

## Konjestif Kalp Yetersizliği olan Süt Çocuklarında Serum Karnitin Düzeyleri

Tevfik DEMİR<sup>1</sup>, Gülay AHUNBAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji BD

### ÖZET

**Amaç:** Süt çocukluğu döneminde doğuştan kalp anomalisine bağlı kalp yetersizliğinde serum karnitin düzeylerini araştırmaktır.

**Yöntem ve Gereçler:** Çalışmamızda izole ventriküler septal defekt tanısı ile izlenen 42 hasta (21 kalp yetersizliği olan-Grup 3, 21 kalp yetersizliği olmayan-Grup 2) ve 22 sağlıklı sütçocuğu (Grup 1) üzerinde yapıldı. Serum örneklerinde serbest ve total karnitin düzeyleri Cederblad ve Harper tarafından tarif edilen yöntem ile çalışıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve boy bakımından anlamlı fark yoktu. Kalp yetersizliği olan grupta ağırlık diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşüktü.

Açıl karnitin ile serbest / total karnitin oranları açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Serbest karnitin ise kalp yetersizliği olan grupta, hem sağlıklı süt çocuğuna hem de hastalıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Total karnitin düzeyleri kalp yetersizliği olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p < 0.009$ ), kalp yetersizliği olmayan gruba göre düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalp yetersizliği süresi ile karnitin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Serum serbest karnitin düzeyi volüm yüküne bağlı kronik konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda düşük bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Konjestif kalp yetersizliği, karnitin, ventriküler septal defekt, süt çocuğu

## Carnitine Levels in Infants with Congestive Heart Failure

### SUMMARY

**Aim:** In this study, we aimed to determine the carnitine levels in infants with cardiac failure due to congenital heart defects.

**Materials and methods:** Forty-two patients with isolated ventricular septal defect (21 with cardiac failure-Group 3 and 21 without it-Group 2) and also 22 healthy infants (Group 1) were included. Serum free and total carnitine levels were studied by Cederblad and Harper method.

**Results:** Age, sex and height among the groups were similar. Weight was lower in Group 3 than the others. Acyl-carnitine level and free/total carnitine ratio were similar among the groups. However free carnitine level in Group 3 was lower than the remaining two groups ( $p < 0.05$ ). Total carnitine level in Group 3 was lower than the level in Group 1 ( $p < 0.009$ ). Although this level was lower than the one in Group 1, the difference was not significant. The duration was not correlated with carnitine levels.

**Conclusion:** Serum free carnitine levels in the patients chronic congestive heart failure were low.

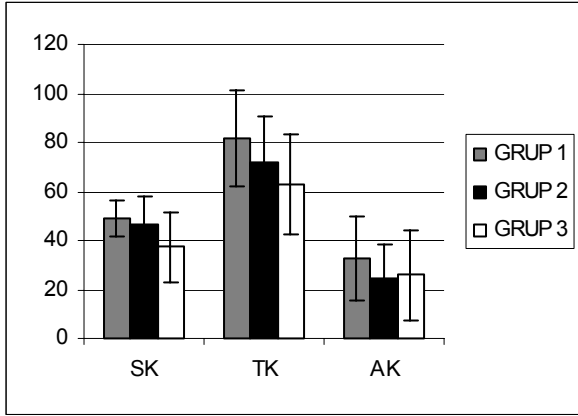
**Key words:** Congestive heart failure, carnitine, ventricular septal defect, infant

### GİRİŞ

Kronik konjestif kalp yetersizliğinin (KKY) süt çocukluğu döneminde en önemli nedeni doğuştan kalp anomalileridir (1). Volüm yükü ile giden doğuştan kalp hastalıklarına(DKH) sekonder olarak ortaya

çıkan KKY'de erişkindekilerden farklı olarak kalp kontraksiyonları bozulmamakta, kalbin iş yükü artmaktadır. Bu durumda kalp daha fazla enerji substratına yani uzun zincirli serbest yağ asitlerine ihtiyaç duymaktadır.

