

KALP HASTALIKLARINDA KARNİTİN

Muzaffer DEMİR^a, Mevlüt YAPRAK^b

ÖZET

Bu yazıda, yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli olan karnitinin çeşitli kalp hastalıklarında kullanımını gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Karnitin, Miyokard İskemisi, Aritmiler, Kalp Yetmezliği

SUMMARY

CARNITINE IN HEART DISEASES

In this article, it had been reviewed the using of carnitine which is required to oxidation of fatty acides, whichin some heart diseases.

Key Words: Carnitine, Myocardial Ischemia, Arrhythmias, Heart Failure

GİRİŞ

Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilamonioutanoat), kalp kası ve diğer hücrelerin temel yakıtı olan uzun zincirli serbest yağ asitlerinin mitokondrilerde beta oksidasyonları için kesinlikle gerekli olan bir biyomoleküldür (1-3). Uzun zincirli yağ asitlerinin aktif şekilleri olan uzun zincirli açil Ko A'lar; ancak karnitin ile uzun zincirli açil karnitinler oluşturarak mitokondri iç zarını aşip mitokondri matriksine ulaşabilirler (4-6). Bu özelliği nedeniyle miyokard metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek kalp yetmezliği, iskemik sendrom ve aritmilerde yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (2,4-5). biz de yeni bir ilaç olan L-karnitinin çeşitli kalp hastalıkları üzerindeki etkilerini, bu hususta daha önce yapılan çalışmalara dayanarak gözden geçirdik.

KARNİTİN VE KALP METABOLİZMASI

Karnitin birikimleri kalp kası hücreleri için toksik olan yağ asitleri ve türevlerinin mitokondri içine taşınmasında olduğu gibi hücre dışına taşınmalarında da önemlidir.

^a Uzm.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE.

^b Yrd.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE.

İskemi durumlarında okside edilemeyen Açıl Ko A'lar sitoplazmada ve mitokondri matriksinde birikirler. Bu birikim mitokondri membranlarında ATP'yi dışarı, ADP'yi içeri taşıyan Adenin nükleotid translokazı (ANT) ve pirüvik asidin TCA siklüsüne girmesinde önemli olan pirüvat dehidrogenazı (PDH) inhibe eder (2,7-9).

Karnitinin yağ metabolizmasındaki rolü ve kardiomyopatilerle ilişkisi belirlendikten sonra çeşitli kalp hastalıklarının fizyopatolojileri ve tedavilerindeki önemi yoğun şekilde araştırılır olmuştur (4-6, 10).

KORONER KALP HASTALIKLARI

MİYOKARD İSKEMİSİ: Kalp kasının gereksiniminden daha az oksijen lenmesi miyokard iskemisi olarak tanımlanabilir. Miyokard iskemisinin en önemli nedeni koroner aterosklerozdur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ölümlerin yaklaşık üçte birinin nedeni iskemik kalp hastalıklarıdır(11).

İskemik kalp kası hücrelerinde yetersiz ATP üretiminin yanında pH düşmesi, sitoplazmada ve mitokondrilerde serbest yağ asitlerinin aktif şekilleri olan açıl Ko A'ların artması ve buna bağlı olarak Açıl Ko A / Ko A oranının yükselmesi de söz konusudur. Açıl Ko A / Ko A oranını artması ANT ve PDH inhibisyonuna yolaçar. İki yönlü bir taşıyıcı sistem olan ANT'nin inhibisyonu sonucu, mitokondrilere ADP girişi ve mitokondrilerden ATP çıkılı aksar. PDH inhibisyonu ise, glukoz metebolizmasının ara ürünü olan pirüvik asidin TCA siklusuna girişini aksatır (8-10,12-14).

Yeterli doku oksijenlenmesinin sağlanmaması halinde iskemiye doku ölümü yani infarktüs izler. İskemi durumunda gelişen fizyopatolojik olayların bir özeti Şekil I'de verilmiştir.

