

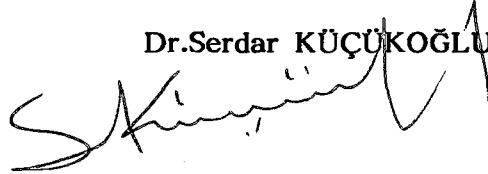
6311

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Kardioloji Enstitüsü
(Haseki)

AKUT MYOKARD ENFARKTÜSÜNDE
SERUM KARNİTİN DÜZEYLERİ ve
DİĞER KARDİAK ENZİMLERLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU



T. C.
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul - 1989

Uzmanlık eğitimime en iyi koşullarda olanak sağlayan, derin bilgisi ve deneyimi ile yol gösteren, tez çalışmamı büyük bir titizlikle yöneten İstanbul Üniversitesi Rektörü ve Kardioloji Enstitüsü Müdürü hocam Sayın Prof.Dr.Cem'i Demirođlu'na Őükranlarımı sunarım.

Eğitimime katkıda bulunan Kardioloji Enstitüsü değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında yardım ve katkılarını gördüğüm Biokimya Uzm.Hüseyin Bulur'a ve enstitüdeki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

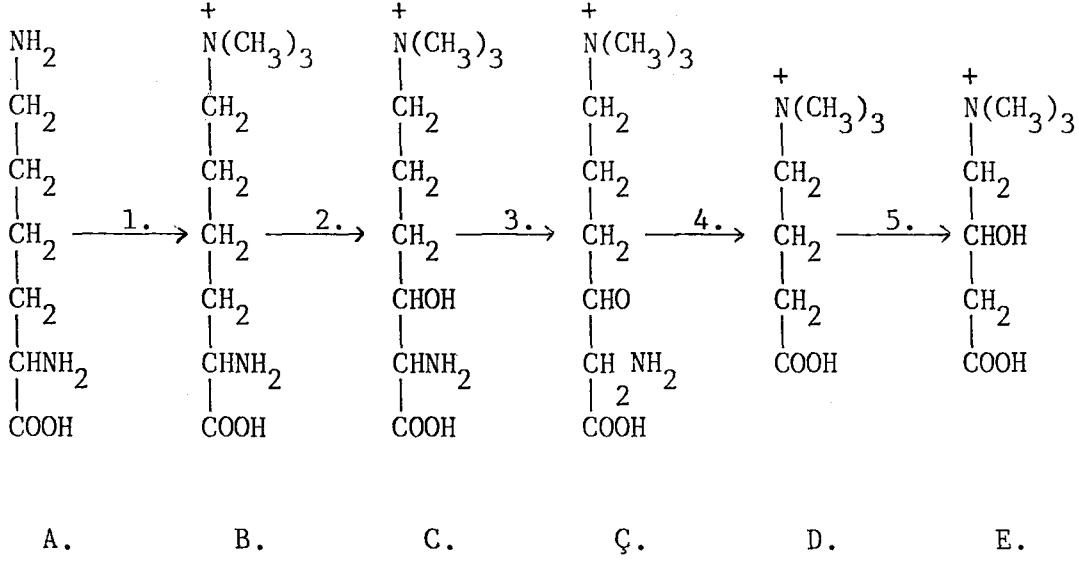
	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
MATERYAL VE METOD.....	19
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	28
ÖZET.....	33
KAYNAKLAR.....	35

GİRİŞ

Karnitin (beta hidroksi gama N-trimetil amino butirik asid), suda çözünebilen bir amino asittir. Kimyasal formülü $(CH_3)_3-N-CH_2-CH(OH)$ olup, ilk kez 1905 yılında kas dokusunda bulunmuş, 1930'lu yıllarda kolin ile olan kimyasal yapı benzerliği nedeniyle yoğun fizyolojik ve farmakolojik çalışmalara konu olmuş, ancak fonksiyonu, sentezi ve yıkımı hakkında fazla bir şey öğrenilememiştir(13).

1947 yılında Tenebrio Moliter isimli solucan için büyüme faktörü olarak tespit edilmiş olması karnitine vitamin B_T adının verilmesine yol açmış, karnitin eksikliği olan larvaların aç bırakıldıkları takdirde yağ depolarını kullanamadıkları gözlenmiştir(13). 1955 yılında Friedman ve Frenkel(13) karnitinin asetil Koenzim A ile asetillendiğini, Fritz(13) ise, yağ asid oksidasyonunu uyardığını göstermişlerdir.

1961 yılında, karnitinin metil gruplarının metioninden geldiğinin ve gama-butirobetainin karnitine dönüştüğünün gösterilmesi, karnitin biosentezinin ilk bulguları olup, 4 karbon zincirinin kaynağı ancak 10 yıl sonra lizinin karnitine dönüştüğünün gösterilmesiyle belirlenmiştir (Şekil 1).



ŞEKİL 1- Karnitin biosentezi

- A. Lizin
B. 6-N-trimetil lizin
C. 3-hidroksi 6-N-trimetil lizin
Ç. Gama butirotetain aldehyd + glisin
D. Gama butirotetain
E. (-) karnitin

1. Lizin metiltransferaz
2. 6-N-trimetillizin, 2-oksigluterat dioksijenaz
3. 3-hidroksi-6-N-trimetillizin aldolaz
4. Gama-butirobetain-aldehyd dehidrogenaz
5. Butirobetain hidrosilaz

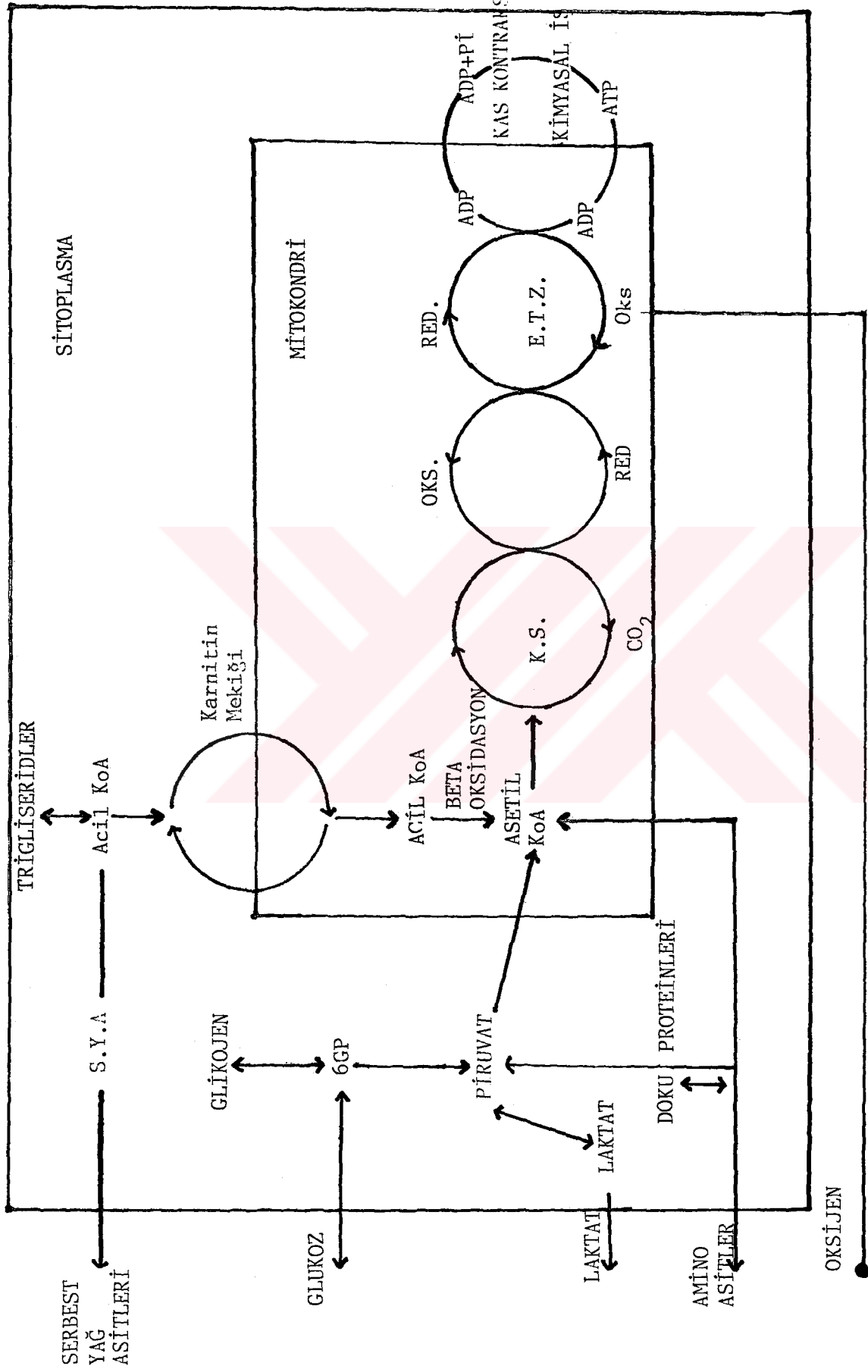
İnsan ve hayvanda beyin ve iskelet kası dahil birçok organda lizini, butirotetaine dönüştürecek enzimler mevcuttur. Reaksiyonun son aşaması için gerekli olan butirotetain hidrosilaz enzimi ise, sadece karaciğer, böbrek ve beyinde bulunur. Yüksek karnitin konsantrasyonuna sahip iskelet ve kalp kasları karnitini sentez edemezler. Karaciğer başta olmak üzere diğer dokularda sentez edilen karnitin kan yolu ile bu organlara taşınır.

Birçok dokuda karnitin konsantrasyonu, plazma karnitin konsantrasyonunun üzerinde olup, bu yükseklik dokudan dokuya on kat kadar artış gösterir. Bu nedenle karnitin dokulara girişi aktif bir olaydır ve bazı hormonlar tarafından düzenlenir. Açlıkta ve diabetes mellitusta glukagonun karaciğerde karnitin sentezini arttırmasıyla plazma karnitin konsantrasyonunun yükselmesi, epididim ve epididim sıvısında testostereona bağlı olarak yüksek konsantrasyonda karnitin bulunması, buna örnek olarak gösterilebilirler(13).

Çeşitli yayınlarda karnitin serum klirensinin 1 ml/dk. olduğu, günde 100-300 mikromol karnitin metabolize edilmeden idrara geçtiği ve % 96-99 kadarının tubüler reabsorpsiyon ile geri emildiği, kadınlarda karnitin atılımının menstrual siklus dönemlerinde farklılıklar göstermekle birlikte erkeklerden daha düşük bulunduğu, ileri yaşlarda karnitin atılımının azaldığı bildirilmiştir(13,40,42).

İnsanda enerji üretimi için karbonhidratlar, yağlar ve proteinler kullanılır. Bu maddeler bir dizi reaksiyonlara girerek asetil koenzim A verirler. Oluşan asetil koenzim A, sitrik asit siklusuna girerek solunum zincirinde oksidatif fosforilizasyon sonucu ATP oluşturan redükte nikotinamid, adenin dinükleotid (NADH) ve flavin adenin dinükleotid (FADH₂) oluşturur (Şekil 2)(12).