Primer veya sekonder karnitin eksikliklerinde kalbin temel enerji substratı olan serbest yağ asitlerinin hücre içine taşınmasının azalması sonucu kardiyak fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir (2). Kalp yetersizliği sonucu gelişen hipoksi ve iskemi miyokardın aerobik metabolizmasını bozmaktadır. Bu da uzun zincirli serbest yağ asitlerinin mitokondrial transportunda defekt ile sonuçlanmakta ve açıl-CoA birikimi olmaktadır. Kritik seviyelerdeki açıl-CoA birikimi için karnitin tampon vazifesi görmektedir ve açıl karnitin formasyonu oluşmaktadır, buna bağlı olarak serum serbest karnitin azalmakta ve sekonder karnitin yetersizliği gelişebilmektedir (3).



**Şekil 1.** Her 3 grubun serbest, total ve açıl karnitin değerlerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin grafik olarak karşılaştırılması. SK: serbest karnitin, TK: total karnitin, AK: açıl karnitin (µmol/L)

Bu çalışmada; sütçocukluğu (SÇ) döneminde DKH'na bağlı kalp yetersizliğinde serum karnitin düzeylerinin ne derecede etkilendiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, izole ventriküler septal defekt (VSD) tanısı ile izlenen 42 hasta ve 22 sağlıklı SÇ üzerinde yapıldı. Sağlıklı sütçocuğu grubu, daha önce bilinen bir kronik hastalığı olmayan, büyüme ve gelişmesi ve tüm sistem muayeneleri normal olan 1 ay - 1 yaş arası sağlıklı sütçocuklarından rasgele seçildi (Grup1; sağlıklı kontrol grubu). 42 izole VSD olgusunun 21'i kalp yetersizliği olmayan küçük VSD'li hastalardan oluşuyordu (Grup 2; hastalıklı kontrol grubu), diğer 21 olgu ise kalp yetersizliği bulguları saptanan geniş VSD'li grubu oluşturmaktaydı (Grup 3; hasta grubu).

Böylece oluşturulan 3 grupta serum karnitin düzeyleri karşılaştırıldı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterildi.

Serum örneklerinde serbest ve total karnitin çalışması Cederblad ve Harper tarafından tarif edilen yöntem ile aynı zaman diliminde yapıldı (4).

İstatistiksel hesaplamalarda her üç grubun nonparametrik verilerinin karşılaştırılmasında  $X^2$  ve Mann-Whitney testi, parametrik verilerinin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi, korelasyon hesabında Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirilmelerde p değeri < 0.05 ise anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Boy ve ağırlık yönünden karşılaştırıldığında bilinen klasik bilgilere ait veriler elde edildi. Boyda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu, ağırlık ve vücut yüzey alanı ise kalp yetersizliği olan VSD'li grupta normal ve kalp yetersizliği olmayan VSD'li kontrol grubuna göre anlamlı olarak geri kalmıştı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Oysa kalp yetersizliği olan ve olmayan olgularda doğum kiloları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ; Tablo1). Kalp yetersizliği olmayan VSD'li grup (Grup 2) ile sağlıklı süt çocukları arasında ağırlık açısından fark bulunmadı (Tablo1).

Gruplar serum karnitin düzeylerine ait ortalama, standart sapma ve minimum maksimum değerleri ile gruplar arasındaki farkların p değerleri tablo 2 'de verildi. Karnitin düzeylerine ait ortalama ve standart sapma değerleri ayrıca grafik olarak Şekil 1'de gösterildi.

Açıl karnitin ile serbest / total karnitin oranları arasında her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Serbest karnitin ise kalp yetersizliği olan grupta hem sağlıklı süt çocuklarına, hem de hastalıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ; Tablo2). Total karnitin düzeyleri kalp yetersizliği olan VSD'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p = 0.009$ ). Hastalıklı kontrol grubuna göre ise düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