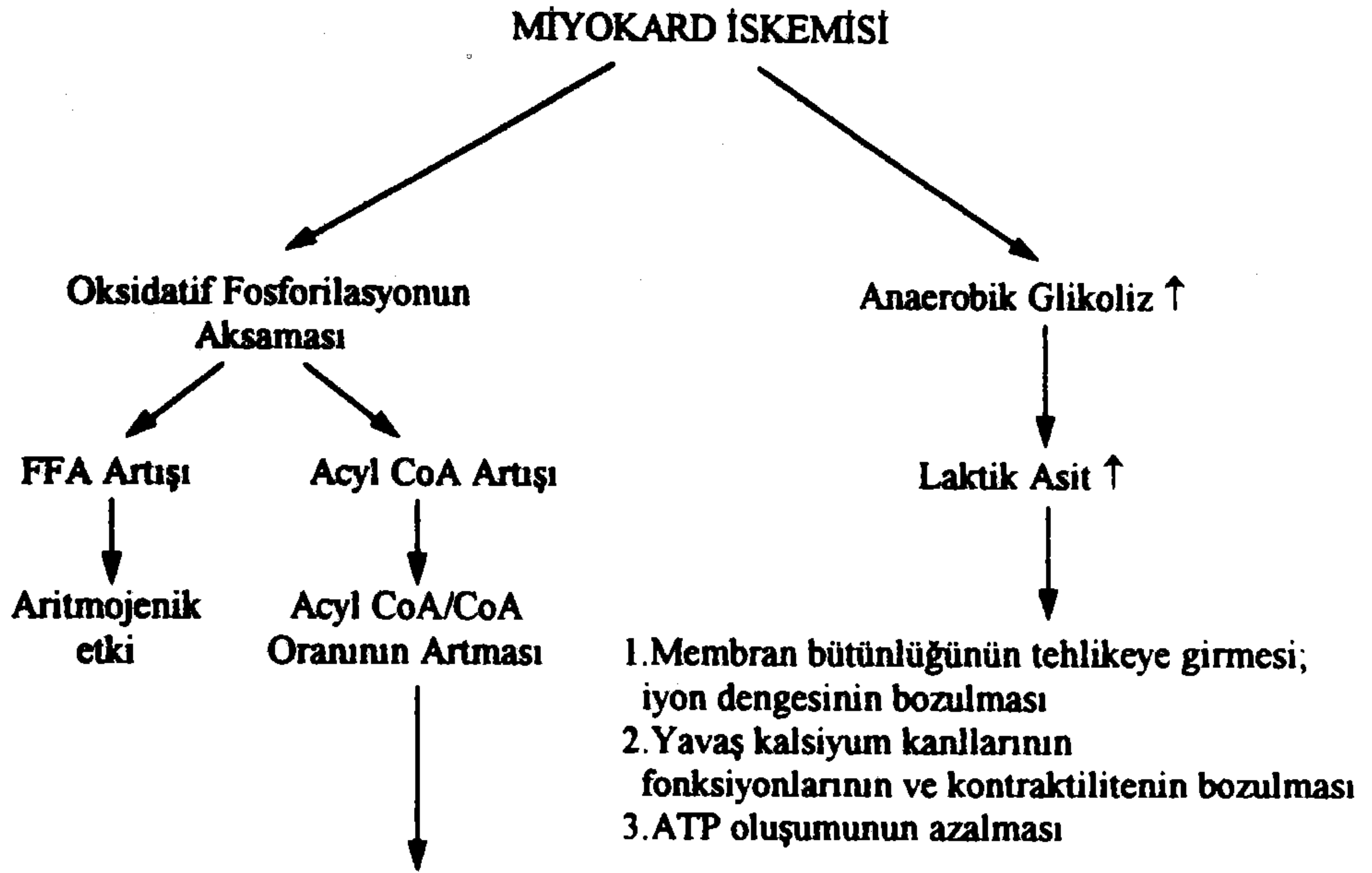
Çeşitli bulgular karnitinin koroner kalp hastalıklarının hem fizyopatolojilerinde hem de tedavilerinde önemli olabileceğini düşündürmüştür (9,10,12-15). Bu bulgulardan başlıcaları şu şekilde sıralanabilir:

1-Miyokard infarktüsünden ölmüş kişilerin kalplerinin infarktüslü kısımlarındaki karnitin konsantrasyonu; kalplerinin infarktüssüz kısımlarındaki ve infarktüs dışı kalp hastalıklarından ölmüş kişilerin kalp dokularındaki karnitin konsantrasyonlarından daha düşük bulunmuştur.

