

## KARNİTİN

Mevlüt YAPRAK<sup>a</sup>, Muzaffer DEMİR<sup>b</sup>

### ÖZET

Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli bir biyomoleküldür. Fizyolojik, biyokimyasal ve farmakolojik özellikleri yoğun olarak araştırılmaktadır. Başta primer ve sekonder karnitin eksiklikleri olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Karnitin, Karnitin Asil Transferaz, Karnitin Translokaz, Primer Karnitin Eksikliği, Sekonder Karnitin Eksikliği

### SUMMARY

### CARNITINE

Carnitine is a biological molecule that required for oxidation of long chain fatty acids. The physiological, biochemical, and pharmacological features of carnitine have been investigated intensively. It has been used in treatment of some diseases, especially in primary and secondary carnitine deficiencies.

Key Words: Carnitine, Carnitine Acyl Transferase, Carnitine Translocase, Primary Carnitine Deficiency, Secondary Carnitine Deficiency

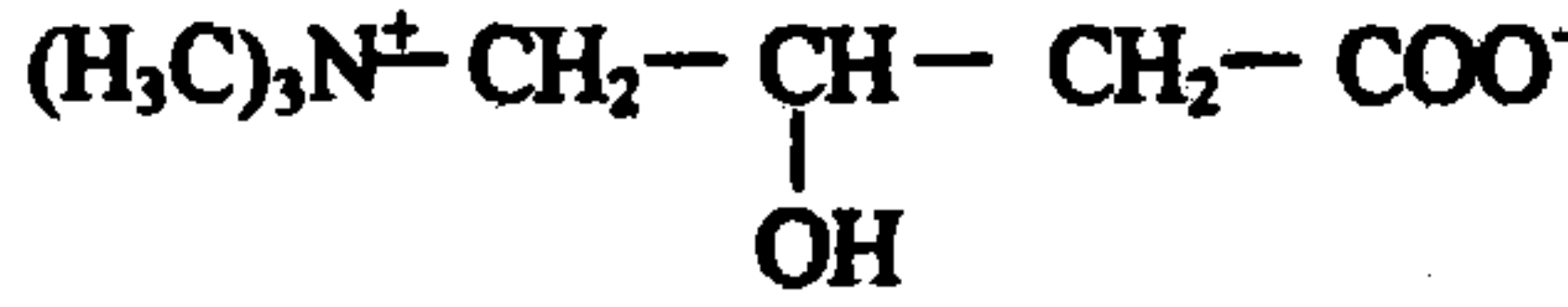
### GİRİŞ

Karnitin (3-hydroxy-4-N-trimethylammonio-butanoat), yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli olan; hücre fizyolojisi açısından kritik bir biyomoleküldür (Bakınız Şekil I). İlk kez 1905 yılında kasın nitrojen kısmı olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Frankel ve arkadaşları (1947), karnitinin unkuurları için yaşamsal bir madde olduğunu buldular. Fritz ve Bremer, 1950'lerin sonlarında karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin memeli hücrelerinde oksidasyonu için gerekli olduğunu saptadılar (1-6).

Karnitin, suda eriyen küçük bir molekül olup molekül ağırlığı 162 daltondur. Her dokuda farklı konsantrasyonlarda bulunan karnitin en çok (% 90'dan fazlası) çizgili kaslar ve kalp kasında bulunur. Karnitinin sadece L formu belirli dokularda sentezlenir ve biyolojik açıdan aktiftir. Besinlerle alındığı gibi; karaciğer böbrekler ve beyinde de sentezlenir (1,7).

<sup>a</sup> Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE.

<sup>b</sup> Uzm.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE.



Şekil I: Karnitinin Yapısal formülü

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrilerde beta oksidasyonları için kesinlikle gerekli olduğunun belirlenmesinden sonra karnitinin rol aldığı fizyolojik olaylar, primer ve sekonder eksiklikleri ve tedavileri, transport sistemleri, metabolizması, farmakolojik özellikleri, çeşitli kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarının tedavilerindeki yeri ve karnitin-açiltransferaz'lar (KAT'lar) gibi konularda çalışmalar yoğunlaşmıştır (8).

## FIZYOLOJİSİ

Karnitin; yağ asitlerinin oksidasyonu için önemli olmasının yanında karbonhidratların aerobik metabolizmasını kolaylaştırması, oksidatif fosforilasyon hızını artırması ve bazı organik asitlerin atılımını sağlaması gibi işlevleri de mevcuttur (3,4,6,8,9). Karnitinin rol aldığı fizyolojik olaylar Tablo I'de verilmiştir (8).

