

KARNİTİN: METABOLİK FONKSİYONLARI VE KLİNİKTEKİ ÖNEMİ

Benal BÜYÜKGEBİZ, Yasemen EROĞLU

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Karnitinin, uzun zincirli yağ asitlerinin β oksidasyon reaksiyonuna girebilmeleri için mitokondriye transferi başta olmak üzere vücutta önemli metabolik fonksiyonları vardır. Diyetle alınabildiği gibi endojen olarak da sentez edilen karnitin, vücutta deoksikarnitin olarak depolanır. Karnitinin, renal reabsorbsiyonunu sağlayan transport proteini ile ilgili genetik defektlere primer karnitin eksikliği adı verilmektedir. Diyetle yetersiz alım, hemodializ sıvılarına kayıplar ve artmış renal ekskresyon durumlarında da orta derecede myopati ile seyreden sekonder karnitin eksikliğinden söz edilir. Daha çok sekonder eksikliklerde olmak üzere 100mg/kg/gün oral karnitin verilmesi ile klinik düzelmeye sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: Karnitin, karnitin eksikliği

SUMMARY

Carnitine is essential for the transport of activated long chain fatty acids across the mitochondrial inner membrane for β oxidation. It is synthesized endogenously in mammals and also supplied by dietary means and stored as deoxycarnitine. Primary carnitine deficiency can be defined as a genetic defect in the transporting system responsible of the renal reabsorption of carnitine. Excessive loss of carnitine, either into the urine or into haemodialysis fluid, and inadequate dietary supply lead to secondary carnitine deficiency which is characterised by moderate muscular dysfunction. Treatment with oral carnitine supplements (100mg/kg/day) of patients with secondary carnitine deficiency does have a beneficial clinical effect.

Key words: Carnitine, carnitine deficiency

Karnitin varlığı, ilk kez 1905 yılında sığır kas dokusunda gösterilmiş, kimyasal yapısı ise 1927'de belirlenmiştir. Fritz tarafından 1959'da, karaciğer ve kalp kasında uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırdığının bildirilmesinden sonra, karnitinin fizyolojik ve patofizyolojik rolü üzerindeki deneysel ve klinik bilgilerimiz giderek artmıştır(1). Bu yazının amacı, son yıllarda hızla toplanan bu bilgileri derlemektir.

Karnitin (3-hidroksi-4-trimetilaminobütirik asit) eksojen olarak besinlerle alınabildiği gibi, organizmanın kendisi tarafından da sentez edilebilir. Besinlerdeki karnitin genellikle serbest karnitin halindedir. Çok az bir kısmı da kısa ve uzun zincirli açilkarnitin olarak ester şeklinde bulunabilir. Diyetle alınan karnitin barsaklardan tamamen absorbe olduğu kabul edilmektedir. Bitkisel kaynaklı besinlerde karnitin, hayvansal

kaynaklı besinlere oranla daha az miktarda bulunmuştur(1). Günlük oral karnitin ihtiyacının en az 8-11 mg/gün olduğu bildirilmiştir(2).

Memelilerde karnitin biyosentezinin prekürsörü, diyetle alınan proteinlerin hidrolizi ile ortaya çıkan lizindir. Lizinin, metilaz enziminin aracılığı ile metilasyonu sonucunda trimetillizin oluşur. Trimetillizin bütün dokularda kompleks reaksiyonlar zinciri sonucunda deoksikarnitine (4-bütirobetain) dönüşür (Şekil 1). Deoksikarnitin, hidroksilasyonu sonucunda karnitine dönüşümü ise, insanda sadece, deoksikarnitin hidroksilaz enzimine sahip dokulardan karaciğer, beyin, epididimis ve böbrekte gerçekleşir (3). Diğer dokular sentez ettikleri deoksikarnitini hidroksile edilmek üzere bu enzime sahip dokulara gönderir. Beyin ve epididimide sentez edilen karnitin, lokal olarak karaciğer ve böbrek tarafından sentez edilerek; dolaşıma verilen karnitin ise bütün vücut dokuları tarafından kullanılır(4). Vücuttaki fonksiyonu bittikten sonra, karnitin, büyük oranda idrarla atılır. Çok az bir kısmının ise, barsak bakterileri tarafından degradasyona uğratıldığı sanılmaktadır(1). Başta iskelet ve kalp kası olmak üzere birçok dokunun karnitin konsantrasyonu plazmanın birkaç katıdır. Bu durum, karnitin, plazmadan hücre içine aktif olarak taşındığını düşündürmektedir. Çalışmalar, plazma ile kas hücresi arasında iki yönlü çalışan transsarkolemmal karnitin taşıyıcısı adı verilen taşıyıcı proteinin varlığını göstermiştir(4-6). Endojen deoksikarnitin hücre dışına çıkarken, plazmadaki karnitin de hücre içine alınmaktadır.



