheli bakanlar da mevcuttur. Ancak son zamanlarda dikkat çeken ilaçlardan biri olan karnitin iskemide kullanılmakta olan klasik ilaçlardan farklı bir mekanizmaya sahip olması nedeniyle bu tür hastalıkların kombine tedavisinde yer alabileceği ifade edilmektedir (1,42). L-karnitin uzun zincir açilkarnitin mitokondriyal birikimini selektif olarak azaltarak iskemik kalpte koruyucu etki gösterebileceği kanısı yaygındır (19).

Propiyonil karnitin uygulanan sağlıklı kişilerde kas karnitin ve esterlerinin düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmekte, bu nedenle adı geçen maddenin ancak kaslarda karnitin yetersizliği mevcudiyetinde kullanılması gereği vurgulanmaktadır (28). İskemide propiyonil L-karnitin koruyucu etkisi onun yağ asidi oksidasyonunu stimüle

etmesi yanında serbest radikallerin oluşumunu azaltmalarıyla da ilgili bulunmaktadır.

Günümüzde primer karnitin yetersizliği bulunan hastaların hangisinde karnitin tedavisinin faydalı olacağından önceden tespiti olanaksızdır. Bu nedenle kas karnitin eksikliği gösteren her hastaya standart diyetle birlikte üç ay süre ile oral-iv karnitin uygulaması önerilmektedir.

Bu makalede karnitini yeni bilgilerle yakından tanıtmak, metabolizma, fonksiyon ve özellikle iskemideki rolünü vurgulamaya çalıştık. Sonuç olarak karnitinle ilgili cevaplanmamış birçok soruların bulunduğu ve özellikle kardiyovasküler terapide kesin rolünün tanımlanabilmesi için daha birçok araştırmalara ihtiyaç duyulduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Pepine CJ. The Therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 1991; 13: 2-21.
- Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition, *J Nutr* 1988; 118: 541-7.
- Haeckel RB, Kaiser E, Oellerich M ve ark. Carnitine: Metabolism function and clinical application, *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 291-5.
- Marcus R, Coulston AM. Water soluble vitamins. In: Gilman AG, Rall TW, Nies SA, eds. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 8th ed. Macmillan, 1990: 1545-7.
- Bieber LL. Carnitine, *Ann Rev Biochem* 1988; 57: 261-83.
- Fujisawa S, Kobayashi A, Hironoko Y: Effect of L-carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. *Jpn Heart J* 1992; 33(5):693-705.
- Dhalla NS, Kolar F, Shah KR ve ark. Effects of some L-carnitine derivatives on heart membrane ATPases, *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5(Supp 11): 25-30.
- Treem WR, Stanley CA, Finegold DN ve ark. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblast, *New Eng J Med* 1988; 319: 1331-6.
- Bremer J. Carnitine-metabolism and functions, *Physiological Reviews* 1983; 63: 1420-80.
- Carrol JE, Brooke MH, Shumate JB, Janes NJ. Carnitine intake and excretion in neuromuscular diseases. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2693-8.
- Reouche CJ. Carnitine deficiency. *The Lancet* 1990; 335: 631-2.
- Siliprandi N, Lisa FD, Menabo R, Ciman M, Sartorelli L. Transport and functions of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 303-6.
- Hulsmann WO, Peschechera A, Martelli E. Carnitine and cardiac intertium. *Cardioscience* 1994; 5(2): 67-72.
- Balh JJ, Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 257-77.
- Holme E, Jodal U, Linsted S. ve ark. Effect of pivalic acid containing prodrugs on carnitine homeostasis. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 361-72.
- Hulsmann WC, Dubelaar ML. Carnitine requirement of vascular endotelial and smoot muscle cells in imminent ischemia. *Mol Cell Biochem* 1992; 21:125-9.
- Duncker DJ, Sassen LM, Bartels GI ve ark. L-propionylcarnitine does not effect myocardial metabolic or functional response to chronotropic and inotropic stimulation after repetitive ischemia in anaesthetized pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(3): 488-98.
- Shug A, Paulson D, Regitz V. Protective effects of propionyl-L-carnitine during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5(1): 77-83.
- DaTorre SD, Creer MH, Progwizd GM ve ark. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart, *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23(1): 11-22.
- Siliprandi N, Lisa D, Meenabo R. Clinical use of carnitine past, present and future. *Mol Cell Biochem* 1990; 88: 175-9.
- Marini S, Fasciglione GF, Giardina B. Radioimmunologic assay for L-carnitine determination, *Clinica Chimica Acta* 1996; 249:93-108.
- Madden MC, Wolkowicz PP, Pohost GM ve ark. Acylcarnitine accumulation does not correlate with reperfusion recovery in palmitat-perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1995; 268:2505-12.
- Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism, *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
- McGarry JD, Sen A, Esser V ve ark. New insights into mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *Biochimic* 1991; 73: 77-84.
- Kudo N, Barr AJ, Barr RL ve ark. High rates of fatty acid oxydation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5-AMP activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem* 1995; 270(229): 17513-20.
- Zelnik N, Fridkis S, Gruener N. Reduced carnitine and antiepileptic drugs cause relationship or co-existence. *Acta Pediatr* 1995; 84: 93-5.
- Aoshima S, Fujisawa S, Kolsayashi A. Changes in the subcellular distribution of free carnitine and its acyl derivatives in diabetic rat hearts following treatment with L-carnitine. *Jpn Heart J* 1993; 34(6): 763-72.
- Brevetti G, Angelini C, Rosa M, Carrozzo ve ark. Muscle carnitine deficiency in patients with severe peripheral vascular disease. *Circulation* 1991; 84: 1490-5.
- Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 6'ncı baskı. Ankara: Feryal Basımevi 1993; 3:2505-11.
- Scholte HR, Rodriques PR, Deajonge PC ve ark. Primary carnitin deficiency. *J Clin Chem Cli Biochem* 1990; 28: 351-7.