Karnitin ihtiyacı; diyetle ve çeşitli dokularda belirli aminoasitlerden sentez yoluyla karşılanır. Özellikle karaciğerde ve böbreklerde çeşitli proteinlerin lysine kısmından karnitin sentezlenir. Et, süt ve süt ürünleri karnitinden zengin besinlerdir. Tahıl ürünlerinde lysine ve methionine aminoasitleri az olmasından dolayı karnitinden fakirdirler. Lizin ve metionin karnitin açısından önemli aminoasitlerdir(1,2,6,8,10,11).

Diyetteki L-karnitinin hemen hemen tamamı incebarsaklardan kolayca emilir. Aktif transport ile tüm hücrelere geçer. D-karnitin de hızlı ve kolay emilir ancak L-karnitinin emilimini engeller. Minimal düzeyde metabolize edilip acil karnitin şeklinde idrarla atılır (1,12,13).

Tablo I: Karnitinin Rol Aldığı Fizyolojik Süreçler

1. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrilerde beta oksidasyonu
2. Mitokondrilerde açil KoA / KoA dengesi
3. Açil gruplarının uzaklaştırılması
4. Yağ asitlerinin peroksizomlarda oksidasyonu, hücre içi iletişim
5. Dallanmış yağ asitlerin metabolizması
6. Membran stabilizasyonu

Tablo II: KAT'lar ve Katalize Ettikleri Açıl Grupları

Enzim	Substrat
Karnitin asetyltransferaz -----	Kısa zincirli açıl grupları
Karnitin palmitoltranslokaz -----	Uzun zincirli açıl grupları
Karnitin oktanoiltransferaz-----	Orta uzunlukta zincirli açıl grupları

## KARNİTİN VE YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI

Vücudun temel enerji kaynaklarından biri yağ asitleridir. Yağ asitlerinin aktif şekli olan açıl KoA (acyl CoA)'ların mitokondrilerde beta oksidasyonu sonucu NADH+H ve FADH ile Asetil KoA. oluşur. Asetil KoA'nın Trikarboksilik asid (TCA) döngüsüne girmesi sonucunda da ATP, NADH+H ve FADH oluşur. Oluşan NADH+H ve FADH ler elektron transport sistemine girerler. Bu yüksek enerjili moleküllerin elektron transport sistemine girmeleri sonucunda da ADP'lerden ATP'ler sentezlenir. Uzun zincirli yağ asitleri ve aktif formları mitokondri membranını aşamazlar. Uzun zincirli açıl KoA'lar ancak karnitin ile açilkarnitinler oluşturarak mitokondri matriksine ulaşabilirler (Bakınız Şekil II)

Açıl KoA ve karnitinden açilkarnitin oluşumunu mitokondrilerin dış membranlarındaki karnitin açıl transferazlar (KAT-1) sağlarlar. Mitokondri matriksinde açilkarnitinlerin açıl KoA'lara dönüşümünde ise mitokondri iç zarındaki KAT'lar (KAT-2) önemlidirler. Açıl KoA'lar mitokondri içinde beta-oksidasyona uğrarlar (1,4-6,8, 14,15).

