

Karaciğer Sirozlu Hastalarda Artmış Plazma Karnitin Seviyeleri

Ahmet Baran¹, Sebati Özdemir¹, Çiğdem A. Zeybek², Sema Yalvaç²,
Arzu Kahveci¹, Hasan Önal², Ahmet Aydın², Perihan Akın¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondriyal membrandan geçişini sağlayan önemli bir kofaktördür. Çalışmanın amacı karaciğer sirozu olan erişkin hastalarda plazma total, serbest ve açıl karnitin düzeylerini saptamak ve sonuçları sağlıklı kontroller ile değerlendirmektir.

Yöntem: 33 kompanse ve 22 dekompanse olmak üzere 55 karaciğer sirozlu hasta (37 erkek, 18 kadın) çalışmaya alındı. Hastaların etiyo-lojisi, sırasıyla 39 ve 16 hasta Hepatit B ve C virüsü enfeksiyonu ile ilişkiliydi. Kontrol grup 30 sağlıklı bireyden oluştu. İstatistiksel analizler student t testi ile yapıldı.

Bulgular: Plazma total, serbest ve açıl karnitin düzeyleri tüm sirotik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Ayrıca kompanse siroz grubunun tüm karnitin fraksiyonları kontrol grubuna ve dekompanse siroz grubuna kıyasla yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.005$).

Sonuç: Bulgularımız hem kompanse hem de dekompanse karaciğer sirozlu olgularda plazma karnitin düzeylerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Plazma karnitin düzeylerindeki bu yükselme, safra asitleriyle bilirubin, tubüler reabsorbsiyon için karnitin ile yarışması ve/veya iskelet kası proteini yıkımının artışı ile izah edilebilir.

Anahtar kelimeler: Karnitin, siroz, karaciğer

Cerrahpaşa Tıp Derg 2009; 40: 41-44

Increased plasma carnitine levels in patients with liver cirrhosis

Abstract

Objectives: Carnitine is an important essential cofactor in transfer of long chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane. The aim of this study was to investigate total, free and acyl carnitine levels in patients with liver cirrhosis in comparison with healthy subjects.

Methods: A total 55 (37 male / 18 female) cirrhotic patients were included in the study (33 compensated and 22 decompensated). 39 and 16 patients were associated with HBV and HCV, respectively. The control group consisted of 30 healthy persons. The statistical analyses were performed by student's t test.

Results: Total, free and acyl carnitine levels in all cirrhotic patients were higher than the control group's levels ($p<0.001$). Moreover, all carnitine fractions of compensated cirrhosis were higher than control group's levels and the levels of patients with decompensated cirrhosis ($p<0.001$ and $p=0.005$ respectively).

Conclusion: Our results suggest that the increase in the plasma carnitine levels in patients with compensated and also decompensated liver cirrhosis can be due to result from competition of bile acids and bilirubin with tubular carnitine reabsorption and/or skeletal turnover.

Key words: Carnitine, cirrhosis, liver

Cerrahpaşa J Med 2009; 40: 41-44

Alındığı Tarih: 26 Ocak 2009

Yazışma Adresi (Address): Prof. Dr. Sebati Özdemir
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Cerrahpaşa - 34098 - İstanbul
e-posta: sebati@istanbul.edu.tr

Karnitin, hücre içinde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matriks içerisine taşınmasında kofaktör olarak görev yapan doğal bir maddedir [1,2]. Karnitinin %75'i diyetten karşılanırken, %25'i endojen biyo-

sentez ile sağlanmaktadır; vücutta sentez edilebildiğinden erişkinler için esansiyel değildir. Karnitin sentezinde en önemli organ karaciğerdir. Karnitin normal insan kasında yüksek konsantrasyonlarında bulunmakta; ancak sentezlenememektedir. Karnitin, organik asitler kanda biriktiğinde onlar ile esterleşmekte ve idrarla atılmaktadır [1,2].

Plazmadaki karnitin fraksiyonlarının oranları hepatik dokudaki oranları yansıtmaktadır. Bu durumda karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beklenen sonuç, karnitin düzeylerinin düşük olmasıdır. Fakat yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Karaciğer sirozu olan hastalarda yapılan çalışmalarda total karnitin düzeylerini düşük bulan araştırmacılar olduğu gibi yüksek bulanlarda olmuştur [3-5].

