

Yağlı karaciğerde L-karnitin tedavisi

Treatment of in fatty liver with L-carnitine

Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU¹, Dr. Selman ÇELEBİ¹, Dr. Murat AKFIRAT²,
Dr. Mutlu CİHANGİROĞLU², Dr. Emir DÖNDER¹

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları¹ ve Radyoloji Anabilim Dalı², Elazığ

ÖZET: Yağlı karaciğerin oluşum mekanizmalarından biri de mitokondriyal yağ asidi β oksidasyonunun bozulmasıdır. Uzun zincirli yağ asitlerinin β oksidasyonu L-karnitine bağlıdır.

Biz bu çalışmada yağlı karaciğerde L-karnitin tedavisinin etkisini araştırdık. Tanı ultrasonografik ve tomografik olarak konuldu. 20 hastaya L-karnitin 2 g/gün, kontrol grubu olarak 9 hastaya da multivitamin 2 ay süreyle uygulandı. ALT ve AST düzeylerinde L-karnitin tedavisi alan grupta anlamlı azalma oldu ($p < 0.05$). Her iki grupta da ultrasonografide ekojenitede anlamlı değişim olmadı.

L-karnitin yağlı karaciğer tedavisinde etkili görünmektedir. Bu konuda yapılacak randomize, kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Yağlı karaciğer, L-karnitin

SUMMARY: One of the mechanisms of fatty liver is impairment of mitochondrial β oxidation of fatty acids. Mitochondrial β oxidation of long chain fatty acids depends on the availability of carnitine. In this study, we investigated the effects of L-carnitine in patients with fatty liver diagnosed by ultrasonography and tomography. Twenty patients in treatment group were given L-carnitine 2 g/day and nine patients in the control group were given a multivitamin for a trial period of two months. After treatment, the levels of ALT and AST were significantly reduced in the L-carnitine group ($p < 0.05$). There was no difference in echogeneities between the two groups on ultrasonography. Treatment with L-carnitine appears to be effective in patients with fatty liver. The possible benefit of L-carnitine therapy should be investigated further in the context of randomized, controlled trials.

Key words: Fatty liver, L-carnitine

Yağlı karaciğer, karaciğerde ağırlığının % 5'ini geçecek şekilde trigliseridlerin birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Obezite, alkolizm ve diabette sık olarak rastlanmaktadır (2). Nadir de olsa karaciğer sirozuna kadar ilerleyen ileri derecede karaciğer hasarına yol açtığı bildirilmektedir (3, 4).

Yağlı karaciğer, karaciğere yağ asidi taşınmasının artışı, karaciğerde mitokondriyal yağ asidi sentezinin stimülasyonu veya oksidasyonun azalması gibi mekanizmalarla oluşmaktadır (1).

Karnitin karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu stimüle ettiği 1955 yılında Fritz tarafından gösterilmiştir (5). L-karnitin (L- β -hydroxy-4-N-trimethylaminobutyric acid) uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli olan bir esansiyel besin maddesidir. L-karnitin, acyl

gruplarının karnitin molekülündeki β -hidroksi gruplarına bağlanmasında, mitokondri iç zarına taşınmasında, oksidasyon ürünlerinin ve asilkarnitine'lerin mitokondri dışına taşınmasında rol oynar (5, 6) Bu enzim yetersizliği oksidasyonun azalmasına ve trigliseridlerin karaciğer dokusunda birikmesine yol açar (6).

Yağlı karaciğerin tedavisinde tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Biz bu çalışmada L-karnitin oral olarak kullanılmasının karaciğerdeki yağlanma üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık. Bu etkiyi ultrasonografide ekojenite değişimi ve aminotransferazların düzeyi ile tespit etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Fırat Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nde Ekim 1996-Eylül 1997 tarihleri arasında yağlı karaciğer tanısı konulan hastalardan karaciğer enzimleri yüksek 29 olgu çalışmaya alındı. Yağlı karaciğer

tanısı ultrasonografik ve tomografik incelemeyle kondu (7). Bu hastalarda obezite, diabetes ve alkolizm bulunması tanıyı destekleyici faktörler olarak alındı. HBsAg, antiHBs, antiHBc-Ig ve antiHCV çalışıldı. Hepatit C antikorları üçüncü kuşak ELISA yöntemiyle araştırıldı. Pozitif olanlar çalışma kapsamı dışına çıkarıldı. Karaciğer enzim yüksekliği yapacak diğer nedenler ekarte edildi. Randomize seçilen gruplardan birine L-karnitin (Carnitene 1 g; SantaFarma) oral 2×1 g/gün, diğerine ise multivitamin oral 2×1 iki ay süreyle verildi.