2-Miyokard infarktüslü kişilerin serum serbest yağ asidi düzeylerinin yükselmesi ile ağır infarktüs komplikasyonları gelişimi arasında ilişki söz konusudur.

3-Kalp dokusunda açıl KoA ve açıl karnitin birikimi ANT ve PDH inbisyonuna yol açar.

4-Miyokard iskemisi durumunda dışardan karnitin verilmesi ANT ve PDH inhibisyonlarını düzeltir; asidozu önler. Hücrelerde birikmiş toksik yağ asidi türev ve metabolitlerinin kalp dokusundan kana geçişlerini hızlandırır. Karbonhidrat kullanımını artırır. Kalp için metabolik bir düzenleyici rolü üstlenir.



1. ANT İnhibisyonu=Mitokondri zarlarından ADP ve ATP transportunun bozulması
2. PDH İnhibisyonu=Mitokondrilerde (TCA siklusuna) pirüvat girişinin bozulması

Şekil II. Miyokard iskemisinin yol açtığı metabolik değişiklikler.

5-Kısa süreli iskemiler bile miyokard dokusunda relatif bir karnitin eksikliğine yol açar.

ANGİNA PEKTORİS : Çeşitli araştırmalarda stabil angina pektorisli hastalarda karnitin kullanımının egzersiz toleransını artırdığı, ST depresyonu gelişim süresini uzattığı, çeşitli kalp ilaçlarına, özellikle nitratlara ihtiyacı azalttığı gözlenmiştir (9,12-15).

Folts ve arkadaşları (16) deneysel iske mi oluşturdukları köpeklerde karnitin infüzyonunun iskemik parametreleri düzelttiğini bildirmişlerdir. Kamikawa ve arkadaşları (17) karnitin tedavisi ile stabil angina pektorisli hastalarda egzersiz toleransının arttığını gözlemişlerdir.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ: İskemik kalp kası hücreleri, rölatif karnitin eksikliği olan hücrelerdir. İnfarktüs oluşturulan deney hayvanlarında ve infarktüslü kişilerde

gerçekleştirilen araştırmalar karnitin verilmesinin çeşitli etkileri olduğunu göstermiştir (9, 12,18,19):

1. İnfarkte ve noninfarkte alanlarda karnitin konsantrasyonlarında artma; uzun zincirli açil Ko A ve açil karnitin konsantrasyonlarında azalma.
2. Olumlu hemodinamik etkiler
3. Antiaritmik etki; ventriküler fibrilasyon gelişim oranında azalma
4. ST yükselmesinin büyüklüğünde azalma.
5. İnfarktüs alanında daralma.

Rölatif karnitin eksikliği sözkonusu olan iskemik kalp hastalıklarında dışardan karnitin verilmesinin yolaçtığı olumlu etkilerin hem kardiyotoksik yağ asitleri ve türevlerinin azalması hem de ANT ve PDH aktivitelerinin artmaları sonucu olduğu kanısı yaygındır (9,10,12).

ARİTMİLER

Karnitin'in stabil angina pektorislielerde antiaritmik etkileri de olduğunu bildirmişdir. Karnitin kullanan angina pektorisli hastalarda klasik anti aritmik ilaçların kullanımının azaldığı gözlenmiştir (12).

Akut miokard infarktüsülü hastalarda L-Karnitin, multiform ventriküler erken atımları ve ventriküler taşikardileri azaltmıştır. Negatif inotrop etkisi olmamasının karnitini diğer antiaritmiklere karşı avantajlı kılacağı öne sürülmüştür (20,21).

İskemik evredeki antiaritmik etkilerinin yanında iskemi sonrası doku oksijenlenmesinin başlamasını izleyen dönemde gözlenen aritmilerde (reperfüzyon aritmisi) de karnitin etkili olduğu olduğu gözlenmiştir (22,23).