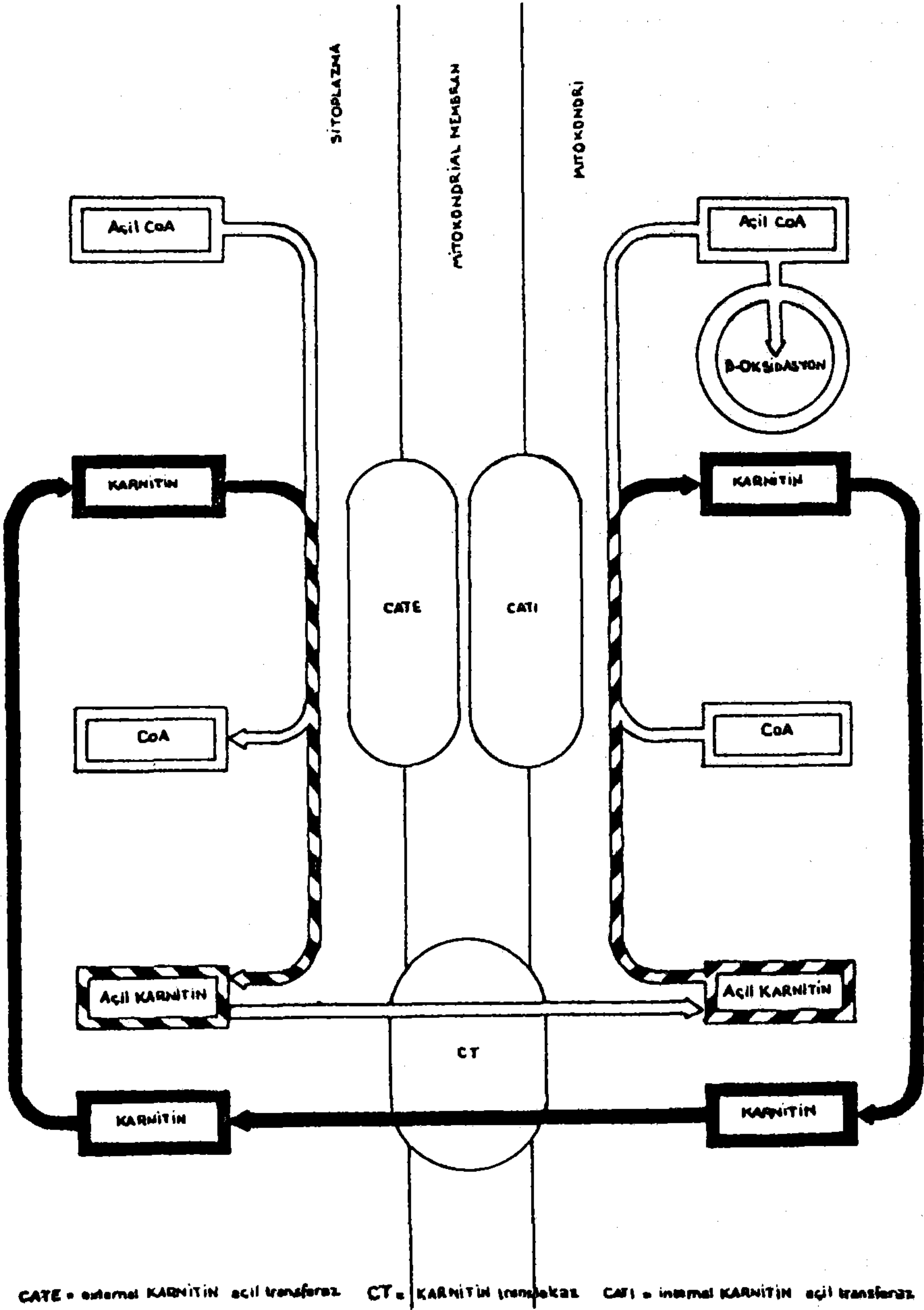
## KARNİTİN AÇIL TRANSFERAZLAR (KAT'LAR)

Açıl KoA'lar ve karnitinden Açilkarnitinlerin; açilkarnitinlerden açıl KoA'lar ve karnitinin olduğu kimyasal reaksiyonların katalizörleri KAT'lardır. Açilkarnitinlerin mitokondri membranını aşmalarını Karnitin Translokaz(KT) molekülleri sağlarlar. İki yönlü bir taşıma sistemi olan KT.; açilkarnitini mitokondri içine taşıırken karnitini de mitokondri matriksinden hücre sitoplazmasına taşır (3-7,15).

KAT'ların tipleri ve reaksiyonlarını katalize ettikleri açıl grupları Tablo II'de verilmiştir.

## MİTOKONDİRİ KARNİTİN TRANSLOKAZI (KT)

Mitokondrilerin membranlarındaki karnitin-açilkarnitin translokaz enerji kullanmayan fakat ısı-bağımlı bir ikili taşıma sistemidir (Bakınız Şekil II). Mitokondri membranından konsantrasyon farkına bağımlı basit karnitin difüzyonu da sözkonusudur. Ancak karnitin metabolizması açısından çok önemli değildir (7).