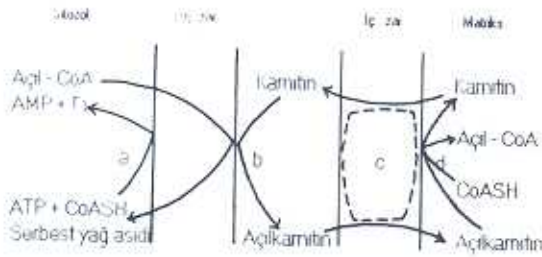
Şekil 1. Karnitin biyosentezi

Karnitin, vücutta, serbest karnitin, kısa veya uzun zincirli açilkarnitin şeklinde bulunmaktadır. Karnitin ve esterlerinin radyoimmunoassay ile veya fotometrik olarak enzimatik metotlarla tayini mümkündür. Özellikle kas, serum ve idrar karnitin düzeylerinin, yaşa ve cinsine göre değişiklikler gösterdiği, yenidoğan döneminde en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir(7).

Karnitinin Metabolik Fonksiyonları

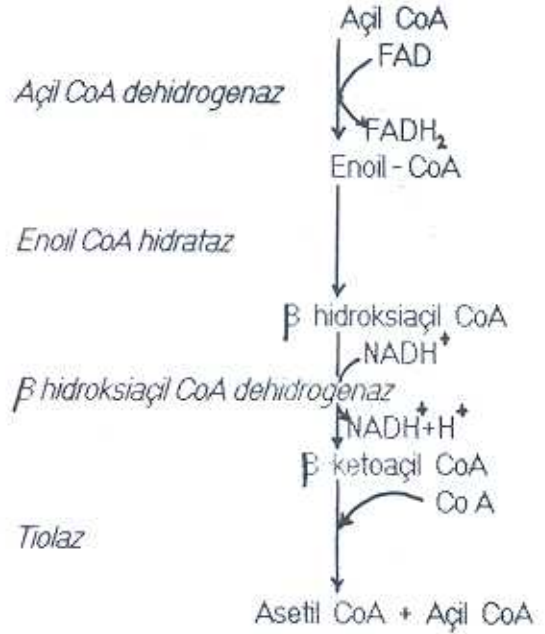
Karnitinin başta yağ asidi metabolizması ile ilgili olmak üzere vücutta önemli fonksiyonları vardır.

1) Karnitinin, karaciğer, iskelet ve kalp kasında yağ asidi oksidasyonunu stimüle etmesi bilinen en önemli fonksiyonudur. Uzun zincirli yağ asitleri, mitokondri dışı zarında aktive olarak koenzim A (CoA) esterlerini oluştururlar. Ancak CoA esterleri mitokondri içi zarından geçemez. Matrikse geçebilmek için açıl gruplarını, açıl transferaz aracılığı ile karnitine aktarırlar. Açıl karnitin, karnitin translokaz eşliğinde iç membrandan matrikse geçer ve burada reaksiyon tersine dönerek karnitin serbest kalırken, açıl grubu tekrar CoA ile birleşir (Şekil 2) (8). Açıl CoA matriksde β oksidasyona girerek katabolize olur (Şekil 3) (9). Katabolizma sonucu oluşan ATP'ler, dokulara enerji sağlarken, ortaya çıkan bazı metabolik ürünler de hepatik ketogenez ve glikogenezde kullanılır.



- a: Açılkoenzim A sentetaz
- b: Karnitin palmitoil transferaz I
- c: Karnitin translokaz
- d: Karnitin palmitoil transferaz II

Şekil 2. Serbest yağ asitlerinin aktive olarak mitokondri matriksine geçişi



Şekil 3. Mitokondride β oksidasyon

- 2) Karnitin; asetil, propanoil ve dallı zincirli açıl grupları ile birleşerek kısa zincirli açıl karnitinlerin peroksizom ve mitokondri dışına çıkarılmasında da görev alır. Karnitin eksikliğinde mitokondri içinde asetil CoA ve isoaleril CoA gibi bileşiklerin birikimi, piruvat dehidrogenaz, karnitin asetiltransferaz gibi enzimlerin inhibisyonuna yol açmaktadır(4,10,11).
- 3) Benzoik ve valproik asit gibi fizyolojik olmayan bazı maddelerin idrarla atılmaları da önce valproik CoA'ya çevrilip daha sonra karnitin esterleri oluşturmaları ile mümkün olmaktadır(4,12).