Enerji üretimi için kullanılacak yağ asitleri hücre içine pasif difüzyon veya aktif transportla girerler. Aktif transport muhtemelen laktatın hücre içine girişi ile rekabet halinde olup, bu mekanizma anoksi veya iskemi anında plasmada konsantrasyonu artan yağ asitlerinin hücre içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşip hasar yapmasını önlemeye yöneliktir. Hücre içine giren yağ asitleri intraselüler proteinlere özellikle de protein Z'ye bağlanırlar. Bir kısmı tiokinaz enziminin katalize ettiği reaksiyonla aktif hale geçerek acil koenzim A oluştururlar. Acil koenzim A alfa gliserofosfat enzimi-

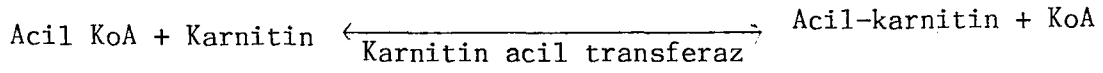


K.S. Krep's Siklusu
E.T.Z. Elektron transport zinciri
OKS. OKSİDASYON
RED. REDÜKSİYON
Pi. İNORGANİK FOSFAT
GGP. Glukoz 6 -Fosfat

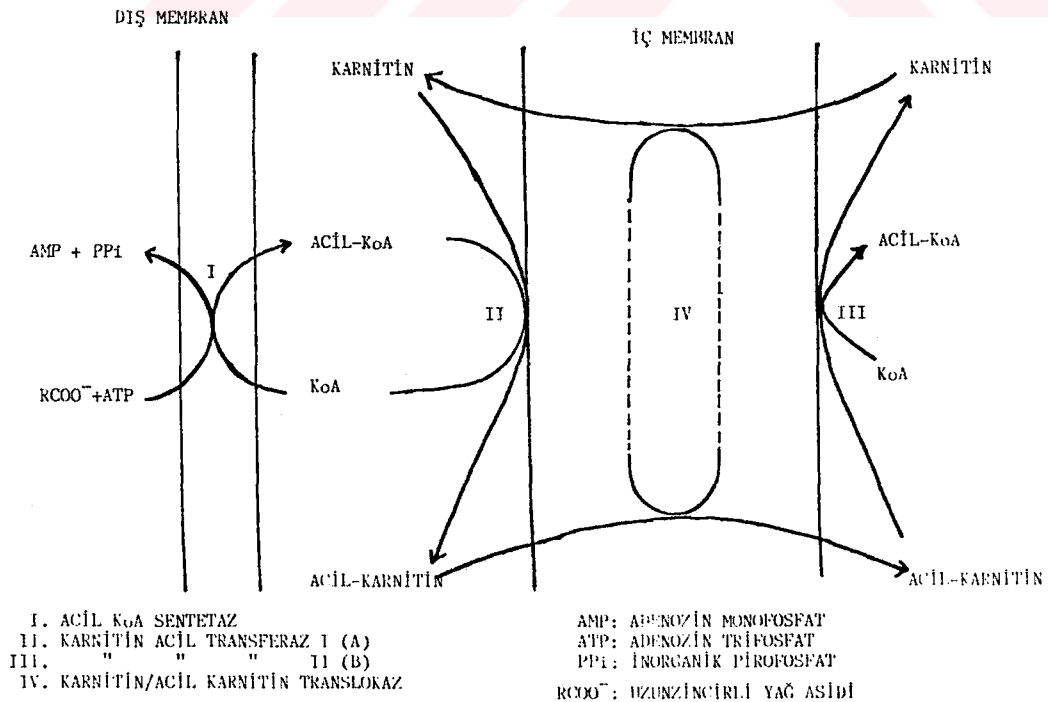
ŞEKİL 2

nin etkisiyle önce digliserid sonra da trigliserid veya fosfolipide çevrilir, ya da karnitin ile reaksiyona girerek acil-karnitine çevrilir. Bu iki mekanizma rekabet halinde-dir(46).

Mitokondri iç membranı aktif yağ asitlerine geçirgen değildir. Bu sebeple acil koenzim A'nın mitokondri içine girebilmesi için acil-karnitine dönüşmesi gerekir.

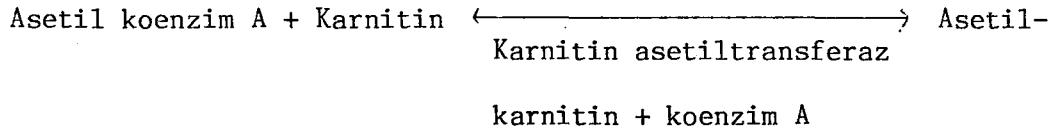


Bu reaksiyon ile oluşan acil-karnitin, mitokondri iç membranında yerleşik acil-karnitin translokaz enzimi etkisiyle serbest karnitin ile yer değiştirerek mitokondri içine girer. Mitokondri içine giren acil-karnitin, muhtemelen farklı bir karnitin acil transferaz enzimi etkisiyle tekrar acil koenzim A haline dönüşür ve asetil koenzim A'lar verir (Şekil 3).



Mitokondri içine girebilmek için karnitine gereksinimleri olan yağ asitleri, uzun zincirli yağ asitleri olup orta ve kısa zincirli yağ asitleri, mitokondri içine karnitine gerek olmadan girebilirler. Ancak, karnitinin, orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine girişlerini kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar vardır(13).

Karnitin mitokondride bulunan asetil gruplarının, mitokondri membranlarından geçişlerinde de rol oynar:



Neely ve arkadaşları(46) mitokondri içinde beta oksidasyon ile ortaya çıkan asetil koenzim A'nın ya Krep's siklusuna girdiğini ya da iç mitokondri membranında yerleşmiş karnitin asetil-transferaz enzimi etkisi ile asetil-karnitine dönüştürerek mitokondri dışına taşındığını bildirmişlerdir. Asetil-karnitin mitokondri dışında, karnitin asetiltransferaz enzimi etkisiyle hücre içi koenzim A ile reaksiyona girerek asetil koenzim A ve karnitine dönüşür. Böylece fazla miktarlarda serbest yağ asidi alınması sonucu mitokondri içine maksimal hızla acil-karnitin transferi ile oluşan asetil koenzim A fazlası, mitokondri dışı koenzim A'yı azaltarak serbest yağ asit aktivasyonunu yavaşlatabilir.

Karnitin asetiltransferaz enziminin, mitokondri içinde oluşan koenzim A-Asetil koenzim A oranının yükselmesiyle, piruvat dehidrogenaz enziminin aktivitesini artırarak glikolizi hızlandırdığı da bildirilmiştir(46).

Karnitinin yan zincirli amino asitlerin metabolizmasında da etkili olduğu bildirilmiştir(13,14).

Bütün bu bilgilerin ışığında karnitin yağ asitlerinin

oksidasyonunda anahtar madde olup, fonksiyonundaki bozukluklar çeşitli patolojilere sebep olur. Yağ asit oksidasyonunun inhibisyonu yağ asitlerini esterleşmeye (lipidozis) yöneltir ve hücre içinde triacilgliserol birikir(60). Bu durumun ilk örneği difteride karnitin eksikliğiyle oluşan lipidozis ve kalp yetmezliğidir(13). Protein sentez inhibitörü olan difteri toksini kalp hücre membranında karnitin taşıyıcı proteinin sentezini inhibe ederek karnitinin hücre içine girmesini engeller. Hücre içi karnitin eksikliği ise yağ asitlerinin oksidasyonunu bozarak kalp yetmezliğine yol açar. Difteride oluşan kalp yetmezliğinin dışardan karnitin verilmesiyle düzelebildiği gösterilmiştir(13,14,46).

Karnitin metabolizmasının konjenital bozukluklarına ait ilk bulgu 1973 senesinde bildirilmiş olup, bugüne kadar iki ana klinik tablo belirlenmiştir. Myopatik karnitin eksikliğinde(1,15,21,41) Plasma karnitini normal, iskelet kas dokusu karnitini düşük düzeylerde olup, kas güçsüzlüğü ana bulgudur. Bazı olgular doğuştan hipotonik olup, bazı olgularda ise yaşamın ileri dönemlerinde yavaş ilerleyen gövde ve ekstremitelerin proksimal kaslarını tutan, kas biopsisinde özellikle tip I kas liflerinde lipit birikimi gösteren kas güçsüzlüğü gelişir.

Sistemik karnitin eksikliğinde ise plasma ve doku karnitin konsantrasyonları düşük olup, santral sinir sistemi, karaciğer, kalp gibi birden fazla sistem tutulumu vardır(21, 41). Eksiklik, metabolik asidoza bağlı akut ensefalopati, hipoglisemi, kardiomegali, hepatomegali ile seyreden Reye sendromu benzeri bir tablo ile kendini gösterebilir(17) veya ailevi endokardial fibroelastozis olarak ortaya çıkabilir(67).

Bu iki ana sınıf dışında ara tipler de vardır. Carroll ve arkadaşları(15) kas ve serum karnitini düşük olup sistemik bulguları olmayan bir olgu, Hart ve arkadaşları da(29) sadece iskelet kas karnitini düşük olmasına karşın sistemik tutulum gösteren başka bir olgu bildirmişlerdir.

Karnitin eksiklik sendromunda karnitin eksikliği primer veya sekonder olabilir. Primer karnitin eksikliğinde bozukluk, karnitin biosentezinde, yıkımında, hücre içi ve dışına taşınmasında, ya da böbreklerden geri Emiliminde olabilir(34,43,49). Treem ve arkadaşları(66) böbrek ve kasta transport bozukluğuna bağlı bir primer karnitin eksikliği olgusu bildirmişlerdir.

Başlangıçta primer kabul edilen çoğu karnitin eksikliği olgusunun konjenital yağ asid metabolizma bozukluklarına bağlı sekonder karnitin eksikliği oldukları bildirilmiştir. Örneğin yağ asit metabolizmasında rol alan uzun, orta ve kısa zincirli acil koenzim A dehidrogenaz enzimlerinin eksikliklerinde sekonder karnitin eksikliği görülür(30,31,52,69,74). Propionyl koenzim A karboksilaz eksikliği, isovalerik asidemi, glutarik asiduri (tip II) sekonder karnitin eksikliği görülen yağ asit metabolizması bozukluklarındandır(23,69,72). Mitokondri myopatilerinde ve karnitin palmitoyltransferaz enziminin eksikliğinde de yağ asit metabolizmasının bozulduğu ve sekonder karnitin eksikliğinin görüldüğü bildirilmiştir(2, 8,23,30,37,51,54).

Konjenital metabolizma bozuklukları ve difteriden başka hastalıklarda da karnitin metabolizma bozuklukları bildirilmiştir. Diabetes mellitusta artan serbest yağ asitlerinin mitokondride okside olarak asetil koenzim A'ya dönüşmesi sonucu ketogenezin hızlandığı, serum serbest karnitin seviyesinin düştüğü, serum serbest karnitin seviyesindeki azalmaya bağlı olarak kalp ve iskelet kası karnitininin de azaldığı bildirilmiştir(11,28). Diabetes mellitusta görülen karnitin metabolizması değişikliklerinin tedaviyle düzeldiği gösterilmiştir(11).