**Tablo 1.** Gruplara göre demografik verilerin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Vaka sayısı	22	21	21	
Erkek	9	12	13	AD
Kız	13	9	8	AD
Ortalama Ağırlık (kg)	<b>7.3±1.55*</b>	<b>7.97±2.1**</b>	<b>5.56±1.47</b>	
Ortalama Boy (cm)	64.89±5.75	68.43±7.95	65.26±6.47	AD
Ortalama Yaş (yıl)	0.44±0.22	0.58±0.37	0.55±0.26	AD
Ortalama VSD çapı (cm)		<b>2.78±1.23</b>	<b>8.68±4.43</b>	<b>&lt;0.000</b>
Kalp yetersizliği süresi			3.62±2.44	

AD: anlamlı değil, \*: hastalıklı gruba kıyasla; p=0,004, \*\*:hastalıklı gruba kıyasla p<0,000

**Tablo 2.** Gruplara göre karnitin değerleri(μmol/L)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Serbest karnitin	48.69±7.18*	46.89±10.85**	<b>37.26±14.55</b>
Açıl karnitin	32.76±17.31	24.78±13.43	25.93±18.24
Total karnitin	81.44±19.41***	71.66±18.94	<b>63.18±20.34</b>
Serbest/total karnitin oranı	0.62±0.12	0.68±0.14	0.62±0.19

\* Kalp yetersizliği olan gruba kıyasla p=0,004; \*\* Kalp yetersizliği olan gruba kıyasla, p=0,02.

\*\*\* Kalp yetersizliği olan gruba kıyasla, p=0,009

Kalp yetersizliği olan VSD'li olgularda kalp yetersizliğinin süresi ortalama 3.62 ay ±2.44 (1-9 ay) bulundu (Tablo 1). Kalp yetersizliği süresi ile karnitin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (p> 0.05).

Konjestif kalp yetersizliği olan VSD'li hastalar ile kalp yetersizliği olmayan VSD'li hastalar arasında VSD tipi (p<0,000) ve çapı açısından (p<0,000) anlamlı fark saptandı.

## TARTIŞMA

Ağır kalp yetersizliği olan hastalarda besin alımında yetersizlik, hepatik perfüzyonda azalma nedeni ile karnitin üretiminde

azalma, renal perfüzyon azalması nedeniyle de ekskresyonunda artma görülebilmektedir.

Malnutrisyon ve büyüme geriliği, DKA'ne bağlı konjestif kalp yetersizlikli süt çocuklarında önemli bir komplikasyondur. KKY'nde malnutrisyon gelişimine katkıda bulunan faktörler; intestinal malabsorbsiyon ve katabolizmadaki artıştır. Katabolizmanın arttığı durumda karnitin biyosentezi bozulmaktadır, sonuçta enerji temini azalmakta ve yağ asitlerinin özellikle sitoplazma içinde patolojik birikimi olmaktadır. İntestinal malabsorbsiyon ve katabolizma artışı durumunda beslenme gereksinimi artmaktadır. Kalp yetersizliğinde olan süt çocuğunda efor kapasitesi

azaldığından yeterli beslenme sağlanamamaktadır. Sonuç olarak karnitinin %75 kaynağı diyet olduğu ve sütçocukluğu döneminin başlarında karnitinin endojen sentezinin yeterince yapılamadığını dikkate aldığımızda karnitin yetersizliği gelişebilmektedir (5-8).

Literatürde KKY olan hastalarda yapılan çalışmalarda plazma karnitin düzeyleri ile ilgili veriler çelişkili sonuçlar göstermektedir ve daha çok kardiyomyopati hastalarda çalışılmıştır.

Dilate ve hipertrofik KMP'ye bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Plasma total karnitin düzeyleri bunların bir kısmında düşük (9-11), bir kısmında normal (9, 11, 12) ve diğer bir kısmında yüksek (9,13,14) bulunmuştur. Bu hastalıklarda karnitin düzeyleri direk kalp yetersizliği ile ilişkili olmayabilir, primer karnitin eksikliğine bağlı KMP ve dolayısıyla kalp yetersizliği olabilir. Bu nedenle bu sonuçları bizim olgularımızla karşılaştırmak doğru olmaz, hem yaş grubu hem de kalp yetersizliği nedenleri farklıdır.