- 4) Kardiyomyopati ve kronik kalp yetmezliği olguları ile miyokard enfarktüsünden ölen hastalarda karnitin düzeyleri normalden düşük bulunmuştur. Yine bazı durumlarda kalp hastalarının karnitin ile tedavisi az sayıda olguda denenmiş olsa da başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür(13-15). Karnitin verildikten sonra, koroner arter hastalarında ekzersiz toleransının arttığı, hiperlipideminin normale döndüğü gösterilmiştir(1). Antineoplastik ilaçlardan antrasiklin verilerek oluşturulan deneysel aritmi ve kardiyomyopatinin tümörün büyümesi etkilenmeksizin karnitin ile tedavi edilebildiği gözlenmiştir(1).
- 5) Deneysel olarak karnitin, glikokortikoidlerin ve tiroksinin fetal sıçan akciğerlerinde surfaktan oluşumu üzerindeki etkisini arttırdığı gösterilmiştir(16). Klinikte de karnitin ve betametazon kombinasyonu ile sadece betametazon tedavisinden daha yüksek lesitin/sfingomyelin oranına ulaşılabildiği bildirilmiştir(16).
- 6) Spermin motilite kazandığı epididim lümeninde, karnitin yüksek konsantrasyonda bulunuşu, karnitin spermatozoa için bir enerji substratı olabileceğini düşündürmektedir(1).
- 1) Yağ asidi oksidasyonunun azalması ile kalp, iskelet kası ve karaciğer gibi enerji kaynağı olarak başlıca yağ asitlerini kullanan organların yetmezliği gözlenir. Karaciğer yetmezliği sonucu oluşan hipoglisemi hipoketonemi ve hiperamonemi, ensefalopatiye yol açar.
- 2) Asetil gruplarının mitokondri matriksinden sitozole transfer edilememesi sonucu, sinir sisteminde, asetilkolin sentezi gibi, asetil CoA'ya ihtiyaç gösteren reaksiyonlar gerçekleşemez.
- 3) Başta uzun zincirli açıl CoA esterleri olmak üzere, biriken açıl CoA esterleri, metabolizmanın potent inhibitörüdürler. Mitokondrideki ve glikolitik yoldaki ATP oluşumunu, karaciğerde üre sentezini, beyin glutamat metabolizmasını olumsuz yönde etkilerler.
- 4) Hücre içinde biriken uzun zincirli açıl CoA'lar, gliserol -3-fosfat ile birleşerek, nötral yağlara dönüşürler. Nötral yağ birikimi olan organların, stres durumunda, hormonal stimullara verdikleri cevap artmıştır.

Karnitin Eksikliği

Karnitin eksikliği, değişik nedenlerle hücre içi serbest karnitin düzeyinin azalması olarak tanımlanabilir. Karnitin eksikliğinin metabolizma üzerindeki etkileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir(17).

Karnitin eksikliği, primer veya sekonder nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Primer eksiklik, karnitin biyosentezindeki veya transportundaki genetik defektler olarak tanımlanmaktadır. Biyosentezdeki substratların veya aktivatörlerin eksikliği genetik olarak belirlense bile primer neden sayılmamaktadır. Şimdiye kadar, sadece, transport düzeyindeki primer defektler belirlenebilmiştir(7).

Primer karnitin eksikliğinin, klinikte, miyopatik ve sistemik form olarak isimlendirilen ve her ikisi de letal olabilen iki formu görülmektedir. Primer miyopatik form, otozomal resesif geçiş gösterir. İskelet kasında bazen de kalp kasında karnitin düzeyi azalmıştır. Plazma karnitin düzeyi genellikle normaldir. Intramusküler yağ damlacıklarında artış gözlenir. Hastalarda, progresif kas güçsüzlüğü belirgindir. Karnitin tedavisi ile bazen klinik düzelme sağlanabilirse de, kas karnitin düzeyleri çoğu kez normale ulaşmamaktadır. Defektin karnitinin plazmadan kas hücresi içine transportunu sağlayan taşıyıcı proteinde olduğu sanılmaktadır(18,19).