KALP YETMEZLİKLERİ VE KARDİOMİYOPATİLER

Batı ülkelerinde en önemli ölüm nedenlerinden biri olan kalp yetmezliklerinin başlıca nedenleri; koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları ve kardiyomiopatielerdir. Nedeni ne olursa olsun oluşan klinik tablolar benzerdir. Kalp yetmezlikler sırasında oluşan biyokimyasal değişiklikler ve hastalığın fizyopatolojisindeki önemleri tam olarak aydınlanmamıştır. Yağ asidi metabolizmasındaki rolü belirlendikten ve karnitin eksikliğinin sözkonusu olduğu çeşitli metabolik ve kalıtsal hastalıklara kardiyomiopatinin eşlik ettiğinin gözlenmesinden sonra karnitin kalp yetmezlikleri dahil çeşitli kalp hastalıklarının fizyopatoloji ve tedavilerinde rolü olabileceği düşünölmüştür (24 -26).

Dilate ve hipertrofik kardiomyopatili hamsterlerde ve dilate kardiomyopati oluşturulan köpeklerde karnitin eksikliği ve karnitin verilmesinin kalp yetmezliği bulgularında düzelmeye yolaçtığı gözlenmiştir(24,27).

Etyolojisi ne olursa olsun tüm terminal dönem kalp yetmezliklerinde miyokardial karnitin düzeyleri düşük bulunmaktadır(24, 28). Serum serbest ve bağlı karnitin konsantrasyonları özellikle ağır kalp yetmezliklerinde yüksek bulunmaktadır (29,30).

Miyokardial karnitin konsantrasyonları bireysel değişiklikler göstermektedir. Dilate kardiomyopatili kişilerde farklı karnitin düzeyleri saptanabilmektedir. Bu farklılıkların hastaların kompensatuar mekanizmalarının ve metabolik strese yanıtlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (31).

Karnitin yokluğunda beta oksidasyon aksar. Primer karnitin eksikliklerinde kardiomyopati olduğu bilinmektedir. Gerek generalize veya sistemik karnitin eksikliklerinde, gerek hipertrofik ve dilate kardiomyopatilerde plazma karnitin düzeyi yüksek, miyokard karnitin düzeyi düşük bulunmaktadır (32). Tripp ve Shug(33) 25 kardiomyopatili hastanın 14'ünde plazma karnitin düzeyleri yüksek bulmuşlardır. Ülkemizde 30 kardiomyopatili hastada gerçekleştirilen bir çalışmada; serum karnitin düzeyi hastaların 2' sinde düşük, 10'unda normal sınırlarda ve 18'inde normalden yüksek bulunmuş ve serum karnitin düzeyi ölçümünün tanısal önemi vurgulanmıştır (32).

Bulgular; uzun süreli kullanımının klasik kalp ilaçlarına ihtiyacı azaltıp kullanım dozlarını düşürebilen ve kalp metabolizmasını olumlu etkilediği gözlenen karnitinin, çeşitli kalp hastalıklarının tedavi protokollerine eklenmesinin yararlı olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kobayashi A, Neely JR: *Control of maximum rates of glycolysis in rat cardiac muscle*. Circ. Res., 44:166-175, 1979.
2. Opie LH: *Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium*. Am. Heart. J., 97:375-388, 1979.
3. Neely JR, Whitmer JT, Rovetto MJ: *Effect of coronary blood flow on glycolytic flux and intracellular pH in isolated rat hearts*. Circ. Res., 37:733-41, 1975.
4. Bieber LL: *Carnitine*. Annu. Rev. Biochem., 57:261-28, 1988.
5. Bremer J: *Carnitine metabolism and functions*. Physiol. Rev., 63: 1420-1480, 1983.
6. 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.
7. Rebouche CJ and Paulson DJ: *Carnitine metabolism and function in human*. Annu. Rev. Nutr., 6:41-66, 1986.