Ergür ve arkadaşları (13) kalp yetersizliği olan çocuklarda serum serbest karnitin düzeylerini düşük saptamışlardır. Kalp yetersizliği olan gruba oral karnitin tedavisi verildikten sonra serbest karnitin düzeylerini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Hastaların kalp yetersizliğinin etyolojisi belirtilmemiştir. DKH dışında da kalp yetersizliği olan olguları içermesi muhtemeldir. Bu nedenle çalışmadaki serum karnitin düzeyleri bizim sonuçlarımızla paralellik göstermekle birlikte, bizim çalışmamız, hasta grubunun sadece VSD'li hastalardan oluşması ve yaş grubu olarak da sütçocuklarından oluşması yönüyle farklılık arz etmektedir.

Literatürde, volüm yüküne bağlı doğuştan kalp hastalıklarına bağlı kronik KKY'nde, karnitin düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmadı.

Sonuç olarak; kalp yetersizliği olan VSD'li olgularımızda serbest karnitin düzeylerinin düşük bulunması; bu olgulara konvansiyonel kalp yetersizliği tedavisine ek olarak karnitin verilmesini bir tedavi seçeneği olarak gündeme getirmektedir ve bu yönde çalışmalara ihtiyaç doğmaktadır.

**Yazışma adresi: Dr. Tevfik DEMİR**

Adnan Kahveci cd. Ateş sitesi, 5. Blok, D:8,  
Uydukent/Afyonkarahisar Tel: 0 532 372 01 10  
(GSM) Fax: + 90 212 581 26 80  
E-mail: tevfikz@yahoo.com  
drtevfik2002@hotmail.com

## KAYNAKLAR

1. Drayer WJ, Fisher DJ. Clinical recognition and management of chronic congestive cardiac failure. In Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, et al: The Science and Practice of Pediatric Cardiology, Baltimore, Williams &Wilkins, 2309-2325, 1998.
2. Tein I, Di Mauro S. Primary systemic carnitine deficiency manifested by carnitine- responsive cardiomyopathy. In Ferrari R (ed), L-Carnitine and its Role in Medicine. Academic Press, San Diego, 155-183, 1992.
3. Visioli O, Pasini E, De Giuli F and Ferrari R. Molecular mechanism of action of L-carnitine in treatment of myocardial disorders at the experimental level. In Ferrari R (ed), L-carnitine and Its Role in Medicine: Academic Press, San Diego, 238-259, 1992.
4. Cederblad G, Harper P, Lindgren K. Spectrophotometry of carnitine in biological fluids and tissue with a Cobas biocentrifugal analyzer. Clin Chem 32:342-346, 1986.
5. Stanley CA. Carnitine Disorders. Advances in Pediatrics. 42: 209-241, 1995.
6. Pepine CJ. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. Clinical Therapeutics, 13:2-21, 1991.
7. Regitz V and Fleck E. Role of carnitine in heart failure. In Ferrari R (ed), L-carnitine and Its Role in Medicine: Academic Press, San Diego, 295-322, 1992.
8. Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, Berezin S, Glassman MS, Medow CM, Fish BC, Newman LJ. Enteral nutrition in infants with congenital heart failure and growth failure. Pediatrics 86:368-373, 1990.
9. Tripp ME, Shug AL. Plasma carnitine concentrations in cardiomyopathy patients. Biochem Med 32:199-206, 1984.
10. Waber LJ, Valle D, Neill C, DiMauro S, Shug A. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: A treatable defect in carnitine transport. J Pediatrics. 101:700-705. 1982.
11. Ino T, Sherwood WG, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM, Rowe RD. Cardiac manifestations in disorders of fat and carnitine

- metabolism in infancy. J Am Coll Cardiol. 11:1301-1308, 1988.
12. Ergür T, Tanzer F, Çetinkaya Ö. Serum free-carnitine levels in children with heart failure . J Trop Pediatrics. 45:168-169, 1999.
  13. Whitmer JT. Energy metabolism and mechanical function in perfused hearts of Syrian hamsters with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol. 18:307-317. 1986.
  14. Pierpont ME, Judd D, Goldenberg IF, Ring WS, Olivari MT, Pierpont GL. Myocardial carnitine in end-stage congestive heart failure. Am J Cardiol. 64:56-60, 1989.