Karnitin metabolizmasının karaciğer sirozunda da bozulduğu bildirilmiştir. Ağır karaciğer sirozunda, plasma ve doku karnitini normalin oldukça altında bulunan bir grup hastada hem diyetle karnitin alımı, hem de karnitin biosentezi

normalin altında bulunmuştur(13). Fuller ve Happell(27) alkolik sirozlu 20 hastada total plasma karnitini, kısa zincirli acil-karnitin ve uzun zincirli acil-karnitin seviyelerini normalden yüksek bulmuşlardır.

Bebekler kendileri için gerekli karnitin bir kısmını anne sütünden alabilirler, ancak karnitin ihtiva etmeyen suni mamalarla beslendiklerinde, malnutrisyonda karnitin eksikliği olduğu bildirilmiştir(38,43). Yetişkinlerde de total parenteral beslenme esnasında karnitin substitusyonu yapılmazsa karnitin eksikliği olabileceği bildirilmiştir(44).

Tiroid hastalıklarında da karnitin metabolizması bozuklukları bildirilmiş olup, hipertiroidide karnitin idrarla atılımının arttığı, hipotiroidide de anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır(43).

Chen ve Lincoln(18), Böhmer ve arkadaşları(11), Segada ve arkadaşları(56) ile Leschke ve arkadaşları(39) kronik böbrek yetersizliği olanlarda renal klirens azalması nedeni ile idrarla atılan karnitin azalması sonucu serum karnitin düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir.

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile dializ tedavisi yapılan hastalarda dializ sıvısıyla büyük miktarlarda karnitin kaybolmasına bağlı olarak plasma ve kas karnitin seviyeleri normalin altına düşer ve iatrojenik karnitin eksikliği gelişir(11,33,53,56). Hemodializ yapılan böbrek hastalarında gözlenen hipertrigliseridemiden, konjestif kardiomyopatiden ve asteni, kramplar ve kas yorgunluğundan oluşan "post-dializ sendromundan" karnitin eksikliği sorumlu tutulmuş ve bulguların dışardan karnitin verilmesiyle düzeldiği gösterilmiştir(5,6,33,36,56). 4

İkinci bir iatrojenik karnitin metabolizma bozukluğu adriamycin tedavisinde görülür. Adriamycin en etkili antineo-

plastik ajanlardan biridir, ancak kullanımı doza bağımlı kardiomyopati yapması nedeniyle kısıtlanmıştır. Adriamycin kullanılan olguların % 30'unda 550 mg/m^2 total doza erişildiğinde kardiomyopati gözlenmiştir(58). Bu hastaların myokardlarının histolojik incelenmesinde dejenerasyon, vakuolizasyon, interstisyel ödem, fibrozis ve mitokondri hasarı gözlenmiş ayrıca plasmada artan karnitin esterlerinin yağ asid oksidasyonunu da bozduğu bildirilmiştir(58). Adriamycinin karnitin ile beraber verilmesinde myokardda histolojik bir değişikliğin olmaması karnitinin, serbest radikal hasarı sonucu bozulduğu bildirilen mitokondri membranlarını koruduğunu düşündürmüştür(58).

Kalp yetersizliğinde de lipit metabolizmasında değişiklikler olur. Wittels ve Spann(71) çıkan aortalarında kronik konstriksiyon oluşturmalarını takiben kalp yetersizliği gelişen Guinea domuzlarının lipit metabolizmasını incelediklerinde uzun zincirli yağ asitlerinden palmitik asidin oksidasyonunun azaldığını saptamışlar, aynı hayvanların sol ventrikül myokardlarında total ve serbest karnitinin normallere göre % 50 daha az olduğunu görmüşlerdir. Yağ asid metabolizması bozukluğunun sebebi olarak ATP eksikliği ve oksidatif fonksiyonun bozukluğu düşünülmüşse de kalp yetmezliğinde her ikisi de normal bulunmuştur(71). Dışardan karnitin verilmesiyle palmitik asidin oksidasyonu artmış, trigliserid sentezine katılımı azalmıştır. Ancak dışardan karnitin verilmesiyle yağ asid oksidasyonunun normal kişilerde, kalp yetmezliği olanlardan daha fazla artış göstermesi yağ asit metabolizma bozukluğunun sadece karnitin düzeyinin düşmesine bağlı olmadığını göstermiştir(71).

İnsanda da kalp yetersizliğinde myokard karnitin düzeyleri araştırılmış, Suzuki ve arkadaşları(564) mitral kapak hastalığı nedeniyle kapak değişimi yapılan konjestif kalp yetersizlikli 16 hastanın papiller adelelerinde serbest karnitin seviyesini kontrollerden daha düşük, kısa ve uzun zincir-

li acil-karnitini daha yüksek bulmuşlardır. Regitz ve arkadaşları(50) kapak bozukluğunun yol açtığı konjestif kalp yetersizliği nedeniyle kalp transplantasyonu yapılan 2 hastanın myokard karnitin düzeyini düşük bulmuşlardır.

Sistemik karnitin eksikliği sendromunda hem hipertrofik hem de konjestif kardiomyopati bildirilmiş olup bazı vakalarda karnitin verilmesinin kardiak fonksiyon ve morfolojik bozukluğu düzelttiği gösterilmiştir(29,67). Bu bulgulardan yola çıkılarak, 14 idiyopatik dilate ve hipertrofik kardiomyopati vakasında plasma karnitin seviyeleri araştırılmış, hemen hepsinde plazma karnitin seviyeleri yüksek bulunmuş ve plazmadaki yükselmeden hücre membranının permeabilitesinin bozukluğu sorumlu tutulmuştur(68). Regitz ve arkadaşları(50) idiyopatik dilate kardiomyopati nedeniyle kalp transplantasyonu yapılan 30 hastanın plasma karnitin düzeylerini yüksek, myokard karnitin düzeylerini ise düşük bulmuşlardır. İdiyopatik dilate ve hipertrofik kardiomyopati hastalarının plasma karnitin düzeylerini yüksek bulan Conte ve arkadaşları(20), plasma karnitin seviyesinin kardiomyopati hastalarının prognozu ile ters korelasyon gösterdiğini, yani yüksek plasma karnitin düzeyi olanların prognozlarının daha kötü olduğunu öne sürmüşlerdir.

Myokard kasılabilmesi için gerekli enerjinin hemen hemen tamamını aerobik mekanizma ile sağlar(32). Gerekli oksijen myokarddaki zengin koroner arter kan akımı ile sağlanır. Bu kan akımında azalma, lokal hipoksiye ve myokarda arter kanı ile gelen glikoz, amino asit ve yağ asitleri gibi bileşiklerde azalmaya sebep olur. Bunlara ilaveten metabolizmanın son ürünleri de birikir, myokard hücreleri anaerobik metabolizmaya kayar. Mitokondri metabolizması ve yağ asit oksidasyonu durur. Mitokondri içi elektron transport zincirinde substrat metabolizması sonucu oluşan hidrojen iyonu, oksijen olmadığı için suya çevrilemez, sonuçta H^+ ve diğer elektronlar birikir. Nikotinamid adenin dinükleotid ve sitokromlar azalır

oksidatif fosforilizasyonla ATP üretimi durur. Anaerobik glikoliz ana enerji kaynağı haline gelir. Anaerobik glikolizin son ürünü olan laktik asid myokardda birikir. Laktik asidi, CO₂ ve H₂O'ya okside eden sitrik asit siklusu da çalışmadığından laktik asit birikimi daha da artar. Anaerobik glikolizle üretilen enerjinin oksidatif metabolizma ile üretilenin sadece 1/6'sı olması ve laktik asidin myokard fonksiyonunu inhibe etmesi sonucu, myokard kasılması bir süre sonra durur.

Schwartz ve arkadaşları(55,73) iskemik myokardda yağ asit oksidasyonunun, myokard serbest karnitin seviyesinin ve mitokondri karnitin palmitoyltransferaz enzimi aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Shug ve arkadaşları(75) myokardda iskemi sonucu serbest karnitin seviyesinde ani azalma, acil-karnitin seviyesinde ise buna uyan artış tespit etmişlerdir. Suzuki ve arkadaşları(63) myokard karnitinin iskemik sahada olduğu kadar iskemik olmayan sahada da azaldığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada ATP üretimi iskemik sahada azalmış olduğu halde iskemik olmayan sahada değişmemiştir. bu sonuçlardan karnitin tüketimindeki artışın iskemik olmayan sahada ATP üretimindeki azalmayı karşılayabildiği halde, iskemik sahada metabolik bozukluğun daha ağır olması nedeniyle ATP üretimindeki azalmayı önleyemediği sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada iskemik kardiomyopati tanısıyla kalp transplantasyonu yapılan 22 hastanın myokard karnitin düzeyleri anlamlı düşük, plasma karnitin düzeyleri ise yüksek bulunmuştur(50). Sadece plasma karnitin düzeyi bakılan başka bir grup iskemik kardiomyopatik hastada da plasma karnitin düzeyleri yine yüksek bulunmuştur(20).

İskemik myokardda serbest karnitin yanı sıra asetil karnitin de azaldığı(57), serbest ve asetil karnitindeki bu azalma sonucu kalpteki total karnitin hemen hemen % 90'ının uzun zincirli acil-karnitin esterlerinden oluştuğu, bir süre sonra tüm koenzim A'nın da uzun zincirli acil-koenzim A'ya çevrildiği ve sonuçta iskemik myokardda uzun zincirli

acil-karnitin ve acil-koenzim A esterlerinin biriktiği gösterilmiştir.

İskemi esnasında biriken bu maddelerin myokard hücre fonksiyonuna negatif etkileri mevcut olup acil-koenzim A adenin nükleotid translokaz (ANT) enzimini inhibe eder(26,46,59). Bu enzim mitokondri membranında lokalize olup mitokondri içi ATP ile sikoplasmadaki ADP'nin değişimini sağlayarak, mitokondri enerji üretimi ile myokard hücresinin kontraksiyon sistemi arasında bağlantı kurar. Mitokondri içinde üretilen enerji kullanılmak üzere ATP olarak hücreye aktarılır. Bu enzimin inhibisyonu ile mitokondri içi ATP ile sitoplazmadaki ADP yer değiştiremez, mitokondride üretilen enerji kullanılamaz, ayrıca ADP-ATP transportunun durması ve oksidatif fosforilizasyonunun engellenmesi mitokondride ödeme sebep olur. Ödem sonucu mitokondri membranlarının çift karbon bağları ortaya çıkıp lipit peroksidasyonu ve serbest radikal hasarı için elverişli odak haline gelir(59). Serbest radikal hasarı sonucunda da mitokondri içi membranı bozulur.

Acil-koenzim A, ANT aktivitesinin inhibisyonunun yanı sıra kendi oksidasyonunu da inhibe edebilir(46). Schwartz ve Wood(55) acil-koenzim A'nın $Na^+ - K^+ ATP$ -ase enziminin aktivitesini de inhibe ettiğini, bu inhibisyonun akut iskemide myokardın K^+ kaybının sebebi olabileceğini göstermişlerdir.