Primer sistemik karnitin eksikliğinde ise, bütün dokularda ve çoğu kez de plazmada karnitin düzeyi azalmıştır. Kas gibi diğer organlarda da nötral yağ birikimi görülür. Klinikte, kas güçsüzlüğü, kardiyomiyopati, karaciğer yetmezliği ve ensefalopati tablosu ile karşılaşılır. Açlık, kalp ve karaciğer yetmezliğini şiddetlendirerek ölüme neden olabilir. Primer sistemik karnitin eksikliğinin, karnitinin, glomerüler filtrattan geri emilimini sağlayan renal transport proteininin eksikliği sonucu geliştiği tespit edilmiştir(20,21). Literatürde, bir hastada aynı zamanda, ince barsak epitelinde de benzer yapıdaki karnitin transport proteininin eksik olduğu gösterilmiştir(22). Primer sistemik karnitin eksikliği de otozomal resesif kalıtım göstermekte ve klinikte, beyin hasarı haricinde, karnitin tedavisine (100mg/kg/gün oral) iyi cevap vermektedir(7).

Transport defektlerinin dışında kalan diğer nedenler, sekonder karnitin eksikliğine yol açmaktadır (Tablo 1). Karnitinin endojen biyosentezinin, karnitin konsantrasyonunu yeterli düzeyde tutmaya yetmediği, diyetle de alınması gerektiği gösterilmiştir(23). Bu nedenle,

vejeteryan veya total parenteral beslenme uygulanan kişilerde karnitin eksikliği gelişmektedir(24).

Tablo 1. Sekonder karnitin eksikliğine yol açan nedenler

- 1) Diyetteki yetersizlikler
 - Vejeteryanizm
 - Total parenteral nutrisyon
 - Soya fasulyesinden hazırlanan mama ile beslenme
- 2) Organik asidüriler
- 3) Fanconi sendromu
- 4) Hemodializ

Kolostrum daha fazla olmak üzere anne sütünün karnitin yönünden yeterli olduğu görülmüştür (25). Sadece kendi annelerinin sütü ile beslenen sağlıklı prematüre bebeklerin, plazma karnitin düzeylerini, gereksinimleri ölçüsünde korudukları da gözlenmiştir(26). İnek sütünden hazırlanan mamalar da bebeklerin karnitin ihtiyaçlarını karşılamaktadır(27). Ancak, soya fasulyesinden hazırlanan mamalarda, karnitin miktarı yetersizdir. Bu mamalar ile beslenen çocukların total karnitin düzeylerinin de düşük olduğu gösterilmiştir(28). Total parenteral beslenme uygulanan yenidoğanlar, sekonder karnitin eksikliği yönünden risk altındadır(29).

Endojen karnitin sentezi için gerekli olan lizin ve metiyonin esansiyel amino asitlerdir. Hipometiyoninamik hastalarda, karnitin eksikliği bildirilmemiş olmasına karşın, lizinürik protein intoleranslı bir olguda karnitin eksikliği yayınlanmıştır(24). Nedeni bilinmemekle birlikte diğer hiperamonemi ile seyreden durumlarda da sekonder karnitin eksikliğinin ortaya çıktığı gözlenmiştir(30).

Organik asidürilerde ise, bir mitokondri enzim defekti sonucunda, mitokondri içinde kısa ve orta zincirli açıl CoA esterleri birikmekte, daha sonra karnitin ile reaksiyona girerek açılmak için idrarla atılmakta ve sekonder karnitin eksikliğine yol açmaktadır(31). Fanconi ve Lowe sendromunda, amino asit, glukoz ve fosfatın yanı sıra karnitinin de böbrekten geri emilimi bozulmuştur(24).

Kardiyomyopati, renal hemodializ hastalarının en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Tekrarlanan yoğun dialize rağmen, kardiyomyopatinin düzelmemesi, dializ sıvısına olan kayıplar nedeniyle sekonder karnitin eksikliğini düşündürmelidir. Kronik peritoneal dializde bu kayıp daha yavaş bir hızda ve hepatic kompenzasyona zaman bırakacak şekilde

olduğundan, karnitin yetersizliği, daha çok hemodializ hastalarında gözlenmektedir(32).

Sekonder karnitin eksikliği klinikte orta derecede muskuler disfonksiyon ile karakterizedir. Hepatik veya kardiyak tutulum, primer karnitin eksikliğinin aksine hemen hiç görülmez. Hastalarda oral karnitin tedavisi ile (100mg/kg/gün) iyi sonuçlar alınmaktadır(24).