Bu çalışmada kompanse ve dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda plazma total, serbest ve açıl karnitin düzeyleri ölçülerek hastalıkla olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yatırılarak takip edilen 55 karaciğer sirozu (33 kompanse, 22 dekompanse) tanılı hasta alındı. Çalışmaya alınma kriterleri hasta grubu için 18 yaş veya üzeri olmak, klinik, radyolojik, laboratuvar ve/veya histopatolojik incelemeler sonucu karaciğer sirozu tanısı konulmuş olmak idi. Hastaların etyolojisinde 39 hastada Hepatit B ve 16 hastada Hepatit C virüsü enfeksiyonu saptandı. Kontrol grubunu ise 18 yaş ve üzeri olmak üzere, herhangi bir hastalığı olmadığı bilinen 30 sağlıklı birey oluşturdu.

Hastalar ve kontrol bireylerinden alınan kan örnekleri -800°C'de derin dondurucuda dondurularak saklandı. Plazma karnitin düzeylerinin ölçümü Cejka ve Kithier'in önerdiği enzimatik yöntem ile yapıldı [6].

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde plazma total, serbest ve açıl karnitin düzeyleri bakıldı. Her iki grup total, serbest ve açıl karnitin seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Sonra hasta grubu kompanse ve dekompanse karaciğer sirozu olarak ayrılıp total, serbest ve açıl karnitin seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

İstatiksel analizler için SPSS 13.00 programı (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) aracılığıyla student t testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 55 kişiden oluşan sirozlu hastaların karnitin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Plazma ortalama serbest karnitin düzeyleri sirozlu grupta anlamlı olarak kontrollere kıyasla yüksekti ($p < 0.001$). Hasta grubu kendi içinde kompanse ve dekompanse sirozlu hastalar olarak ayrılıp karşılaştırıldığında kompanse siroz grubunda ortalama total karnitin düzeyi dekompanse siroz grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.005$). Serbest ve açıl karnitin düzeyleri de yine anlamlı derecede kompanse siroz grubunda yüksek bulundu ($p = 0.002$) (Tablo 1).

Bu sonuçlara göre total, serbest ve açıl karnitin fraksiyonları sirozlu hastalarda sağlıklı insanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Kompanse sirozlu hastalardaki karnitin fraksiyonları ise dekompanse sirozlu hastalardaki karnitin düzeylerinden yine anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol guruplarında serum karnitin düzeyleri.

Plazma karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	Toplam sirozlu hastalar (n=55)	Kompansesiroz (n=33)	Dekompanse siroz (n=22)	Kontrol grubu (n=30)
Total	106 \pm 67.7	124 \pm 77.7	79.1 \pm 36.4	51.5 \pm 11.4
Serbest	58.7 \pm 32.5	68.3 \pm 35.7	44.3 \pm 20.1	31.7 \pm 8.8
Açıl	47.3 \pm 58.3	55.6 \pm 69.8	34.7 \pm 32.2	19.8 \pm 7.5

Tartışma

Plazmada karnitin fraksiyonlarının oranları hepatik dokudaki oranları yansıtmaktadır [2]. Bu durumda karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beklenen sonuç, karnitin düzeylerinin düşük olmasıdır. Fakat yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Karaciğer sirozunda Ruddman ve ark. [5], düşük plazma karnitin düzeyleri saptamışlar ve bu durumu karaciğerde karnitin sentezinin azlığına ve malnütrisyona bağlamışlardır. Fakat son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda alkolik karaciğer hastalığında hipokarnitemi olmadığı gösterilmiştir [7]. Bu hastalarda yüksek total karnitin seviyeleri olduğunu ve bunun kronik alkolik karaciğer hastalığında ester karnitin miktarındaki artışa bağlı olduğu bildirilmekle beraber buradaki durumun alkole mi yoksa karaciğer hasarına mı bağlı olduğu açık değildir. Kaplan ve ark. [3] ise yaptıkları bir çalışmada, alkolik sirozlularda bir miktar daha yüksek olmasına rağmen tüm siroz hastalarında sağlıklı insanlara göre daha yüksek karnitin düzeyleri saptamışlardır. Diğer bir çalışmada, etyolojiden bağımsız olmak üzere karaciğer sirozunun çeşitli evrelerinde karnitin seviyelerinin sürekli yüksek olduğu ve Child C evresindeki hastalarda en yüksek olduğu saptanmıştır [4]. Krahenbühl ve ark. [8] tarafından yapılan bir çalışmada ise karaciğer sirozu hastalarında karnitin eksikliği olmadığı ve sadece alkole bağlı karaciğer sirozunda artmış iskelet kası turnoverı sonucu karnitin düzeylerinin artmış olduğu belirtmişlerdir [8]. Selimoğlu ve ark. [9]'nın yaptığı çalışmada kronik hepatit B'li çocukların plazma karnitin düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara göre düşük olarak bulunurken, buradaki karnitin düzeyinin karaciğerdeki fibrozis düzeyi ile paralel olarak azaldığı belirtilmiştir. Eskandari ve ark.[10]'nın yaptığı çalışmada ise kronik viral hepatiti olan hastalarda serum karnitin seviyeleri yüksek olarak bildirilmiştir.