Uzun zincirli acil-koenzim A birikince uzun zincirli acil-koenzim A/koenzim A oranı da yükselir. Bu oranın yükselmesi piruvatın sitrik asit siklusuna girmesini düzenleyen piruvat dehidrogenaz enzimini inhibe eder(25). Bu durumda piruvat mitokondri içine girip oksidatif fosforilizasyonda kullanılmak yerine, laktata dönüşür.

Uzun zincirli acil-koenzim A'nın hücre membranına deterjan etkisi de olduğu bildirilmiş olup, bu etki sonucu hücre membranı bozulur ve hücre fonksiyonunu yapamaz(19,57).

Uzun zincirli acil-koenzim A'nın yanı sıra, iskemide biriken uzun zincirli acil-karnitin esterlerinin de deterjan etkileri bildirilmiştir(57). Ayrıca acil-karnitinin, Na^+ - K^+ ATP-ase ve K^+ fosfataz enzimlerini inhibe ettiği de gösterilmiştir(46,61).

Myokardda iskemi anında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu lipoliz hızlanır ve serbest yağ asitlerinde artış olur(63). Yağ asit oksidasyonunun da bozuk olması nedeniyle artmış serbest yağ asitleri azaltılamaz ve aritmojenik etkileri görülür(46).

İskemi esnasında myokardda görülen karnitin metabolizması bozukluklarından yola çıkarak, iskemik kalpte karnitin verilmesinin etkileri araştırılmıştır. Folts ve arkadaşları(26) köpeklerde myokard iskemisi esnasında D-L karnitin ve L-karnitin infuzyonuyla ATP seviyesinin ve ANT aktivitesinin arttığını, epikard bölgesi ST segment elevasyonunun azaldığını göstermişlerdir. Fazekas ve arkadaşları(24) köpekte L-karnitin infuzyonunun, myokard iskemisinde görülen epikard bölgesi ST segment elevasyonunun derecesini ve maksimal ileti gecikmesini azalttığını göstermişlerdir. Silverman ve arkadaşları(61) köpeklerde myokard iskemisi öncesi karnitin infuzyonu ile ventrikül kompliansının ve ATP üretiminin korunduğunu göstermişlerdir. Paulsen ve arkadaşları(47) farelerde L-karnitin, L-asetil-karnitin ve L-propionylkarnitin myokard iskemi ve perfüzyonu sonrası kalbin kasılma performansına etkilerini araştırmışlar ve 3 maddenin de kalbin kontraktıl performansını koruduğunu, ancak L-propionylkarnitin koruyucu etkisinin, hücrelere transportunun kolaylığı ve yağ asit utilizasyonunu artırıcı etkisi nedeniyle daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

İnsanda da karnitin iskemik kalp hastalığına etkisi üzerinde çalışmalar yapılmış olup, Ferrari ve arkadaşları(25) angiografik olarak ispatlanmış koroner arter hastalığı bulu-

nan 18 hastada, L-karnitinin myokard metabolizmasına etkisini hızlı koroner sinüs pacing'i ile araştırmışlar ve L-karnitinin, iskemi esnasında artan laktat üretimini ve serbest yağ asitlerini azalttığını göstermişlerdir.

Thomsen ve arkadaşları(65) koroner arter hastalarında D-L-karnitinin strese dayanıklılığı arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada hastalarda hızlı koroner sinüs pacing ile kalbi hızlandırarak, karnitinin laktat metabolizması, sol ventrikül dilastol sonu basıncı ve elektrokardiogramdaki ST segment depresyonuna etkilerini araştırmışlar ve karnitin verilmesini takiben her 3 parametrede de pozitif yönde düzelmeler bulmuşlardır.

Kamikawa ve arkadaşları(33) stabil angina pectoris şikayeti olan 12 hastada günde 900 mg oral L-karnitin verilmesinin, egzersiz toleransını arttırdığını tespit etmişlerdir.

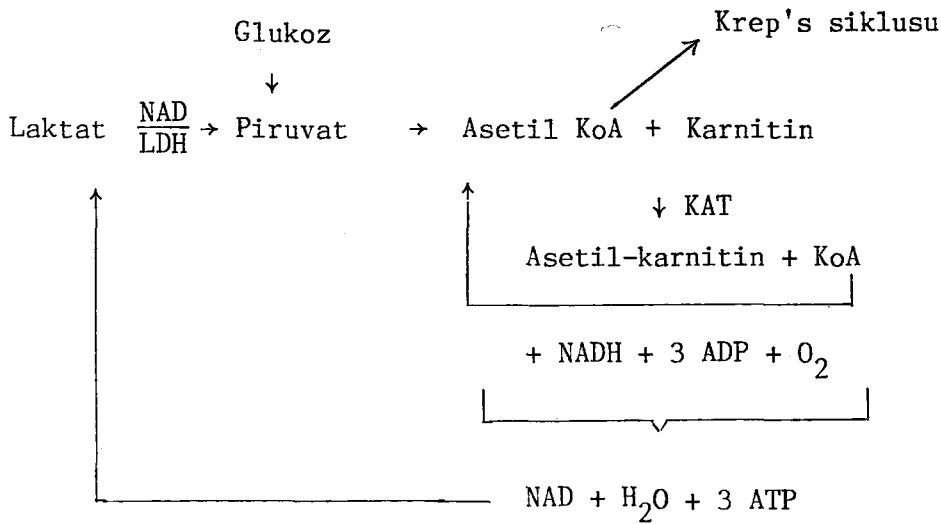
Bohles ve arkadaşları(9) aorto-koroner by-pass ameliyatı yapılacak 68 hastada karnitinin etkisini araştırmışlardır. Hastaların 41'ine ameliyattan önceki 2 gün, günde 1 gram ağızdan, ameliyat başladığında anestezi yapılırken 0.5 gram İ.V. L-karnitin verilmiştir. Ameliyat esnasında alınan biopsi materyalinin incelenmesi sonucu L-karnitin verilenlerin myokard ATP seviyelerini karnitin verilmeyenlerin ATP seviyelerinden yüksek bulmuşlardır. ATP seviyesi ile laktat arasında negatif ilişki bulunduğunu, karnitin verilenlerde myokard serbest karnitin seviyesinin daha yüksek, acil-karnitin seviyesinin ise daha düşük olduğunu, ayrıca L-karnitin verilenlerin ameliyat sonrası dönemde daha az inotropik ajana ihtiyaç gösterdiğini saptamışlardır.

İskemide, karnitinin myokardı koruyucu etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, mitokondri yağ asid oksidasoyundaki rolü ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Kalbin ana enerji kaynağı uzun zincirli yağ asitlerinin mito-

kondri içine transportlarını karnitin sağlar. Bu görev için acil-koenzim A sentetaz, karnitin aciltransferaz I ve II, karnitin translokaz, ANT ve mitokondri kreatinin fosfokinaz enzimlerinin aktivitelerinin birbirleriyle sıkı bağlantıda olmaları gerekmektedir(57). Karnitin acil transferaz enzimlerinin etkili olabilmesi için ayrıca sitoplazma karnitin konsantrasyonunun devamlı yüksek tutulması gerekir.

Myokard iskemisinde serbest karnitin seviyesinin azaldığı gösterildiğinden dışardan karnitin verilmesinin ilk pozitif etkisi, karnitin düzeyini yağ asit metabolizmasını devam ettirecek seviyeye yükseltmekle olabilir(57). Karnitinin koruyucu etkisinin başka bir mekanizması da uzun zincirli acil-koenzim A ile ANT aktivitesinin inhibisyonunun önlenmesi olabilir, zira karnitin verilmesinin uzun zincirli acil-koenzim A birikmesini önleyip ANT aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir(26,57).

Karnitinin koruyucu etkisinin başka bir mekanizması da piruvat metabolizmasını stimule ederek, iskemide birikmesinin myokarda zarar verdiği bilinen laktat seviyesini ve laktik asidozu azaltması olabileceği bildirilmiştir(25,57).



İskemide ve terminal dönemdeki kardiomyopatili hastalarda myokarda serbest karnitin azaldığı bildirilmişse de, bu azalmadan sorumlu kesin mekanizma belirlenememiş ve karnitinin acil esterlere dönüşmesi veya hücreden sızması muhtemel mekanizmalar olarak düşünülmüştür(9,57). Akut myokard enfarktüsü sonucu ölen kişilerin myokard karnitin düzeyleri nekroz bölgesinde diğer bölgelerden daha düşük bulunmuştur(9,62). Kalp transplantasyonu yapılan terminal dönemdeki idiyomatik dilate ve iskemik kardiomyopati hastalarının myokard karnitin düzeyleri düşük, plazma karnitin düzeyleri ise normalden yüksek bulunmuştur(50). Conte ve arkadaşları da(20) çeşitli sebeplerden konjestif kalp yetmezliği gelişmiş olan bir grup hastada plazma serbest ve total karnitin düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

İskemi veya anoksi anında kalp hücresi membranının geçirgenliği artar ve K^+ ile diğer düşük molekül ağırlıklı bileşikler hücreden dışarı sızar ve ekstraselüler sıvıya karışır(57). Bu maddeler daha sonra venöz kan akımı veya lenf damarları yoluyla sistemik dolaşıma girerler. Myokard enfarktüsü sonrası birçok enzimin konsantrasyonunun sistemik dolaşımda yükseldiği bildirilmiştir(12). Bu enzimlerin enfarktüs sahasından kaybolması ile plazma konsantrasyonlarının artışı arasında korelasyon saptanmıştır(12). Bu enzimlerin konsantrasyonlarının plazmada artışı ve bu artışın süresi, rezidüv lokal myokard perfüzyonu, reperfüzyon, enzimin molekül ağırlığı, hücre içindeki yeri (sitoplazma veya mitokondri) ve proteinlere bağlanması, plazma veya lenfatik faktörlerle aktivasyonu, dokudaki dağılımı, böbreklerden atılımı, retikülo-endotelyal sistem tarafından temizlenmesi gibi özelliklerine bağlıdır(12).

Karnitin de düşük molekül ağırlıklı, suda eriyebilen bir madde olduğundan myokard karnitin seviyesindeki azalma muhtemelen karnitinin iskemik veya anoksik myokard hücresinden dışarı sızmasına bağlıdır.

Akut myokard enfarktüsünde plasma karnitin düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır. Di Mauro ve arkadaşları(22) çalışmalarında iskelet kas nekrozu sonucu myoglobinüri saptanan olgularda serum karnitin düzeylerini yüksek buldular. Akut myokard enfarktüsünde de myokard hücre nekrozuna bağlı myoglobinüri olduğundan hareketle serum glutamik-oksalasetik transaminaz (SGOT) ve serum glutamik-piruvik transaminaz (SGPT) aktivitelerinin artmış olduğu dönemde serum karnitinini ölçtüler ve 6 hastadan sadece birinde hafif yüksek bir değer buldular. Chen ve Lincoln(18) akut myokard enfarktüsü nedeniyle koroner bakım ünitesinde yattıkları akut dönemde 16 hastanın serum karnitinini ölçtüler ve sadece 4 olguda hafif yüksek değerler buldular. Her iki çalışmada da böbrek karnitin klirensinin, nekroz sonucu olabilecek serum karnitin artışlarını ortadan kaldırdığı sonucuna varılmış, ancak myokard enfarktüsünde serumda yükseldiği bilinen diğer enzimlerle karnitin arasında bir ilişki kurulmamıştı.