31. Stanley CA. Carnitine disorders. *Advances in Pediatric* 1995; 42: 209-42.
32. Duran M, Loof NE, Dorland L. Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:359-63.
33. Lopaschuk GD, Gambled J. Acetyl-CoA carboxylase: an important regulator fatty acid oxidation in the heart, *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72:1001-9.
34. Broderic TL, Quinney HA, Barker CO ve ark. 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(3):972-81.
35. Böhles H, Neppeney T, Akcetin Z ve ark. The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Z Kardiol* 1987; 5: 14-8.
36. Risson P, Biasco G, Boscia F ve ark. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1989; 10:502-8.
37. Ferrari R, raddino R, Cucchini F ve ark. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Clin Trials J* 1984; 21: 40-58.
38. DiPalma JR. Carnitine deficiency. *Am Fam Physician* 1988; 38: 243-51.
39. Siliprandi N, Lisa DF, Miotto G ve ark. Transport and function of L-carnitine and L-propionylcarnitine : relevance to some cardiomyopathies and cardiac ischemia. *Z Kardiol* 1987; 76 (Suppl) 1987; 34-40.
40. Glatz JF, Work MM, Vusse GJ. Significance of cytoplasmic fatty acid-binding protein for the ischemic heart. *Mol Cell Biochem* 1993; 123: 167-73.
41. Thomsen JH, Shug LA, Yap UV ve ark. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979; 43: 300-6.
42. Bartels GL, Remme WJ, Holwerda KJ ve ark. Antiischemic efficacy of L-propionylcarnitine -a promising novel metabolic approach to ischaemia. *Eur Heart J* 1996; 17:414-20.
43. Hotta N, Koh N, Sakakibara F, ve ark. Effects of propionyl-L-carnitine and insulin on the electroretinogram, nerve conduction and nerve blood flow in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Eur J Physiol* 1996; 431:564-70.
44. Brevetti G, Chiarello M, Ferulano G ve ark. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine. *Circulation* 1988; 77: 7657-773.
45. Ghidin O, Azzurro M, Vita G ve ark. Evaluation of the therapeutic efficacy of L-carnitine in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26: 217-20.
46. Kratsune H, Yamaguti K, Takahashi M ve ark. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Disease* 1994; 18: 62-7.
47. Yıldız O, Özata M, Deniz G ve ark. Alloksan-diyabetik sıçanlarda aminoguanidin ve L-karnitin tedavilerinin santral ve periferik nöral cevaplara etkilerinin karşılaştırılması. (Celal Öker araştırma geliştirme fonu 1996 Diabet bilim ödülü birincisi).
48. Stevens MJ, Lattimer SA, Green DA. Discrepant dose-responses of nerve conduction and Na/K ATP ase in the diabetic rat to acetyl L-carnitine. *Acta Diabetologica* 1995; 38(Suppl I, A7).
49. Eigenmann J, Bandhaur K, Tomamichel G. Seminal carnitin concentration in obstructive azospermia. *Eur Urol* 1994; 26: 134-6.
50. Heackel R, Colic D, Binder L. Stimulation of glucose metabolism in human blood cells by inhibitors of carnitine dependent fatty acid transport. *J Clin Biochem* 1990; 8:329-33.
51. Beneking M., Oellerich M, Binder L ve ark. Inhibition of mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase by hypoglycaemia-inducing substances. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 323-7.
52. Brun T, Jeannet AJ, Corkey BE ve ark. Long-chain fatty acids inhibit acetyl-CoA carboxylase gene expression in the pancreatic b-cell line INS-1. *Diabetes* 1997; 46: 393-400.
53. Pessotto P, Liberati R, Petrella O, ve ark. In experimental diabetes the decrease in the eye of lens carnitine levels is early important and selective event. *Exp Eye Res* 1997; 64(2): 195-201.