Ultrasonografide diffüz ekojenite artışı Grade I'den III'e kadar şu şekilde derecelendirildi (8): Grade I: Hepatik parankimde net olarak diffüz eko artışı, diyafragma ve intrahepatik damarların normal görüntülenmesi; Grade II: Orta derecede diffüz iyi eko artışı, diyafragma ve intrahepatik damarların görüntülenmesinin bozulması; Grade III: İleri derecede iyi eko artışı, diyafragma ve intrahepatik damarların, karaciğerin sağ lobunun görüntülenemeyişi.

Ultrasonografik inceleme iki radyolog tarafından tedavi öncesi ve sonrası yapıldı ve ekojenite değişimi kaydedildi.

Karaciğer fonksiyon testleri, trigliseridler, kolesterol düzeyleri tedavi başlangıcında ve sonrasında çalışıldı. Takip, ultrasonografide ekojenite değişimi ve ALT, AST düzeyleri açısından yapıldı.

Hastalardan ilaçları kullandıkları esnada mevcut beslenme alışkanlıklarını ve normal fiziksel aktivitelerini sürdürmeleri ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapacak ilaç kullanmamaları istendi.

İstatistiksel değerlendirmede Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olgulardan L-karnitin uygulananların 12'si erkek, 8'i kadın; yaş ortalaması 42.78 ± 10.57 (31-67) yıl idi. Kontrol grubunun ise 6'sı erkek, 3'ü kadındı ve yaş ortalaması 44.44 ± 9.80 (35-66) yıl idi.

Etyolojik dağılım: L-karnitin kullananların 16'sında obeziteye, 4'ünde alkole bağlı yağlı karaciğer saptandı. Multivitamin alan kontrol grubunun ise 4'ünde obezite, 4'ünde alkol, 1'inde diabetes mellitus etyolojide rol oynuyordu (Tablo 1).

L-karnitin kullananlarda tedavi öncesi ALT düzeyleri 54.66 ± 13.65 U/L (38-72), tedavi sonrası

Tablo 1. Hasta özellikleri

	n (E/K)	Etyoloji		
		Obezite	Alkolizm	Diabet
L-karnitin	20 (12/8)	16	4	-
Multivitamin	9 (6/3)	4	4	1

40.55 ± 11.59 U/L (23-57) idi ve azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0251$). AST tedavi öncesi 41.00 ± 10.22 U/L (29-61), tedavi sonrası 32.55 ± 8.55 U/L (20-51) idi ve azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0284$). Multivitamin kullanan kontrol grubunda ALT başlangıçta 51.22 ± 17.6 U/L (36-94), takip sonunda 48.55 ± 12.57 U/L (30-60) olarak saptandı ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.85$). AST başlangıçta 38.33 ± 23.83 U/L (20-100), takip sonunda 37.38 ± 8.28 U/L (28-54) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.2135$).

Her iki grupta da alkalen fosfataz, bilirubinler, proteinler, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı değişim olmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Ultrasonografide ekojenite üzerine etki: L-karnitin alanlarda başlangıca göre, iki olguda grade II'den I'e düşme olurken diğerlerinde aynı kaldı. Multivitamin kullananlarda birinde grade I'den II'ye artış, birinde grade II'den I'e düşme saptandı (Tablo 3). Her iki grupta da ekojenite açısından anlamlı değişim yoktu.

Tedavi süresince hastaların ilaçlara uyumu iyi idi ve yan etkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA

Karaciğer yağlanması uzun sürmesi, daha ileri bir formu olan steatohepatit gelişmesine neden olur. Steatohepatitte alkolik hepatite benzer histopatolojik değişiklikler görülür (4). Mallory cisimciği ve nötrofillerin de dahil olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. Fokal nekroz ve fibrosis oluşur ve sonuçta siroza kadar ilerleyebilir (4, 9). Steatohepatit obezite, diabetes mellitus, jejuno-ileal bypass, alkolizm gibi nedenlere bağlı kronik steatozisde oluşabilir. Bu nedenle yağlı karaciğerin tedavisi önem kazanmaktadır.

Literatürde düşük kalorili diyet uygulamasının yağlı karaciğerde vücut ağırlığı, yağlanma derecesi, serum lipid ve aminotransferaz düzeyleri üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. (2, 10).