Şekil II: Yağ asidi metabolizması ve karnitinin rolü

Tablo III: Çeşitli dokular, Plazma ve İdrar L-Karnitin Konsantrasyonları (4)\*

Doku	Konsantrasyon
Plazma	46.00 $\mu$ M
Karaciğer	6.00 nmol mg-1 protein 0.94 $\mu$ mol g-1 YA
Kalp	1.26 $\mu$ mol g-1 YA 5.70 $\mu$ mol g-1 NKP 0.63 $\mu$ mol g-1 (OM)
Böbrek	0.52 $\mu$ mol g-1 YA (OM)
İskelet kası	25.60 $\mu$ mol g-1 NKP 4.21 $\mu$ mol g-1 YA
Sperm	1100.00 pmol 10-6 sperm
İdrar	125.00 $\mu$ mol gün-1

NKP: Non-kollejanöz protein

OM: Otopsi materyalinde

YA: Yaş ağırlık

\*: Erişkin değerleri

## HÜCRE ZARI KARNİTİN TRANSPORT SİSTEMİ

Çeşitli hücrelerin membranlarındaki karnitin taşıyıcı sistemlerin farklı yoğunlukta ve tiplerde (içe taşıyıcı, dışa taşıyıcı ve eksçeyç -exchange- tipi) olmaları değişik hücrelerin karnitin konsantrasyonları arasındaki farklar için önemlidir. Plazma ve dokulardaki karnitin konsantrasyonları ise karnitin homeostasisi açısından önemlidir (7).

Böbrek ve karaciğer hücreleri dışa karnitin taşıyan sistemlerden zengindirler. Bu sistemler, bu dokularda, kalp kası ve çizgili kaslara göre daha düşük konsantrasyonlarda karnitin bulunmasının temel nedenidirler. Bu sistemlerin fizyolojik ve fizyopatolojik koşullardaki çalışmaları yoğun araştırma konusudur. Çeşitli dokuların karnitin konsantrasyonları Tablo III'de verilmiştir.

Dokuların karnitin transport karakteristikleri arasında pasif, kolaylaştırılmış ve aktif transport olayları, sodyum ve ısı gibi değişik ajanlarca aktive ve inhibe edilmeleri gibi faktörlerin olduğu bildirilmektedir.

## FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Normal kişilere 15 g/gün kadar dozda L-karnitin verilebilir ve belirgin bir etki görülmeyle iyi tolere edilir. Buna karşılık D-karnitin verildiğinde miyastenia gravise'e benzer bir tablo oluşur. D-karnitine; L-karnitin transportunu engellediği için bu durum meydana gelir. Oral ya da intravenöz karnitin verilmesi sonucu plazma

**Tablo IV: İnsanda Karnitin Eksiklikleri****A-Primer Karnitin Eksikliği (PKE.)****1-Klinik olarak Tanımlanmış PKE'leri**

- a. Kas tipi PKE.
- b. Sistemik PKE.
- c. Altesel Kardiyomyopati

**2-Biokimyasal Olarak Tanımlanmış PKE'leri a. Karnitin Transport Bozukluğu****B-Sekonder Karnitin Eksikliği (SKE)****1-Genetik SKE'leri**

- a. Organik Asitüriler
- b. Beta-oksidasyon Bozuklukları
- c. Solunum Zinciri Bozuklukları

**2-Kazanılmış SKE'leri**

- a. Hemodiyaliz
- b. Pivampicillin
- c. Valproate
- d. Renal tübül bozukluklar
- e. Total parenteral besleme

karnitin düzeyi 24 saatten daha uzun süreli yüksek olabilmektedir. Oral verimden yaklaşık 3 saat sonra plazma karnitin konsantrasyonu maksimum olur.

Temel atılım yolu böbrekler olmakla birlikte bir miktar karnitin de eritrositlere bağlandığı bildirilmektedir (1,11,13).

**İNSANDA KARNİTİN EKSİKLİKLERİ**

Sık görülmeyen bir grup genetik hastalık, primer karnitin eksikliği (PKE) ile karakterizedir. Bu hastalıklarda lipit metabolizması bozuktur ve hem çizgili kaslarda hem de kalp kasında yağ birikmektedir. Tablo; sistemik ya da miyopatik olarak iki şekilde oluşabilmektedir (16-18).

Sistemik PKE'de plazma, kas ve karaciğer karnitin konsantrasyonları düşüktür. Semptomlar değişken olup, kas güçsüzlüğü, kardiyomyopati, karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar, açlık hipoglisemisi ve anormal ketogenez sıklıkla gözlenen belirti ve bulgulardır.

