

Karaciğer sirozunda plazma karnitin düzeyleri

Plasma carnitine levels in liver cirrhosis

Dr. Abdurrahman KAPLAN, Dr. M. Sabri BATUN, Dr. Fikri CANORUÇ, Dr. Levent ERDİNÇ,
Dr. Naime CANORUÇ, Dr. Cengiz TURGUT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Hematoloji ve Gastroenteroloji Klinikleri, Diyarbakır

ÖZET: Karnitin tüm dokularda bulunur fakat başlıca karaciğer, beyin ve böbrekte trimetillizin'den sentez edilir. Ayrıca diyetle de alınarak bağırsaklardan emilir, kan yolu ile karaciğer ve diğer dokular tarafından alınır. Hayvan hücrelerinde uzun zincirli yağ asitleri oksidasyon için açilkarnitin olarak mitokondriye transfer edilir. Birçok metabolik reaksiyonda gerekli bir kofaktör olan karnitin plazma düzeyleri, karaciğer sirozunda birçok araştırmacı tarafından düşük veya yüksek saptanmıştır. Bu duruma açıklık getirmek amacıyla 22 kişiden oluşan karaciğer sirozlu hastada plazma karnitin düzeyi ölçülerek 16 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Etiyolojisine bakılmaksızın sirozlu grupta plazma total karnitin düzeyleri 58 ± 21 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise 43 ± 13 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu ($p < 0.05$). Sonuçlar literatür bulguları eşliğinde değerlendirildi.

SUMMARY: Carnitine, which is synthesized from trimethyllysine, is found in all tissue but is formed mainly in the liver, brain and kidney. It also enters the body through the gut, and it is taken up by the liver and other tissue from the blood. The plasma levels of carnitine, a cofactor which is necessary for many metabolic reactions, were found low or high by many investigators in liver cirrhosis. To clarify the situation, plasma total carnitine levels of 22 patients were compared with the levels of control group of 16 individuals in this study. Plasma total carnitine level was found to be 58 ± 21 $\mu\text{mol/L}$ in liver cirrhosis irrespective of its aetiology, and compared to 43 ± 13 $\mu\text{mol/L}$ in the control group ($p < 0.05$). The results were discussed in the light of literature.

Key words: **Carnitine, liver cirrhosis**

Anahtar Kelimeler: **Karnitin, karaciğer sirozu**

KARNİTİN, (3-hidroksi 4-trimetilamino bütirik asit) sığır kasında 1905'de keşfedildi. 1927'de kimyasal yapısı tanımlanarak 1959'da Fritz, karaciğer ve kalp kasında uzun zincirli yağ asit oksidasyonunu arttırdığını gösterdi (1).

Karnitin, mitokondri içine uzun zincirli yağ asitlerinin transportu için gerekli bir maddedir. İç mitokondrial zarın dış yüzeyinde, karnitin açıl transferaz I enzimi açıl grubunu KoA'dan, iç mitokondri membranında bulunan karnitine taşır. Açıl grubu matriksteki KoA'ya karnitin açıl transferaz II enziminin katalizlediği bir tepkime ile taşınması sonucu membranı geçmekte ve iç yüzeye oksidasyon için taşınmaktadır (2,3).

Karnitin normal insan kasında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Gıdalarla çok az miktarda alınır (2). Tüm dokularda ϵ -N-trimetil lizin, kompleks reaksiyonlarla deoksikarnitine dönüştürülür. Deoksikarnitin hidroksilasyonu başta karaciğer olmak üzere beyin ve böbreklerde gerçek-

leştirilir (3-5). Total karnitin havuzunu yetişkinlerde %98'ini kaslar, %1.5'ini karaciğer ve böbrek oluşturur (6). Ancak kaslar sentez yapamaz, karnitini kandan alırlar. Karnitin eksikliği durumlarında kasların da önemli rolü olabileceği unutulmamalıdır. Sistemik ve miyopatik olmak üzere başlıca iki tür karnitin yetmezliği tanımlanmıştır. Sistemik karnitin yetmezliği, hepatik karnitin sentezinde bir defekt sonucu meydana gelir. Bebeklik ve erişkin çağda periodik karaciğer yetmezliği dönemleri ya da atakları ile birlikte olur. Bu ataklar sırasında anoreksi, bulantı ve kusmalar olur. Metabolik asidoz görülür. Kas içi liflerinde yağ vakuelleri birikir ve bu nedenle lipid-depo hastalığı grubu içinde kabul edilirler. Sistemik şekil Reye Sendromu ile karıştırılabilir. Kas karnitin yetmezliği ise bebeklikten erişkin çağa dek yavaş gelişen proksimal bir miyopati tablosu şeklindedir (7,18).

Plazmadaki karnitin fraksiyonlarının oranları hepatik dokudaki oranları yansıtır ve karaciğer dokusundaki Koenzim-A'nın açılasyonunu gösterir. Karaciğer sirozunda Rudman ve ark. göre (10) düşük plazma karnitin düzeyi karaciğerdeki sentezinin azlığına ve malnütrisyona bağlanabilir.