Tablo 2. L-karnitin tedavisiyle laboratuvar bulgularının değişimi

	<i>L-karnitin</i>			<i>Multivitamin</i>		
	<i>Tedavi öncesi</i>	<i>Tedavi sonrası</i>	<i>p</i>	<i>Tedavi öncesi</i>	<i>Tedavi sonrası</i>	<i>p</i>
ALT (U/dL)	54.64 ± 13.65 (68-72)	40.55 ± 11.59 (23-57)	0.028	51.22 ± 17.6 (36-94)	48.55 ± 12.57 (30-68)	0.85
AST (U/dL)	41.00 ± 10.22 (29-61)	32.55 ± 8.35 (20-51)		38.33 ± 23.83 (20-100)	37.88 ± 8.22 (28-54)	0.213
ALP (U/dL)	128.00 ± 41.26 (42-183)	125.11 ± 38.9 (86-88)	0.72	132.33 ± 36.7 (86-204)	132.22 ± 49.3 (82-149)	0.95
T.bilirubin (mg/dL)	0.83 ± 0.49 (0.3-1.9)	0.84 ± 0.47 (0.3-1.9)	1	0.73 ± 0.22 (0.4-1)	0.64 ± 0.158 (0.5-0.9)	0.12
Kolesterol (mg/dL)	210.55 ± 34.19 (162-248)	200.66 ± 43.90 (144-278)	0.264	188 ± 37 (120-243)	185 ± 406 (100-239)	0.72
HDL-K (mg/dL)	40.55 ± 5.6 (32-46)	40.66 ± 4.21 (35-45)	0.886	39.61 ± 2.59 (36-43)	41.00 ± 4.33 (36-49)	0.44
VLDL-K (mg/dL)	30.55 ± 5.6 (32-46)	34.66 ± 21.047 (15-83)	0.51	50.88 ± 43.88 (20-127)	47.33 ± 30.38 (14-12)	0.343
Trigliserid (mg/dL)	149.44 ± 84.57 (87-352)	172.00 ± 106.64 (74-415)	0.51	144 ± 42.6 (98-120)	175.8 ± 99.15 (68-367)	0.123

Laurin ve arkadaşları alkole bağlı olmayan steatohepatitli olgularda ursodeoksikolik asid ve klofibrat'ın etkisini karşılaştırmışlar, ursodeoksikolik asid uyguladıkları hastalarda karaciğerdeki yağlanmanın azaldığını ve enzim düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır (11).

L-karnitinin miyokard iskemisinde oral kullanımının sitoplazmadaki serbest yağ asidlerinin düzeylerini azalttığı, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği ve yağ asidlerinin oksidasyon için mitokondriye taşınmasını arttırdığı saptanmıştır (12). Biz çalışmamızda L-karnitini oral 2 g/gün dozunda 2 ay süreyle uyguladık. Takibi, ultasonografik olarak ekojenitenin değerlendirilmesi ve karaciğer enzim düzeylerindeki değişime göre yaptık. Sonuçta ALT ve AST düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Alkalen fosfataz, bilirubinler, proteinler, kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda hiçbir parametredeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. L-karnitin uygulanan grupta yalnızca iki olguda ultasonografik olarak yağlanma grade 2'den 1'e düşme gösteriyordu; diğerlerinde değişim yoktu. Kontrol grubunda ise bir olguda grade 2'den 1'e azalma, bir olguda da grade 1'den 2'ye artma mevcuttu.

Uygun ve arkadaşları L-karnitini yağlı karaciğerde dört ayrı dozda düşük kalorili diyetle birlikte uygulamışlar ve karaciğer enzim düzeyleri, trigliseridler ve vücut ağırlığında verilen dozlarda anlamlı azalma tespit etmişlerdir (13). Yalnızca diyet tedavisi uyguladıkları grup dışında histopatolojik olarak da yağlanmada azalma saptamışlardır. Düşük kalorili diyetin yağlanmayı

azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (2, 10). Uygun ve arkadaşlarının çalışmasında L-karnitin ile birlikte düşük kalorili diyet tedavisi uygulanmıştır. Bu, etkiyi arttıran bir faktör olabilir. Yağlanmaya ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açan alkol, diyabet ve obezite gibi faktörlerin etkisini mutlak surette kontrol etmek güçtür. Biz çalışmamızda yalnızca L-karnitin uyguladık; diyet önermedik. Hastaların mevcut beslenme ve tedavi rejimlerinin devam etmesini istedik. Sonuçta yalnızca karaciğer enzim düzeylerindeki azalma anlamlı bulundu. Ultrasonografik değişim daha uzun süreli tedavide mümkün olabilir.