Miyopatik PKE'de esas semptom kas güçsüzlüğüdür. Histolojik incelemelerde kas fibrilleri arasında yağ birikimi gözlenir. Kas karnitin düzeyi düşük olmasına karşın plazma karnitin düzeyi normal bulunur.

Sekonder karnitin eksiklikleri (SKE) de bildirilmiştir. SKE gözlenen hastalıkların başlıcaları Tablo IV'de verilmiştir.

**Tablo V: Tedavilerinde L-Karnitinin rol Aldığı/Alabileceği Klinik Tablolar**

- 
- 1.Karnitin Eksiklikleri
  - 2-Koroner Arter Hastalıkları
    - Angina Pektoris
    - Miyokard Enfarktüsü
  - 3-Kalp yetmezlikleri
  - 4-Aritmiler
  - 5-Kardiyomyopatiler
  - 6-Periferik Damar Hastalıkları
    - Aterosklerozis Obiterans
  - 7-Hiperlipdemiler
  - 8-Diabetes Mellitus
- 

### TIBBİ TEDAVİDE KARNİTİN

PKE ve SKE'nin tedavilerinde L-karnitin rutin olarak kullanılmaktadır. PKE'de, erişkinlerde karbonhidrattan zengin, yağdan fakir diyetle birlikte oral 2 g/gün ya da iv. 40-100 mg/kg/gün dozda önerilmektedir. Karnitin eksikliklerinin yanısıra doku oksijenlenmesinin, lipid metabolizmasının, kalp fonksiyonlarının bozulduğu; koroner arter hastalıkları, kardiomyopatiler, aritmiler, lipid depo hastalıkları, periferik damar hastalıkları gibi durumlarda da L-karnitin yararlı olduğu veya olabileceği bildirilmekte ve yoğun olarak araştırılmaktadır (1,3-6,11,13-17-37). Tedavilerinde L-karnitin kullanılan ya da denenmiş hastalıkların bir dökümü Tablo-V'de verilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Marcus R and Coulston DM: Water soluble vitamins. Gilman AG, Rail TW, Nies AS and Taylor P (Ed.) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Volume 2, Mc Graw Hill New York, pp:1545-1547, 1992.
2. Sencer E: Beslenme ve diyet. Güven Matbaası, İstanbul, pp:219-220, 1991.
3. Hoppel C: The physiological role of carnitine. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy, Academic Press, pp:5 - 19, 1992.
4. Rebouche CJ and Paulson DJ: Carnitine metabolism and function in human. Annu. Rev. Nutr., 6:41-66, 1986
5. Bieber LL: Carnitine. Annu. Rev. Biochem., 57:261-28, 1988.
6. Bremer J: Carnitine metabolism and functions. Physiol. Rev., 63: 1420-1480, 1983.
7. Brass EP: Carnitine transport. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy, Academic Press, pp:21-36, 1992.
8. Bremer J: Carnitine and its role in fatty acide metabolism. Tibs, 1977, 2, 207-209.

9. Demirkol M and Kurdođlu G: *Karnitinin metabolik enerji üretiminde rolü. Klinik Gelişim*, 4:1188-1190, 1991.
10. Di Lisa F, Bieber LL, Kerner J, Menabo R, Barbato R and Sillprandi N: *Methods for Carnitine Assay*. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp:37-61, 1992.
11. Eberhard SS and Penn D: *Role of Carnitine in children receiving total parenteral nutrition*. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp:117-136, 1992.
12. Rizza V, Lorefice R, Rizza N and Calabrese V: *Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects*. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp:63-77, 1992.
13. Goa KL: *Carnitine of Farmacokinetics, therapeutic use*. *Drugs*, 34:1-24, 1987.
14. Opie LH: *Role of carnitine in fatty acide metabolism of normal and ischemic myocardium*. *Am. Hearth. J.*, 97:375-388, 1979
15. Laschi R: *L Carnitine and Ischemia: A Morphological Atlas of the Hearth and Muscle*, *Biblioteca Scientifica/Fondazione Sigma.-Tau*, p:25, 1987.
16. Topalođlu H: *Karnitin Eksikliği*. *Katkı Pediatri Dergisi*, 11: 513-516, 1990.
17. DiPalma JR: *Carnitine Deficiency*. *Am. Fam. Physician*, 38:243251, 1988.
18. DiDonato S, Garavaglia B, Rimoldi M and Carrara F: *Clinical and Biomedical Phenotypes of Carnitine Deficiencies*. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp:81-100, 1992.
19. Brevetti G, Chiarello M, Ferulano G, Pollicicchio A, Nevola E, Rossini A, Ambrossio G, Sillprandi N and Rossini A: *Increases in walking distance in patient with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: A double blind and cross-over study*. *Circulation*, 77:767-773, 1988.
20. Ghidini O, Azzura M, Vita G and Sartori G: *Evaluation of the therapeutic efficiency of L-Carnitine in congestive heart failure*. *Int. J. clin. Pharmacol, Ther. Toxicol.*, 26:217-220, 1988.
21. Corr PB, Saffitz JE and Sobel BE: *Lysophospholipits long chain acilcarnitine and membran disfunction in the ischemic heart*. *Basic Res. Cardiol.*, 82, Suppl.1, 199-208, 1987.
22. Küçükođlu S, Bulur H, Demirođlu C and Demirođlu C: *Serum Carnitine Consentration in Patients with Cardiomyopatı*. *Turkish Journal of Medical Resarch*, 2: , 1991.
23. Shug AL: *Proteciton from adriamycin-induced cardiomyopathy in rats*. *Z-Karidol.*, 76, suppl 5:46-52, 1987.
24. Romero NB, Marsac C, Paturneau-Jouas M et al: *Infantile familial cardiomyophathy due to mitochondrial complex I and IV associated deficincy*. *Neuromuscul. Disord.*, 3(1):31-42, 1993.