8. **Laschi R:** *L Carnitine and Ischemia: A Morphological Atlas of the Heart and Muscle*, Biblioteca Scientifica/Fondazione Sigma.-Tau, p:25, 1987.
9. **Ferrari R and Visioli O:** *Effects of L-carnitine in coronary artery disease patients*. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp:265-82, 1992.
10. **Pepine CJ:** *The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders*. Clin. Ther. 13:2-21, 1991.
11. **Chandrasoma O and Taylor RC:** *Cobcise Pathology*. pp:260-67, appleton & lange, 1991.
12. **Visioli O, Pasini E, deGiuli F et al:** *Molecular mechanism of action of L-carnitine in treatment of myocardial ischemia and reperfusion*. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp:237-264, 1992.
13. **Corr PB, Saffitz JE and Sobel BE:** *Lysophospholipids long chain acilcarnitine and membran disfunction in the ischemic heart*. Basic Res. Cardiol., 82, Suppl.1, 199-208, 1987.
14. **Fernandez C and Proto C:** *La L-carnitina nel trattamento dell' ischemia miocardica cronica. Analisi dei risultati di tre studi multicentrici e rassegna bibliografica*. Clin. Ter., 140(4): 353-77, 1992.
15. **Lagioia R, Scrutinio D, Mangini SG et al:** *Propionyl L-carnitine: a new compound in the metabolic approach to the treatment of effort angina*. Int. J. Cardiol., 34(2):167-72, 1992.
16. **Folts JD, Shug Al, Koke JR et al:** *Protection of dog myocardium with Carnitine*. Am. J. Cardiol., 41:v1209, 1978.
17. **Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A et al:** *Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris*. Jpn. Heart J: 25:587-597, 1984.
18. **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.
19. **Mathew S, Menon PVG and Kurup PA:** *Effects of administration of carnitine on the severity of myocardial infarction induced by isopreterenol in rats*. Aust. J. Exp. Med. Sci., 64(Pt1):79-87, 1986.
20. **Rizzon P, Biasco G, Dibiazze M et al:** *High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: Metabolic and antiarrhythmic effects*. Eu. Heart J., 10:502-8, 1989.
21. **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):4018, 1993.
22. **Kobayashi A, Suzuki Y, Kamikawa T et al:** *Effects of L- carnitine on ventricular arrhythmias after coronary reperfusion*. Jpn. circ. J., 47:536-41, 1983.
23. **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.

24. **Regitz V and Fleck E:** Role of carnitine in heart failure. Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (Ed), *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*, Academic Press, pp: 295-323, 1992.
25. **Pucciarelli G, Mastursi M, Latte S et al:** *Effetti clinici ed emodinamici della propionil-L-carnitina nel trattamento dello scompenso cardiaco congestizio*. Clin. Ter., 141(11): 379-84, 1992.
26. **Mancini M, Rengo F, Lingetti M et al:** *Controlled study on the therapeutic efficiency of propionil-L-carnitine in patients with congestive heart failure*. Arzneimittelforschung, 42(9): 1101-4, 1992.
27. **Whitmer JT:** *L-carnitine treatment improves cardiac performance and restores high-energy phosphate pools in cardiomyopathic Syrian hamster*. Circ Res., 61:396-408, 1987.
28. **Regitz V, Shug AL, Shüler S et al:** *Herzinsuffizienz bei dilatativer kardiomyopathie und koronarer herzkrankheit. Beitrag biochemischer parameter zur beurteilung der prognose*. Dtsch Med-Wochenschr., 113:718-86, 1988.
29. **Di Lisa F, Bieber LL, Kerner J, Menabo R, Barbato R and Siliprandi 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.
30. **Pierpont ME, Judd D, Goldenberg IF, et al:** *Myocardial carnitine in end-stage congestive heart failure*. Am. J. Cardiol., 64: 56-60, 1989,
31. **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., 65:755-60, 1990.
32. **Küçüköglu S, Bulur M, Demiroglu C et al:** *Serum carnitine concentrations in patients with cardiomyopathy*. Tr. J. Med Bio. Res., 2(2):129-132, 1991.
33. **Tripp ME and Shug AL:** *Plasma carnitine concentrations in cardiomyopathy patients*. Biochemical Med., 32:199-206, 1984.