Biz bu çalışmamızda akut myokard enfarktüslü hastaların, enfarktüsün ilk 2 günü içinde plasma karnitin düzeylerinde olabilecek değişiklikleri ve bu değişikliklerin kreatin fosfokinaz (CPK), kreatin fosfokinaz myokardial band (CPK-MB), SGOT , SGPT ve laktik dehidrogenaz (LDH) ile olan ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitü'sünde yapıldı.

Çalışma grubunu 2 Kasım 1988 ile 14 Ocak 1989 tarihleri arasında enstitümüz yoğun bakım ünitesinde yatırılarak klinik, elektrokardiografi ve laboratuvar bulguları ile akut myokard enfarktüsü tanısı konan 43 ila 76 yaşları arasında 16'sı erkek, biri kadın 17 olgu oluşturdu.

Anamnezinde bilinen böbrek, karaciğer hastalığı ve diabetes mellitusu olanlarla, kliniğe gelmeden İ.M. enjeksiyon yapılmış olgular çalışmamız kapsamı dışında tutuldular.

Olguların hepsinden, enzim ve karnitin ölçümleri için göğüs ağrısı yakınması ile acil polikliniğimize müracaatları sırasında, venöz kateter ile damar yolu açılarak inisial ve daha sonra yoğun bakım ünitesinde yattıkları dönemde 4., 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde, kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alındığı dönemde hiçbir olguya İ.M. enjeksiyon yapılmadı.

Sözü edilen 17 olgunun kan örnekleri incelemesinde aşağıdaki prosedür uygulandı:

I. SGOT, SGPT, LDH, CPK ve CPK-MB DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

SGOT, SGPT ve LDH düzeyleri Technicon RA-1000 seçimli otoanalizöründe saptandı.

CPK, CPK-MB düzeyleri Boehringer Mannheim firmasından sağlanan ticari kitlerle saptandı.

II. KARNİTİN DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI(22)

Karnitin tayini yapılacak serumlar ayrıldı ve çalışma yapılacak zamana kadar -35 C'da saklandı.

0.5 ml serum alındı, üzerine 0.25 ml proteinsizleştirme çözültüsü eklendi(48), karıştırıldı ve santrifüj edildi. Daha sonra 37 C'ye ayarlı Spekol 220 spektrofotometre küvetine 0.49 ml distile su, 0.1 ml deproteinize serum, 0.1 ml distile su, 0.1 ml deproteinize serum, 0.1 ml tris-HCL, 0.1 ml DTNB, 0.1 ml asetil-koenzim A, 0.1 ml EDTA, 0.01 ml karnitin asetil transferaz konarak 10 dakika içindeki optik dansite değişiklikleri 412 nm'de okundu.

Ayıraçlar

- Proteinsizleştirme çözültüsü: Ekimolar baryum hidroksit, çinko sulfat eşit hacimler da karıştırıldı.

- 1 M Tris HCL

- 15 mM asetil-koenzim A

- 10 mM DTNB (5.5'-diti-yobis-(2-nitrobenzoik asit)

- 50 mM EDTA

- 100 µg/ml karnitin asetiltransferaz

Hesap: Serum karnitin düzeyleri serum yerine DL-karnitin kullanılarak çizilen grafikten değerlendirildi. Ayrıca ekstinksiyon katsayısı ($E:13.6 \times (10)^4/M.cm$) kullanılarak he-

saplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol/l}$ tanımlandı.

İstatistik değerlendirme Student T testi ve lineer regresyon analizleri kullanılarak yapıldı.



B U L G U L A R

Çalışmamızda akut myokard enfarktüsü tanısıyla yoğun bakım ünitesinde yatırılan 17 olguda yatış anında ve yatıştan sonraki 4., 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde karnitin, CPK, CPK-MB, SGOT, SGPT ve LDH düzeyleri ölçüldü.

1- 17 olgunun yaş, cins ve enfarktüs lokalizasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

2- Olguların inisial karnitin düzeylerinin ortalaması 43.35 ± 22.3 $\mu\text{mol/l}$ idi.

3- Olguların karnitin düzeyi ortalamaları inisial değere göre 4., 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde sırasıyla % 4.6, % 11.25, % 8.4, % 15.3, % 21 ve % 18.1 artış gösterdi (Tablo 2) (Şekil 4).

4- Artışların hiçbirisi istatistik olarak anlamlı değildi.

5- CPK, CPK-MB, SGOT, SGPT ve LDH enzimlerinin ortalama inisial, 4., 8., 12., 24., 36. ve 48. saat değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

6- Enzim değerleri ile karnitin değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı (Şekil 5, 6).

TABLO 1

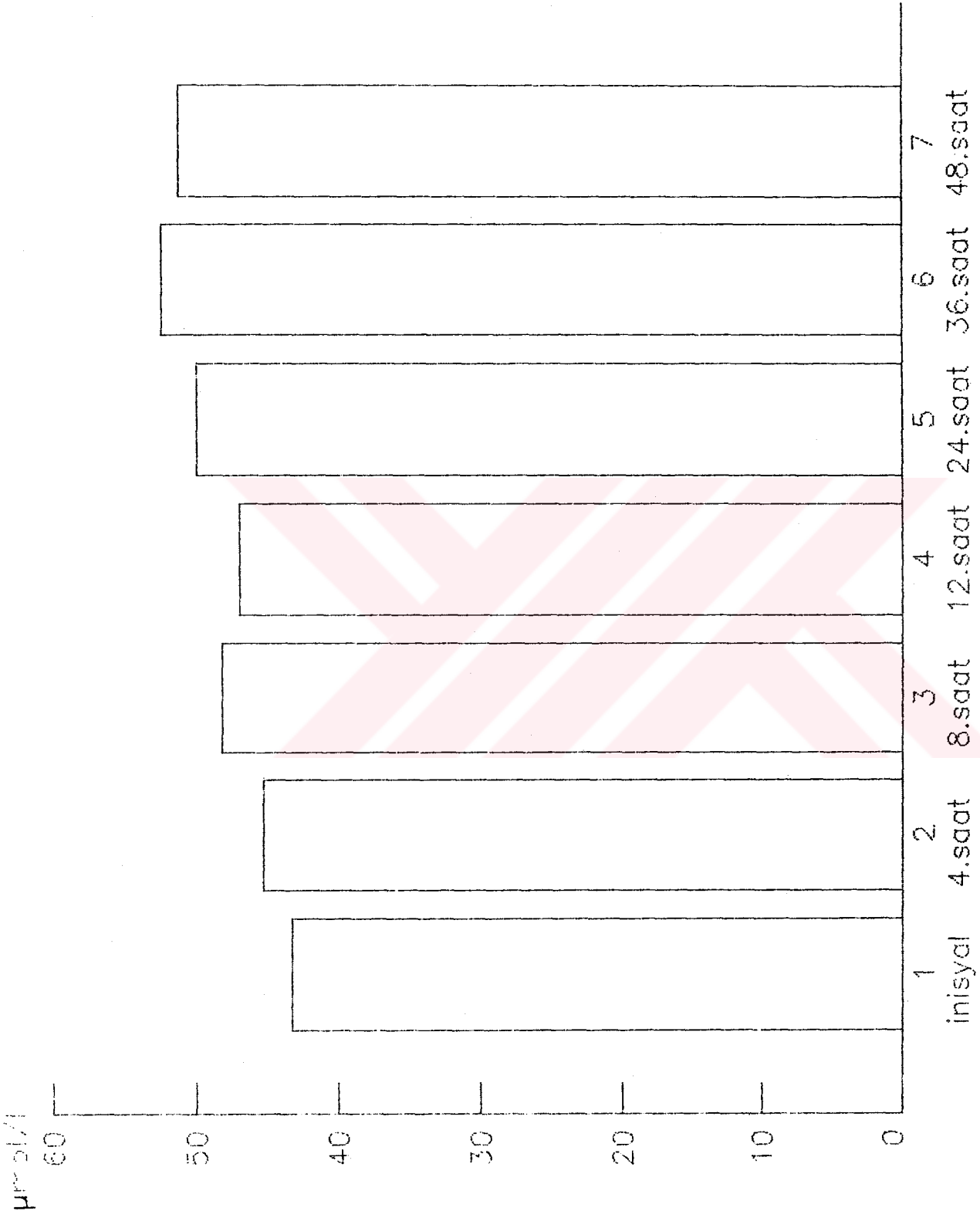
Çalışmamızdaki 17 Olgunun İsim, Cins, Yaş ve Enfarktüs Lokalizasyonları

Olgu	Adı Soyadı	Cins	Yaş	Enfarktüs Lokalizasyonu
1	M.K.	E	45	İnferior
2	M.K.	E	59	Yaygın anterior
3	H.A.	E	58	Yaygın anterior
4	R.A.	E	57	İnferior
5	K.E.	E	68	İnferior
6	B.A.	E	52	İnfero-lateral
7	K.K.	E	63	Yaygın anterior
8	E.F.	E	44	Subendokardial
9	M.K.	E	50	İnferior
10	H.T.	E	60	Anteroseptal
11	A.N.G.	E	56	İnferior
12	M.İ.	E	66	Anteroseptal
13	Ö.D.	E	56	Yaygın anterior
14	Y.İ.	E	43	Yaygın anterior
15	H.Y.	E	70	İnferior
16	N.K.	K	76	Anteroseptal
17	M.Y.	E	50	Yaygın anterior

TABLO 2

İnisyal, 4.Saat, 8.Saat, 12.Saat, 24.Saat, 36.Saat, 48.Saat Serum Karnitin Düzeyleri