25. **Pasini E, Comini L, Ferrari R et al:** *Effect of propionyl L carnitine on experimental induced cardiomyopathy in rats.* Am. J. Cardiovasc. Pathol., 4(3):216-222, 1992.
26. **Arita M, Sato T, Ishida H et al:** *Cellular electrophysiological basis of proarrhythmic and antiarrhythmic effects of ischemia-related lipid metabolites.* Rinsho. Byori., 41(4):401-8, 1993.
27. **Palazzuoli V, Mondillo S, Faglia S et al:** *Valutazione dell'attivita antiaritmica della L-carnitina e del propafenone nella cardiopatia ischemica.* Clin Ter., 142(2): 155-9, 1993.
28. **Davini P, Bigalli A, Lamanna F et al:** *Controlled study on Lcarnitine therapeutic efficacy in post infarction.* Drugs Exp. Clin. Res., 18(8):355-365, 1992.
29. **Pucclarelli G, Mastursi M, Latte S et al:** *Effetti clinici ed emodinamici della proionil-L-carnitina nel trattamento dello scompenso cardiaco congestizio.* Clin. Ter., 141(11): 379-84, 1992.
30. **Mancini M, Rengo F, Lingetti M et al:** *Controlled study on the therapeutic efficiacy of propionil-L-carnitine in patients with congestive herat failiure.* Arzneimittelforschung, 42(9):1101-4, 1992.
31. **Broquet PE, von-Moos C, Frei J et al:** *Carnitine depletion during hemodialysis: effect of substitution on free carnitine plasma levels.* Adv. Exp. Med. Biol., 223:287-290, 1987.
32. **Guarnieri G, Fonda M, Situlin R et al:** *Effects of L-carnitine supplementation in the dialysate on serum lipoprotein composition of hemodialysis patients.* Contrib. Nephrol., 98:36-43, 1992.
33. **Wolf HP:** *Possible new therapeutic approach in diaetes mellitus by inhibition of carnitine palmitoyltransferase I(CPTI).* Horm. Metab. Res. Suppl., 26:62-7, 1992.
34. **Kim EK, Trevisani C and Trevisani M:** *Deistvie preparatov karnitinovogo riada pri eksperimental'nom alloksanovom sakharnom diabete.* Eksp. Klin. Farmakol., 55(4): 35-6, 1992.
35. **Bartels GM, Remme JW, Pillay M et al:** *Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propylcarnitine in human.* J. Cardiovasc. Pharmacol., 20(1):157-64, 1992.
36. **Fernandez C and Proto C:** *LaL-carnitina nel trattamento dell' ischemia miocardica cronica. Analisi dei risultati di tre studi multicentrici e rassegna bibliografica.* Clin. Ter., 140(4): 353-77, 1992.
37. **Lagioia R, Scrutinio D, Mangini SG et al:** *Propionyl L-carnitine: a new compound in the meteolic approach to the treatment of effort angina.* Int. J. Cardiol., 34(2):167-72, 1992.