

KALP HASTALIKLARINDA KARNİTİN

Muzaffer DEMİR^a, Mevlüt YAPRAK^b

ÖZET

Bu yazida, 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 acids, 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 yakıt 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 açılı Ko A'lar; ancak karnitin ile uzun zincirli açılı karnitinler oluşturularak mitokondri iç zarını aşıp 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 A_cil Ko A'lar sitoplazmada ve mitokondri matriksinde birikirler. Bu birikim mitokondri membranlarında ATP'yi dışarı, ADP'yi içeri taşıyan Adenin nükleotid translokazi (ANT) ve pirüvik asidin TCA siklusuna girmesinde önemli olan pirüvat dehidrogenazi (PDH) inhibe eder (2,7-9).

Karnitinin yağ metabolizmasındaki rolü ve kardiomiyopatilerle 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 A_cil Ko A'ların artması ve buna bağlı olarak A_cil Ko A / Ko A oranının yükselmesi de söz konusudur. A_cil Ko A / Ko A oranını artması ANT ve PDH inhibisyonuna yolaçar. İki yönlü bir taşıyıcı sistem olan ANT'ın inhibisyonu sonucu, mitokondrilere ADP girişi ve mitokondrilerden ATP çıkışlı aksar. PDH inhibisyonu ise, glukoz metabolizmasının arası ürünü olan pirüvik asidin TCA siklusuna girişini aksatır (8-10,12-14).

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

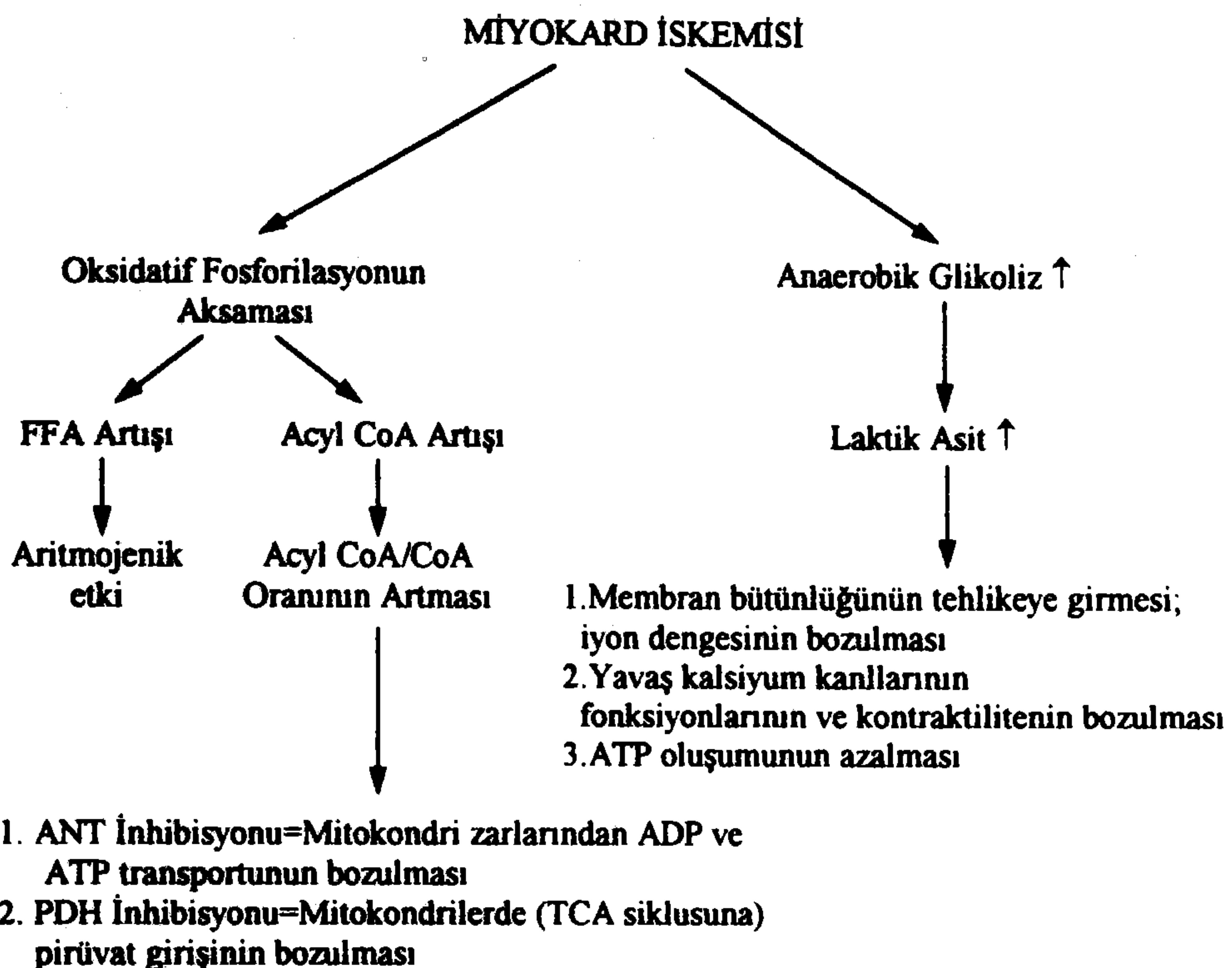
Çeşitli bulgular karnitinin koroner kalp hastalıklarının hem fizyopatolojilerinde hem de tedavilerinde önemli olabileceğini düşündürmüştür (9,10,12-15). Bu bulgulardan başlıcaları şu şekilde sıralanabilir:

1-Miyokard infarktüsünden ölmüş kişilerin kalplerinin infarktüslü kısımlarındaki karnitin konsantrasyonu; kalplerinin infarktüsüz 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 A_cil KoA ve A_cil karnitin birikimi ANT ve PDH inhibisyonuna 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.



Şekil II. Miyokard iskemisinin yol açtığı metabolik değişiklikler.

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

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

Folts ve arkadaşları (16) deneyelik iskemi oluşturdukları köpeklerde karnitin infüzyonunun iskemik parametreleri düzelttiğini bildirmiştir. Kamikawa ve arkadaşları (17) karnitin tedavisi ile stabil angina pektorisli hastalarda egzersiz toleransının arttığını gözlemiştir.

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 açılı Ko A ve açılı karnitin konsantrasyonlarında azalma.
2. Olumlu hemodinamik etkiler
3. Antiaritmik etki; ventriküler fibrilasyon gelişim oranında azalma
4. ST yükselmesinin büyülüğünde azalma.
5. İnfarktüs alanında daralma.

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

ARİTMİLER

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

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

İskemik evredeki antiaritmik etkilerinin yanında iskemi sonrası doku oksijenlenmesinin başlamasını izleyen dönemde gözlenen aritmilerde (reperfüzyon aritmisi) de karnitinin 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 kardiyomiyopatilerlerdir. 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 kalitsal hastalıklara kardiyomiyopatinin eşlik ettiğinin gözlenmesinden sonra karnitin kalp yetmezlikleri dahil çeşitli kalp hastalıklarının fizyopatoloji ve tedavilerinde rolü olabileceği düşünülmüştür (24 -26).

Dilate ve hipertrofik kardiomiyopatili hamsterlerde ve dilate kardiomiyopati 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 kardiomiyopatili 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 kardiomiyopati olduğu bilinmektedir. Gerek generalize veya sistemik karnitin eksikliklerinde, gerek hipertrofik ve dilate kardiomiyopatilerde plazma karnitin düzeyi yüksek, miyokard karnitin düzeyi düşük bulunmaktadır (32). Tripp ve Shug(33) 25 kardiomiyopatili hastanın 14'ünde plazma karnitin düzeyleri yüksek bulunmuşlardır. Ülkemizde 30 kardiomiyopatili 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 tanışal 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 Vissoli 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: Coblse Pathology. pp:260-67, appleton & lange, 1991.
12. Vissoli 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 acylcarnitine andmembran disfunction inthe ischemic heart.* Basic Res. Cardiol., 82, Suppl.1, 199-208, 1987.
14. Fernandez C and Proto C: *LaL-carnitinaneltrattamento 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 meteolic 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 isoproterenol 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'attività 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 efficacy 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, Shuler 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. Küçükoglu S, Bulur M, Demiroğlu 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.