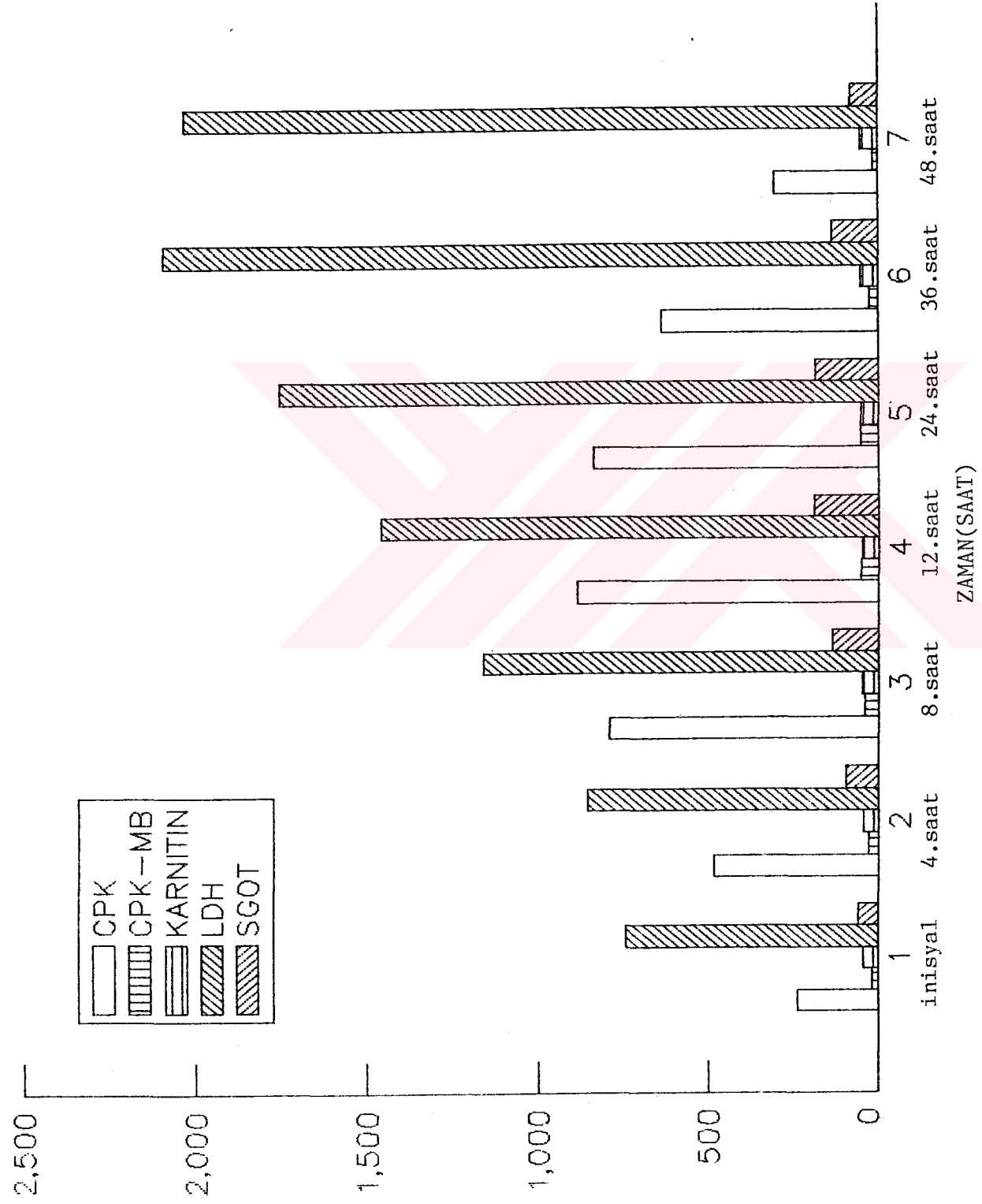
Saat	Serum Karnitin Düzeyleri $\mu\text{mol/l}$	inisyale Göre Artış (%)
İnisyal	43.35 + 22.3	-
4.Saat	45.35 + 22.15	4.60
8.Saat	48.23 + 24.84	11.25
12.Saat	47.00 + 24.55	8.40
24.Saat	50.00 + 24.78	15.30
36.Saat	52.46 + 23.34	21.00
48.Saat	51.23 + 23.23	18.10



ŞEKİL 4- Serum Karnitin Düzeyleri

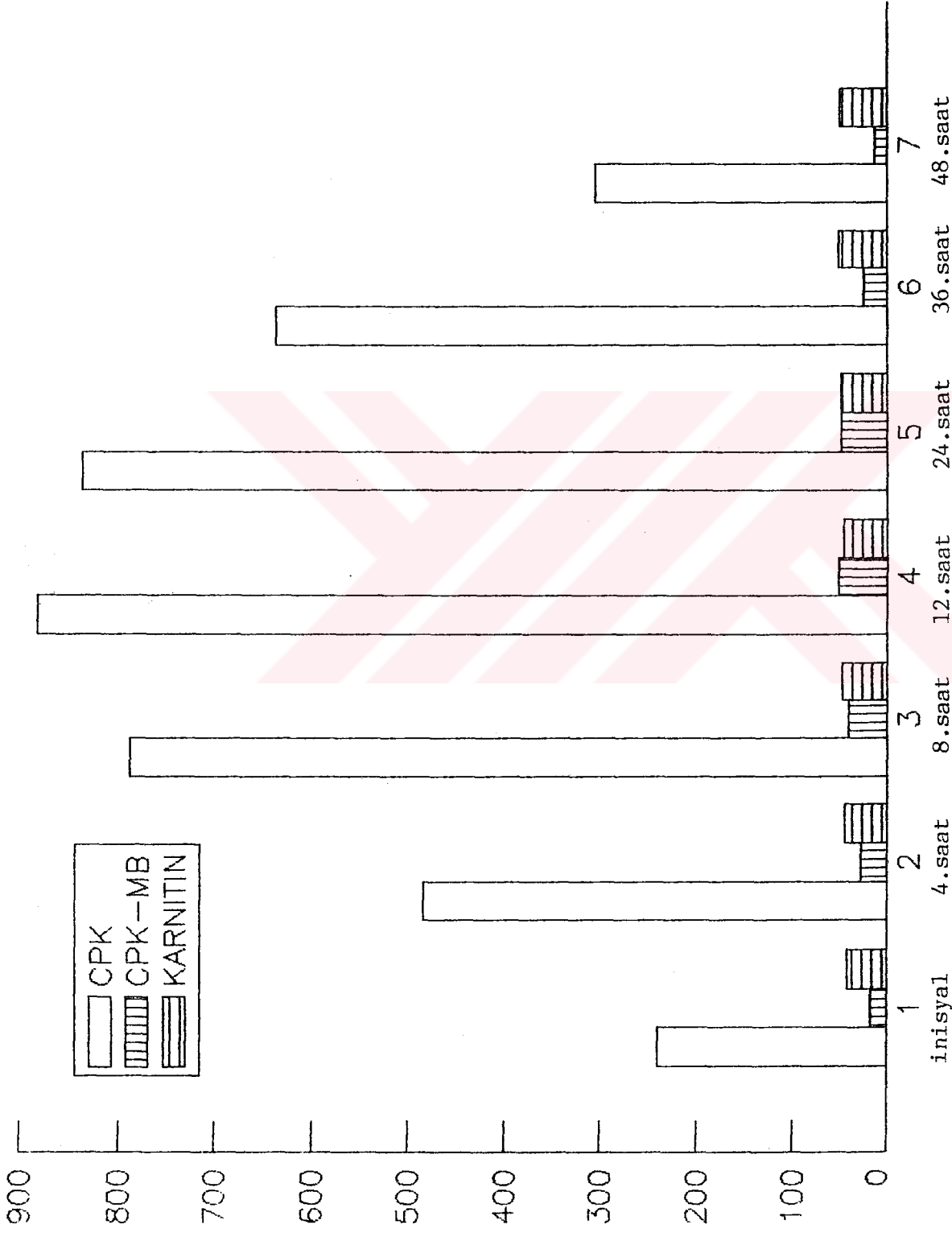
TABLO 3
CPK, CPK-MB, KARNİTİN, SGOT, SGPT ve LDH Enzimlerinin
İnisial, 4., 8., 12., 24., 36. ve 48.Saat Değerleri

	İnisial	4.Saat	8.Saat	12.Saat	24.Saat	36.Saat	48.Saat
CPK	239.35 ± 436.85	483.82 ± 505.36	787.71 ± 443.93	881.06 ± 466.59	835.00 ± 475.27	635.267± 424.50	304.02 ± 211.73
CPK-MB	17.4 ± 29.2	27.9 ± 32.7	41.17 ± 45.8	52.53 ± 37.1	50.1 ± 41.6	25.93 ± 19.5	12.9 ± 9.3
KARNİTİN	43.35 ± 22.3	45.35 ± 22.15	48.23 ± 24.84	47.00 ± 24.55	50.00 ± 24.79	52.46 ± 23.34	51.23 ± 23.23
SGOT	60.53 ± 87.6	95.82 ± 127.96	137.88 ± 145.31	191.41 ± 184.86	186.33 ± 158.00	136.93 ± 90.00	79.84 ± 47.00
SGPT	32.06 ± 32.29	38.82 ± 28.31	48.47 ± 32.28	57.4 ± 33.75	60.26 ± 31.23	69.80 ± 45.99	50.46 ± 29.90
LDH	739.65 ± 605.60	854.47 ± 654.58	1162.12 ± 630.5	1459.82 ± 854.73	1755.53 ± 953.28	2093.07 ± 1187.39	2029.70 ± 928.46



ŞEKİL 5

Tüm Hastaların CPK, CPK-MB, KARNİTİN, LDH, SGOT Değerleri



ZAMAN(SAAT)
ŞEKİL 6

Tüm Hastaların CPK, CPK-MB, KARNİTİN Değerleri

TARTIŞMA

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından transferini sağlayarak metabolizmada önemli bir rol oynar. Eksojen olarak diyetle alınabilen karnitin, endojen olarak karaciğer, böbrek ve beyinde lizinden sentez edilip plazma yoluyla diğer dokulara taşınır. Vücutta en çok iskelet ve kalp kasında bulunur. İnsanda iskelet kasında yaklaşık 3 $\mu\text{mol/g}$ düzeyindedir. Lennon ve arkadaşları(38) iskelet kası total karnitin düzeyini erkeklerde $4.11 \pm 1.58 \mu\text{mol/g}$, kadınlarda $4.31 \pm 0.91 \mu\text{mol/g}$ olarak bulmuşlardır. Tripp ve Shug(68) iskelet kası karnitin konsantrasyonunu $2500 \pm 5000 \text{ nmol/g}$, myokard karnitin konsantrasyonunu ise $1200 \pm 1800 \text{ nmol/g}$ olarak kabul etmişlerdir. Total karnitin düzeyini, Suzuki ve arkadaşları(64) kalp papiller adelesinde $1261 \pm 446 \text{ nmol/g}$, Regitz ve arkadaşları(50) sol ventrikül adelesinde $15.6 \pm 5.4 \text{ nmol/g}$ olarak bulmuşlardır.

Plazma karnitin düzeyi için bildirilen değerler ortalama $30 \pm 70 \mu\text{mol/l}$ arasındadır. Regitz ve arkadaşları(50) plazma total karnitin düzeyini $49 \pm 12 \mu\text{mol/l}$, Conte ve arkadaşları(20) $74 \mu\text{mol/l}$ olarak bildirmişlerdir. Chen ve Lincoln(18) plazma total karnitini için $38 \pm 70 \mu\text{mol/l}$ arası değerleri normal kabul etmişlerdir.

Plazma total karnitin düzeyini erkekte $57.3 \pm 12.8 \mu\text{mol/l}$, kadında ise $46 \pm 12.4 \mu\text{mol/l}$ bulan Cederblad(16) kadında değerlerin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük oldu-

ğu sonucuna varmıştır. Leschke ve arkadaşlarının(39) sonuçları da bunu doğrulayıcı yöndedir ancak, Bach ve arkadaşları(3) çalışmalarında erkek ve kadın karnitin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamamışlardır. Bununla birlikte kadınlarda hamilelik esnasında plazmada hem total hem de serbest karnitin düzeyleri çok düşük bulunmuştur(4).