Karnitin, insan metabolizmasındaki rolü ve giderek artan sayıda karşılaştığımız sekonder eksiklikleri nedeniyle önem kazanmıştır. Bugünkü bilgilerimize rağmen metabolizması, fonksiyonları ve uygulanımı konusunda henüz cevaplandırılmamış soruların bulunması, karnitin ile ilgili araştırmaların sürdürülmesini gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Haeckel R, Kaiser E, Oellerich M, et al. Carnitine: Metabolism, function and clinical application. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 291-295.
2. Angelini C, Lücke S, Cantarutti F. Carnitine deficiency of skeletal muscle: Report of a treated case. *Neurology* 1979; 26: 633-643.
3. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta* 1980; 630: 22-29.
4. Siliprandi N, Di Lisa Menabo R, et al. Transport and functions of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 303-3069.
5. Vary TC, Neely JR. Sodium dependence of carnitine transport in isolated perfused adult rat hearts. *Am J Physiol* 1983; 244: 247-252.
6. Cantrell CR, Borum PR. Identification of a cardiac carnitine binding protein. *J Biol Chem* 1982; 257: 10599-10604.
7. Deufel T. Determination of L-carnitine in biological fluids and tissues. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 307-311.
8. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
9. Coşkun T. Akut metabolik ensefalopatiler. Nedenleri, tanı ve tedavisi. *Katkı* 1991; 12: 43-56.
10. Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M. Carnitine: Metabolism and clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 3-12.
11. Chalmers RA, Roe CR, Stacey TE, et al. Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: Evidence for secondary insufficiency of L-carnitine. *Pediatr Res* 1984; 18: 1352-1328.
12. Shapire Y, Gutman A. Muscle carnitine deficiency in patients using valproic acid. *J Pediatr* 1991; 118: 646-649.

13. Regitz V, Hodach R, Shug AL. Carnitine deficiency: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 393-400.
14. Suzuki Y, Masumara Y, Kobayashi A et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* 1982; I: 116.
15. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982; I: 1419-1420.
16. Lohninger A, Böck P, Dadak C, et al. Effect of carnitine on foetal rat lung dipalmitoyl phosphatidylcholine content and lung morphology. Carnitine and lung surfactant I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 313-318.
17. Scholte HR, Pereira RR, de Jonge PC, et al. Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 351-357.
18. Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence for alterations in tissue carnitine transport. *J Clin Invest* 1984; 73: 857-867.
19. Engel WK, Prockop LD, Askans V, et al. Nearly fatal lipid-laden myopathy with myoglobinuria and myodysplasia of carnitine: prednisone failure but dramatic improvement with carnitine and culture muscle dependence on carnitine. *Neurology* 1980; 30: 368.
20. Waber LJ, Valle D, Neill C, et al. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr* 1982; 101: 700-705.
21. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney. Muscle and fibroblasts. *N Engl J Med* 1988; 319: 1331-1336.
22. Rodrigues P, Scholte R, Luyt-Houwen HR. Cardiomyopathy associated with carnitine loss in kidneys and small intestine. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 193-197.
23. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 41-66.
24. Duran M, Louf NE, Ketting D et al. Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 359-363.
25. Sandor A, Rezsuvac K, Kerner J, et al. On carnitine content of the human breast milk. *Pediatr Res* 1982; 16: 89-91.
26. Melegh B, Kerne J, Sandor A, et al. Effects of oral L-carnitine supplementation in low-birth-weight premature infants maintained on human milk. *Biol Neonate* 1987; 51: 185-193.
27. Rubaltelli FF, Orzali A, Rinaldo P, et al. Carnitine and the premature. *Biol Neonate* 1987; 52: 65-77.
28. Novak M, Monkus E, Buch M, et al. L-carnitine supplementation of a soybean based formula in early infancy: Plasma and urine levels of carnitine and acyl carnitines. *J Ped Gastroenterol and Nutr* 1988; 7(2): 220-224.
29. Tibboel D, Delemare FM, Przyrembel H et al. Carnitine deficiency in surgical neonates receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* Apr 1990; 25(4): 418-421.
30. Ohtani Y, Ohyanagi K, Yamamoto S, et al. Secondary carnitine deficiency in hyperammonemic attacks of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 1988; 112: 409-414.
31. Chalmers RA, Roe CR, Stacey TE, et al. Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of L-carnitine. *Pediatr Res* 1984; 18: 1325-1328.
32. Moorthy AV, Rosenblum M, Rajaran R, et al. A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1983; 146: 100-107.