Biz de yaptığımız bu çalışmada Hepatit B ve Hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda sağlıklı insanlara göre yüksek karnitin düzeyleri saptadık. Bu so-

nuçlar Kaplan ve ark. [3]'nın sonuçlarıyla uyumludur. Ayrıca karaciğer sirozu, dekompanse döneme ilerledikçe karnitin düzeylerinin bir miktar düştüğü fakat yine de sirozun tüm evrelerinde yüksek olduğu gözlemlendi. Bu nedenle daha önceden yapılan çalışmalarda alkolle ilişkilendirilen karnitin düzeyinin, aslında ilk planda etyolojisinden bağımsız olarak karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu görüldü.

Karaciğer sirozunda karaciğerdeki hasara rağmen karnitin düzeylerinin yüksek olması böbreğin karnitin metabolizmasındaki rolü ile ilişkili olabilir. Çünkü, plazma karnitin düzeyi büyük ölçüde böbrek fonksiyonları ile düzenlenmekte, glomerüler filtrata geçen kısmının %90'dan fazlası reabsorbe edilmektedir. Guder ve ark. [13], yaptıkları çalışmada renal yetersizlikli hastalarda hipokarnitineminin olmadığını saptamışlardır. Çünkü bu çalışmaya göre, karaciğerde sentez edilen karnitin büyük bir kısmının böbreklerden geri emildiği; böbrek tarafından sentez edilen karnitin tubüler sekresyona uğradığı belirtilmektedir. Bu durumda bir kompensasyon olması muhtemeldir. Yani karaciğerde sentez azalmasına yanıt olarak böbrek, hem karnitin sentezini artırıp hem de geri emilimini artırıyor olabilir. Yine, karaciğer sirozlu hastalarda artan safra asitleri ve bilirübinlerin karnitin ile yer değiştirerek atılımını azaltması, karnitin serum seviyelerini yükseltebilir. Ayrıca karnitin düzeylerinin karaciğer sirozlu hastalarda yüksek olmasının diğer bir nedeni bu hastalardaki artan kas yıkımıyla ilişkili olabilir. Çünkü karnitin vücuttaki depo yeri kaslardır ve karaciğer sirozu hastalarında hastalık ilerledikçe kas yıkımı olmaktadır.

Sonuç olarak, karaciğer sirozlu hastalarda serum karnitin düzeyleri beklenenin aksine yüksektir. Karnitin düzeylerindeki bu yükseklik, böbrekten reabsorbsiyonu ile sekresyonu sırasında safra asitleri ve bilirübinler ile yarışması dolayısıyla atılımının azalmasıyla izah edilebilir. Diğer bir neden olarak da karaciğer sirozu hastalarında ortaya çıkan artmış kas yıkımı sonucu olduğu düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Fritz IB. The Effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955; 34: 367-385.
2. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1479.
3. Kaplan A, Batun MS, Canoruç F, Erdinç L, Canoruç N, Turgut C. Karaciğer sirozunda plazma karnitin düzeyleri. *Turk J Gastroenterol* 1995; 6: 350-352.
4. Amodio P, Angeli P, Markel C, Menon F, Gatta A. Plasma carnitine levels in cirrhosis: relationship with nutritional status and liver damage. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 619-626.
5. Rudman D, Sewell, CW, Ansley JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977; 60: 716-723.
6. Cejka J, Kithier K. Serum carnitine quantification. *Clin Chem* 1992; 38: 304-305.
7. Fuller RK, Hoppel CL. Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 554-558.
8. Krahenbühl S, Reichen J. Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 148-153.
9. Selimoglu MA, Aydogdu S, Yagci RV, Huseyinov A. Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatr Int* 2001; 43: 391-395.
10. Eskandari GH, Kandemir O, Polat G, Tamer L, Ersöz G, Atik U. Serum L-carnitine levels and lipoprotein compositions in chronic viral hepatitis patients. *Clin Biochem* 2001; 34: 431-433.
11. Guder WG, Wagner S. The role of the kidney in carnitine metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 347-350.