Primer veya sekonder karnitin eksikliği görülen bazı konjenital metabolizma bozukluklarında ana bulgulardan biri olarak kardiomyopati gözlenmesi kalp hastalıklarında karnitin metabolizmasının incelenmesine yol açmıştır. İdiopatik dilate ve hipertrofik kardiomyopati, iskemik veya valvüler nedenli konjestif kalp yetersizlikli hastalarda myokard karnitin düzeyi normalden düşük, plazma karnitin düzeyi ise normalden yüksek bulunmuştur(20). Myokard iskemisinde de serbest karnitin düzeyinde azalma ile birlikte acil-karnitin ve acil-koenzim A seviyelerinde artma olduğu bildirilmiştir(57). Shug ve arkadaşları(57) iskemik myokarda serbest karnitin seviyesi % 50 azalırken, karnitin esterlerinin arttığını ve eğer iske mi uzun sürerse total karnitin seviyesinin de azaldığını bildirmişlerdir. Akut myokard enfarktüsü ve kronik iskemik kalp hastalığı sonucu ölen kişilerin myokard karnitin düzeyleri normallerden düşük bulunmuştur(9,62).

Myokard karnitin düzeyindeki azalmanın sebebi olarak karnitin hücre dışına sızması, serbest karnitin acil-karnitine dönüşerek azalması veya membranlardan karnitin transportunun bozukluğu ihtimalleri üzerinde durulmuştur(57). İskemi veya anoksi sonucu hücre ölümü ile beraber K^+ ve diğer küçük moleküllü enzimler ve yardımcı faktörler hücreden sızıp dolaşıma karışırlar(32). Karnitin de düşük molekül ağırlıklı (162), bir maddedir ve iskemik veya anoksik myokarda azalması hücreden sızmasına bağlı olabilir. Di Mauro ve arkadaşları(22) aşırı nekrozda kas karnitinini seruma geçtiğini ancak, yalnızca myoglobini görülen vakalarda serum karnitinini yükseldiğini göstermişlerdir. Akut myokard enfarktüsünde de

serum myoglobin seviyesinde yükselme ve idrarda myoglobinüri bildirilmiştir(35). Chen ve Lincoln(18) ile Di Mauro ve arkadaşları(22) akut myokard enfarktüsünde serum karnitin seviyesinde anlamlı yükselme bulamamışlar ve bunun nedenini karnitinin böbrek klirens eşiğini aşmamasına bağlamışlardır. Di Mauro ve arkadaşlarının(22) çalışmasında serum karnitin değerleri yüksek olan hastaların kreatinin klirens değerleri normalden düşük bulunmuştur.

Shug ve arkadaşları(57) uzun süreli iskemide önce serbest karnitin azaldığını ve acil-karnitin arttığını bulmuşlar ancak, daha sonra total karnitin de azaldığını fark ederek karnitin sadece acilleşme sonucu azalmadığını göstermişlerdir.

Myokard karnitin azalmasında karnitin iskemik hücre membranından transportunda bir bozukluk olabileceği ihtimali üzerinde durulmuş(57) ancak, iskemik kalp hastalıklarında dışardan karnitin verilmesinin yağ asit metabolizması bozukluğunu düzeltmesi bu ihtimali de azaltmıştır. Ancak, bu yönde yapılmış çalışma sayısı çok azdır.

Biz çalışmamızda akut myokard enfarktüsünde karnitin nekroze olmuş myokard hücrelerinden plazmaya sızıp sızmadığını, sızıyorsa serumda yükselip yükselmediğini ve eğer yükseliyorsa, yükselmesinin diğer kardiyak enzimlerin aktiviteleri ilişkili olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla serumda karnitin ve CPK, CPK-MB, SGOT, SGPT ve LDH enzimlerinin serum düzeylerini ölçtük. Olgulardan göğüs ağrısı şikayeti ile başvurdukları acil poliklinikte EKG'leri çekilip akut myokard enfarktüsü ön tanısı konar konmaz ilk kan örnekleri ve ilk kanların alınmasından sonraki 4., 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerde kan örnekleri aldık. Kan örneklerinin alınma saatlerini kardiyak enzimlerin serumda bilinen aktivitelerini esas alınarak belirledik(12).

Enzim	Yükselmeye Başlama	En Yüksek Düzey	Normale İnme
CPK-MB	3-15.Saat	12-24.Saat	1-3 gün
CPK	6-15.Saat	24.Saat	1-4 gün
SGOT	8-12.Saat	24-48.Saat	3-5 gün
LDH	24.Saat	48-72.Saat	7-14 gün

Not: Saat ve günler enfarktüsün başlamasından sonraki zamanları göstermektedir

Çalışmamızda olguların inisyel serum karnitin düzeyini 43.35 ± 22.3 mol/l bulduk. Bu sonuç diğer yazarların bulgularına uymaktadır. Olguların serum karnitin düzeyleri başlangıçta bulunan değere göre 4., 8., 12., 24., 36. ve 48.saatlerde sırasıyla % 4.6, % 11.25, % 8.4, % 15.30, % 21 ve % 18 oranında yüksek bulduk. Bu yükselmelerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışsa da hücre nekrozu ile myokard hücre karnitinin seruma sızdığına göstergesi olarak kabul edilebilirler ve belki de olgu sayısının artması ile istatistiksel açıdan anlamlılık gösterebilirler.

Çalışmamızda oğularımızın kardiak enzimlerinin aktiviteleri literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu idi. İnisyel kan örneklerinde tüm kardiak enzim düzeyleri normal sınırlarda bulunan olgularda CPK, CPK-MB ve SGOT 24.saatte en yüksek değerlere ulaşırken LDH 48.saatte en yüksek değere varmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde ise CPK, CPK-MB ve SGOT 12., LDH ise 24.saatte en yüksek düzeylerine ulaşmıştır. Bu farklılık olguların, ağrılarının başlaması ile kliniğe başvurmaları arasında geçen sürenin değişmesi ile açıklanabilir. Serum SGPT düzeyleri ise beklenildiği gibi, bir değişiklik göstermemiştir.

Serum karnitin düzeyindeki değişiklikleri tek tek diğer enzimlerle karşılaştırdık ve hiçbir saatte hiçbir enzimle karnitin arasında pozitif veya negatif ilişki bulamadık. Akut myokard enfarktüsünde serum karnitin düzeylerini araştıran

diğer çalışmalarda kardiak enzimlerle karnitin arasında ilişki aranmamıştı.

Sonuç olarak akut myokard enfarktüsünde hücre nekrozu sonucu myokarddan plazmaya karnitin sızdığını ancak, bu sızmanın serum karnitin düzeyini istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttırmadığını ve bu artışın myokard enfarktüsünde yükseldiği bilinen diğer enzimlerle ilişki göstermediğini söyleyebiliriz.



Ö Z E T

Karnitin vücudun ana enerji kaynaklarından uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranlarından transferini sağlayarak metabolizmada önemli rol oynayan bir amino asittir.

Karnitin eksikliğinde yağ asitlerinin mitokondi içindeki beta oksidasyonunun durması sonucu oluşan lipid birikimi organ disfonksiyonuna sebep olur. İnsanda primer konjenital karnitin eksikliği ile konjenital yağ metabolizması bozukluklarında, difteride, diabetes mellitusta ve dializ tedavisinde sekonder karnitin eksikliği bildirilmiştir. Farklı sebepler sonucu gelişen konjestif kalp yetmezliklerinde, idiopatik dilate ve hipertrofik kardiomyopati olgularında myokard karnitini normalden düşük, plazma karnitini ise yüksek bulunmuştur.

Anoksi veya iskemide myokard total ve serbest karnitin düzeylerinde azalma görülür. Akut myokard enfarktüsü sonucu ölen kişilerin myokard karnitin düzeyleri normalden düşük bulunmuş ve bu azalmadan karnitin diğer enzimler ve düşük molekül ağırlıklı maddelerle beraber hücre dışına sızması sorumlu tutulmuştur.

Biz çalışmamızda akut myokard enfarktüsü sonrasında çeşitli saatlerde serum karnitin düzeyini ve bu değerlerin diğer kardiak enzimlerin aktiviteleriyle ilişkisini araştırdık. Başlangıç serum karnitin düzeyini 43.35 ± 23.3 $\mu\text{mol/l}$

olarak bulduk. Bu değerin myokard enfarktüsünün 4., 8., 12., 24., 36. ve 48. saatlerinde sırasıyla % 4.6, % 11.25, % 8.4, % 15.30, % 21 ve % 18 oranlarında arttığını saptadık. Ancak bu artışlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ve diğer kardiyak enzimlerin aktiviteleriyle istatistiksel ilişki göstermedi.

Sonuç olarak akut myokard enfarktüsünde serum karnitini diğer kardiyak enzimler gibi belirgin bir aktivite göstermemektedir.



K A Y N A K L A R

- 1- Adams R.D. and Victor M.: Principles of Neurology, third edition. Mc Graw-Hill Book Company, 1985.
- 2- Angelini C., Freddo L., Battistella F.: Carnitine palmityltransferase deficiency: Clinical variability, carrier detection and autosomal recessive inheritance. Neurology (Ny), 31:883-6, 1981.
- 3- Bach A.C., Schirardin H., Starck D.: Plazma carnitine in women. Effects of the menstrual cycle and of oral contraceptives. Archives Internationales de Physiology 91:333-338, 1983.
- 4- Bargaen-Lockner C., Hahn P., Wittman B.: Plazma carnitine in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 140:412, 1981.
- 5- Bazzato G., Mezzina C., Ciman M., Guarnieri G.: Myasthenia-like syndrome associated with carnitine in patients on long term haemodialysis. The Lancet 1:1401-2, 1979.
- 6- Bellinghieri G., Savica V., Mallamace A.: Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. Am.J. Clin.Nutr. 38:525-531, 1983.

- 7- Bertorini T., Yeh Yu-yan, Trevison C., Stodlan E., Sabesin S., DiMauro S.: Carnitine Palmitoyl transferase deficiency Myoglobinuria and respiratory failure. *Neurology* 30:263-271, 1980.
- 8- Bougneres P.F., Saudubray J.M., Marsac C., Bernard O., Odievre M., Girard J.R.: Decreased ketogenesis due to deficiency of hepatic carnitine acyl transferase. *N.Eng. J.Med.* 302:123-4, 1980.
- 9- Böhles H., Noppeney Th., Akçetin Z., Rein J., Emde J. von der: The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Z.Kardiol.* 76:Suppl. 5, 14-18, 1987.
- 10- Böhmer T., Bergram H., Eiklid K.: Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *The Lancet* 1:126-8, 1978.
- 11- Böhmer T., Rydning A., Salberg H.E.: Carnitine levels in human serum in health and diseases. *Clinica Chimica Acta*, 57:55-61, 1974.
- 12- Brandenburg O.R.: *Cardiology: Fundamentals and practice*, May Foundation, 1987.
- 13- Bremer Jon: Carnitine-Metabolism and functions. *Physiological Reviews*, 63:1420-1480, 1983.
- 14- Bremer J., Hokland B.: Role of carnitine-dependent metabolic pathways in heart disease without primary ischemia. *Z.Kardiol.* 76:Suppl. 5,9-13, 1987.
- 15- Carroll J.E., Brooke M.H., DeVivo D.C.: Carnitine deficiency: Lack of response to carnitine therapy. *Neurology* 30:618-626, 1980.