Yağlı karaciğerde karaciğer enzim yüksekliği en sık görülen laboratuvar bulgularındandır ve hepatosit nekrozunu gösterir (1). Bu da L-karnitin yağlı karaciğerde karaciğer fonksiyonlarını iyileştirebileceğini, sonuçta yağlanmayı azaltıcı yönde etki gösterebileceğini açıklar. L-karnitin bu endikasyonda kullanımıyla ilgili yeterli çalışma yoktur. L-karnitin yağ asidlerinin oksidasyon için mitokondriye taşınması mekanizmasıyla oksidasyonu artırıcı etkisi nedeniyle etk-

Tablo 3. Ultrasonografide ekojenite değişimi

<i>Grade</i>	<i>L-karnitin</i>		<i>Multivitamin</i>	
	<i>TÖ (n)</i>	<i>TS (n)</i>	<i>TÖ (n)</i>	<i>TS (n)</i>
1	8	10	4	3
2	12	10	5	6
3	-	-	-	-

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

ili olabilir. Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu L-karnitine bağımlı gerçekleşmektedir (14).

Karnitinin çeşitli hastalıklarda karaciğer dokusunda ve diğer dokulardaki düzeyleri değişebilmektedir. Bu konuda farklı sonuçları içeren çalışmalar vardır (15). Desausa ve arkadaşları alkole bağlı yağlı karaciğerde, karaciğer dokusunda karnitin düzeyinde farklılık bulunmazken, kas dokusunda fazla olduğunu bulmuşlardır (16). Kronik viral hepatitlerde hem

karaciğer hem de dolaşımdaki karnitin azaldığı saptanmıştır (17). Alkoliklerde diyetel karnitin alımı azalabilmekte ve karnitin biyosentezi ve metabolizması değişebilmektedir (18).

Sonuç olarak, L-karnitin özellikle karaciğer enzim düzeyleri üzerine etkili bulunmuş, ultrasonografik ekojenite üzerinde ise etkili bulunmamıştır. Fakat, L-karnitin bu endikasyonda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu konuda çeşitli doz ve sürelerde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERENCES

1. Sherlock S, Dooley J, Nutritional and metabolic liver disease. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system, 9th Edn. London: Blackwell Scientific Publications, 1993: 408-33.
2. Nomura F, Ohnishi K, Ochiai T, et al. Obesity-related non alcoholic fatty liver; CT features and follow-up studies after low calorie diet. Radiology 1987; 162: 845-847.
3. Powell E, Cooksley E, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of 42 patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11: 74-80.
4. Lee R. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients, Human Pathol 1989; 20: 594-8.
5. Rizza V, Lorefice R, Rizza N, Calabrese V. Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects. In: Ferrari R, Diamuro S, Sherwood G, eds. L-Carnitine and its role in medicine from function to therapy. Academic Press Inc. San Diego, 1992: 64-75.
6. Fromenty B, Berson A, Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: Role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. Hepatology 1997; 26 (supply. 1): 13-22.
7. Ricci C, Longo R, Gioulis E, et al. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. Hepatology 1997; 27: 108-113.
8. Zwiebel W, Hagen S. Liver. In: Hagen BA, Sandra L, eds. Textbook of diagnostic ultrasonography, fourth edition, Mosby-Year Book, 1995: 99-149.
9. Wanless L, Lentz S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12: 1106-0.
10. Ueno T, Suguawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patient with fatty liver. Hepatology 1997; 27: 103- 7.
11. Laurin J, Lindor D, Crippon S, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: A pilot study. Hepatology 1996; 23 : 1467- 9.
12. Rizzon P, Biase M, Biasco G. Treatment of acute myocardial infarction with L-Carnitine. In: Ferrari R, Diamuro S, Sherwood G, eds. L-Carnitine and its role in medicine from function to therapy. Academic Press Inc. San Diego, 1992; 283-6.
13. Uygun A, Çetin C, Uyguer C ve ark. Yağlı karaciğer tedavisinde L-karnitin uygulamasının sonuçları. Türk J Gastroenterol 1997; 8 (supply 1): 94.
14. Krahenbühl S, Reichen J. Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. Hepatology 1996; 25: 148-53.
15. Ferrari R, Diamuro S, Shewood G. L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy. Academic Press Inc, San Diego 1992.
16. De Sausa C, Leung M Y, Colmer S, et al. Free and total carnitine and acylcarnitine content in plasma, urine, liver and muscle alcoholics. Clin Sci 1988; 75: 437-40.
17. Çoker İ, Kasırga E, Ertem S ve ark. Kronik viral hepatitlerde plazma ve karaciğer karnitin düzeyleri. 33'üncü Ulusal Biyokimya Kongresi 27-31Ekim 1997; C-608.
18. Harper P, Schmidt D, Hulterantz R, Cederblad G. Liver carnitine content in chronic alcoholics in alcohol withdrawal. Eur J Gastroenterohepatol 1995; 5: 117-8.