- 16- Cederlad Gitten: Plazma carnitine and body composition. *Clinica Chimica Acta* 67:207-212, 1976.
- 17- Chapoy P.R., Angelini C., Brown W.J., Stiff J.E., Shug A.L., Cederbaum S.D.: Systemic carnitine deficiency-A treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome. *N.Eng.J.Med.* 303:1389-94, 1980.
- 18- Chen, Shi-Hua, Lincoln, Susan D.: Increased serum carnitine concentration in renal insufficiency. *Clin.Chem.* 23/2: 278-80, 1977.
- 19- Chien K.R., Sen A., Buja M., Willerson J.T.: Fatty acyl-carnitine accumulation and membrane injury in ischemic canine myocardium. *Am.J.Cardiol.* 52:893-97, 1983.
- 20- Conte A., Hess O.M., Maire R.: The clinical significance of serum carnitine as a prognostic sign in dilated cardiomyopathy. *Z.Kardiol.* 76:15-24, 1987 (German).
- 21- Cruse R.P., DiMauro S., Tawfighi J., Trevison C.: Familial systemic carnitine deficiency. *Arch.Neurol.* 41:301-305, 1984.
- 22- DiMauro S., Scott C., Penn A.S., Rowland L.P.: Serum carnitine: An index of muscle destruction in man. *Arch Neurol.* 28:186-190, 1973.
- 23- Dusheiko G., Kew M.C., Jaffe B.I.: Recurrent hypoglycemia associated with glutaric aciduria type II in an adult. *N.Eng.J.Med.* 301:1405-9, 1979.
- 24- Fazekas T., Csati S., Selmezci A., Udvary E., Szekeres L.: Effects of L-carnitine in acute myocardial ischaemia. *Acta Physiologia Hungarica* 67(2):199-207, 1986.

- 25- Ferrari R., Cucchini F., Visioli O.: The metabolical effect of L-carnitine in angina pectoris. *International J. of Cardiology* 5:213-216, 1984.
- 26- Folts J.D., Shug A.L., Koke J.R., Bittar N.: Protection of the ischemic dog myocardium with carnitine. *Am.J.Cardiol.* 41:1209,14, 1978.
- 27- Fuller R.K., Hoppel C.L.: Elevated plazma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 3:554-558, 1983.
- 28- Genuth,Soul M., Hoppel Charles L.: Plazma and urine carnitine in diabetic ketosis. *Diabetes* 28:1083-1087, 1979.
- 29- Hart Z.H., Chang C., DiMauro S., Farooki Q., Ayyar R.: Muscle carnitine deficiency and fatal cardiomyopathy. *Neurology* 28:147-151, 1978.
- 30- Howat A.J., Bennett M.J., Variend S., Shaw L.: Deficiency of medium chain fatty acylcoenzyme A dehydrogenase presenting as the sudden infant death syndrome. *British Med. J.* 288:976, 1984.
- 31- Howat A.J., Bennett M.J., Variend S., Shaw L., Engel P.C.: Defects of metabolism of fatty acids in the sudden infant death syndrome. *British Med. J.* 290:1771-1773, 1985.
- 32- Jennings,Robert B.: Symposium on the Pre-hospital phase of acute myocardial infarction. Part II. Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am.J.Cardiol.* 24:753-765, 1969.
- 33- Kamikawa T., Suzuki Y., Kobayashi A.: Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *JPN.Heart J.* 25:587-597, 1984.

- 34- Karpati G., Carpenter S., Engel A.G.: The syndrome of systemic carnitine deficiency. *Neurology* 25:16,24, 1975.
- 35- Kessler H.A., Liebson P.R., Matenheimer H., Adams E.C.Jr.: Acute myocardial Infarction diagnosed by myoglobinuria. *Arch Intern Med.* 135:1181-1183, 1975.
- 36- Lacour B., Chanard j., Hauget M.: Carnitine improves lipid anomalies in maemodialysis patients. *The Lancet* 2: 763-5, 11.10.1980.
- 37- Layzer R.B., Hacerl R.J., McIlroy M.B.: Partial deficiency of carnitine palmityltransferase: Physiological and biochemical consequences. *Neurology* 30:627-633, 1980.
- 38- Lennon D.LF., Shrago E.R., Madden M., Nagle F.J., Hanson P.: Dietary carnitine intake related to skeletal muscle and plazma carnitine concentrations in adult men and women. *Am.J.Clin.Nutr.* 43:234-238, 1986.
- 39- Leschke M., Rumpf K.F., Eisenhauser Th., Becker K., Bock U., Scheler F.: Serum levels and urinary excretion of L-carnitine in patients with normal and impaired renal function. *Klin. Wochensehr* 62:274-277, 1984 (German).
- 40- Maebashi M., Kawamura N., Sato M., Yashinaga K., Suzuki M.: Urinary excretion of carnitine in man. *J.Lab.Clin. Med.* 87:760-766, 1976.
- 41- McGarry D.J., Foster D.W.: Systemic carnitine deficiency. *N.Engl.J.Med.* 303:1413-15, 1980.
- 42- Mitchell, Madeleine E.: Carnitine metabolism in human subjects II. Values of carnitine in biological fluids and tissues of normal subjects. *Am.J.Clin.Nutr.* 31:481-491, 1978.

- 43- Mitchell, Madeleine E.: Carnitine metabolism in human subjects III. Metabolism in diseases. *Am.J.Clin.Nutr.* 31:645-659, 1978.
- 44- Nanni G., Pittiruti M., Castagneto M.: Carnitine plasma levels during total parenteral nutrition. *Am.J.Clin.Nutr.* 38(2):339-41, 1983.
- 45- Nyhan William L.: Abnormalities of fatty acid oxidation. *N.Engl.J.Med.* 319:1344-46, 1988.
- 46- Opie L.H.: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am.Heart J.* 97:375-388, 1979.
- 47- Paulson D.J., Traxler J., Schmidt M., Noonan J., Shug A.L.: Protection of the ischemic myocardium by L-propionylcarnitine effects on the recovery of cardiac output after ischemia and reperfusion, carnitine transport, and fatty acid oxidation. *Cardiovascular research* 20:536-541, 1986.
- 48- Pearson D.J., Chase F.A., Tubbs P.K.: The assay of (-)-carnitine and its O-acyl derivatives. *Methods Enzymol.* 14:612-622, 1969.
- 49- Rebouche C.J., Engel A.G.: Primary systemic carnitine deficiency: I. Carnitine biosynthesis. *Neurology (Ny)* 31:813-8, 1981.
- 50- Regitz V., Müller M., Schüler S., Yankah C.A., Hetzer R., Shug A.L., Fleck E.: Carnitine metabolism: Changes in the end-stage of dilated cardiomyopathy and ischemic heart muscle diseases. *Z.Kardiol.* 76:Suppl. 5,1-8, 1987.

- 51- Reza M.J., Kar N.C., Pearson C.M., Kark P.: Recurrent myoglobinuria due to muscle carnitine palmitoyl transferase deficiency. *Annals of Internal Med.* 88:610-15, 1978.
- 52- Rinaldo P., O'Shea J.J., Coates P.M., Hale D.E., Stanley C.A., Tanaka K.: Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase deficiency. *N.Engl.J.Med.* 319:1308-1313, 1988.
- 53- Savica V., Bellinghieri G., di Stefano C.: Plasma and carnitine levels in haemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 35:232-236, 1983.
- 54- Schapira, Anthony H.V.: Mitochondrial myopathies. *British Med.J.* 298:1127-28, 1989.
- 55- Schwartz A., Wood J., Allen J.C.: Biochemical and morphologic correlates of cardiac ischemia. *Am.J.Cardiol.* 32:46-60, 1973.
- 56- Rodriguez-Segada S., De La Pena C.A., Paz M.: Carnitine concentrations in dialysed and undialysed patients with chronic renal insufficiency. *Ann.Clin.Biochem.* 23:671-675, 1986.
- 57- Shug Austin L.: Control of carnitine -related metabolism during myocardial ischemia. *Texas Reports on Biology and Medicine* 39:409-428, 1979.
- 58- Shug Austin L.: Protection from adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Z.Kardiol.* 76:Suppl. 5, 46-52, 1987.
- 59- Shug A.L., Subramanian R.: Modulation of nucleotide translocase activity during myocardial ischemia. *Z.Kardiol.* 76:Suppl.5, 26-33, 1987.

- 60- Siliprandi N., Di Lisa F., Pivetta A., Miotto G., Siliprandi D.: Transport and function of L-carnitine and L-propionylcarnitine: relevance to some cardiomyopathies and cardiac ischemia. *Z.Kardiol.* 76·suppl. 5, 34-40, 1987.
- 61- Silverman N.A., Schmitt G., Vishwanath M., Feinberg H., Levitsky S.: Effect of carnitine on myocardial function and metabolism following global ischemia. *Annals of Thoracic Surgery* 40:20,24, 1985.
- 62- Spagnoli L.G., Corsi M., Villaschi S., Palmieri G., Mac-cari F.: Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *The Lancet*: 1419-1420, 1982.
- 63- Suzuki Y., Kamikawa T., Yamazaki N.: Carnitine distribution in subepicardial and subendocardial regions in normal and ischemic dog hearts. *Jpn. Heart J.* 22:377-385, 1981.
- 64- Suzuki Y., Masumara Y., Kobayashi A., Yamazaki N., Harada Y., Osawa M.: Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *The Lancet* 1:116, 1982.
- 65- Thomsen J.H., Shug A.L., Yap V.U., Patel A.K., Karras T.J., DeFeliçe S.L.: Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am.J.Cardiol.* 43:300, 6, 1979.
- 66- Treem W.R., Stanley C.A., Finegold D.N., Hale D.E., Coates P.M.: Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle and fibroblasts *N.Engl.J.Med.* 319:1331-1336, 1988.

- 67- Tripp M.E., Katcher M.L., Peters H.A., Gilbert E.B., Arya S., Hodach R.J., Shug A.L.: Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. N.Engl J.Med. 305:385-390, 1981.
- 68- Tripp,Marjorie E., Shug,Austin L.: Plazma carnitine concentrations in cardiomyopathy patients. Biochemical Medicine 32:199-206, 1984.
- 69- Turnball D.M., Bartlett K., Stevens D.L.: Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with a lipid-storage myopathy and secondary carnitine deficiency. N.Engl.J.Med. 311:1232-36, 1984.
- 70- Vary,Thomas C., Neely, James R.: A mechanism for reduced myocardial carnitine levels in diabetic animals. Am.J. of Physiology 243:H154-158, 1982.
- 71- Wittels,Benjamin, Spann,James F.: Defective lipid metabolism in the failing heart. The J. of Clinical Investigation 47:1787-1794, 1968.
- 72- Wolff J.A., Carroll J.E., Thuy L.P., Prodanos C., Haas R., Nyhan W.L.: Carnitine reduces fasting ketogenesis in patients with disorders of propionate metabolism. The Lancet 1:289-291, 1986.
- 73- Wood J.M., Sordahl L.A., Lewis R.M., Schwartz A.: Effect of chronic myocardial ischemia on the activity of carnitine palmitoylcoenzyme A transferase of isolated canine heart mitochondria. Circulation Research 32:340-47, 1973.
- 74- The Lancet. Sudden infant death and inherited disorders of fat oxidation. (Editorial) 2:1073-75, 1986.