Tablo 1. Kontrol ve sirozlu hastaların total karnitin, ALT, AST ve GGT düzeyleri ($X \pm SD$)

	KONTROL (n= 16)	SİROZ (n= 22)	t	P
Total Karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	43 $\pm$ 13	58 $\pm$ 21	2,228	<0,05
ALT(IU/L)	35 $\pm$ 31	75 $\pm$ 57	2,775	<0,01
AST(IU/L)	30 $\pm$ 21	88 $\pm$ 61	4,130	<0,001
GGT(IU/L)	22 $\pm$ 30	190 $\pm$ 213	3,642	<0,001

Ancak son yıllarda Fuller ve ark. (11), Cooper ve ark. (12) alkolik karaciğer hastalığında hipokarnitinemi olmadığını saptadılar. Yüksek total karnitin seviyeleri olduğunu ve bunun kronik-alkolik karaciğer hastalığında ester karnitin miktarındaki artışa bağlı olduğunu bildirdiler. Ancak bu durumun alkole mi yoksa karaciğer hasarına mı bağlı olduğu açık değildi. Bazı araştırmacılar karaciğer hastalığı şiddetiyle ester karnitin seviyesi arasında ilişki saptarken, bazıları böyle bir ilişki olmadığını gösterdiler (10,12). Karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transfer fonksiyonu dışında özellikle karaciğerde katabolik stres süresince oluşan toksik açıl-KoA bileşik-leri ve organik asitleri tamponlama gibi çok önemli görevleri vardır (7,11,12).

Bu çalışmada karaciğer sirozlu hastaların plazma total karnitin düzeyleri ölçülerek, hastalıkla olan ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji kliniğinde yatan yaşları 34-55 arasında olan klinik, radyolojik, laboratuvar ve histopatolojik incelemelerle kesin tanı konulan 22 sirozlu hasta (16 erkek, 6 kadın) ve yaşları 23-56 arasında 16 sağlıklı bireyin (12 erkek, 4 kadın) plazmalarında total karnitin düzeyi saptandı.

Karnitin tayini yapılacak kanlar EDTA'lı tüplere alınarak plazma ayrıldı ve çalışma zamanına kadar -35°C 'de saklandı. Proteinsizleştirme çözeltisi olarak ekimolar Baryum hidroksit-Çinko sülfat eşit hacimlerde kullanıldı. Standart olarak DL-Karnitin ($1\mu\text{mol/L}$) kullanılarak değişik konsantrasyonlarda hazırlanarak grafik çizildi. Enzimatik Asetiltransferaz metodu ile sıcaklık ayarlı spektrofotometre (Shimadzu 1201) kullanılarak 412 nm dalga boyunda 10-15 dakikalarda absorbans değişiklikleri okunarak grafikten değerlendirildi.

Plazma ALT, AST ve GGT düzeyleri BECKMAN-Synchron CX5 otoanalizörü ile kanların alındığı gün çalışıldı. İstatistikî analizlerde unpaired student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 1'de kontrol grubu ile sirotik hastaların ortalama total karnitin düzeyleri verilmiştir. 22 kişiden oluşan hastaların ortalama total karnitin düzeyi $58 \pm 21 \mu\text{mol/L}$, 16 kişiden oluşan kontrol grubu total karnitin düzeyi ise $43 \pm 13 \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Bu iki sonuç istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca sirozlu grupta Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST) ve Gamaglutamil transferaz (GGT) plazma düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 1). Bu enzim tayinleri tanıya laboratuvar desteği amacı ile yapıldı.

Cinsiyet ayırımına göre sonuçlar karşılaştırıldığında; ortalama total karnitin düzeyleri erkeklerde kadınlara nazaran daha yüksek bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Çeşitli karaciğer hastalıklarında karnitin düzeyleri birçok araştırmacı tarafından ölçülmüş ve çok değişik sonuçlar bulunmuştur. Ceccarelli ve ark. (13) akut, infektif ve toksik hepatitlerde normalere göre düşük karnitin düzeyleri saptamışlar. Ayrıca karnitin ve transferazların ilişkisi araştırılarak transferazların düşmesiyle birlikte serum karnitin düzeylerinin arttığını gözlemişlerdir. Kronik hepatitlerde ise normal karnitin düzeyleri saptamışlar.

Karaciğer sirozunda Rudmann ve ark. (10) düşük plazma karnitin düzeyleri saptamışlar ve bunu karaciğerde karnitin sentezinin azlığına ve malnütrisyona bağlamışlar. Ancak son yıllarda Fuller ve ark. (11), Cooper ve ark. (12), alkolik karaciğer

hastalığında hipokarnitinemi olmadığını gözlediler. Yüksek total karnitin seviyeleri olduğunu ve bunun kronik-alkolik karaciğer hastalıklarında ester karnitin miktarındaki artışa bağlı olduğunu bildirdiler. Ancak bu durumun alkole mi yoksa karaciğer hasarına mı bağlı olduğu açık değildi. Amodio ve ark. ise (15), sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek karnitin düzeyleri saptamışlar. Bazıları karaciğer hastalığı şiddetiyle ester karnitin seviyesi arasındaki ilişki saptarken, bazıları böyle bir ilişki olmadığını gösterdiler (11,12,14).

Biz de yaptığımız bu çalışmada alkolik sirozda biraz daha yüksek olmak üzere kontrol grubuna göre yüksek karnitin düzeyleri saptadık. Bu sonuçlar Amodio ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir. Alkolik sirozda daha yüksek plazma karnitin düzeyleri bizce şöyle açıklanabilir, etanol, okside olmamış plazma yağ asidi düzeylerini artırır (14). Açıl baskısı sonucu açıl-karnitin/serbest karnitin oranı artar. Bu artışta alkol bir kofaktör olarak rol oynayabilir. Karnitin biyosen-

tezi ile ilgili renal yetmezlikli şahıslarda Guder ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada hipokarnitineminin gözlenmemesi düşündürücüdür. Bu durum diğer organların kompensasyonuna işaret eder. Buna göre böbreğin atılımındaki rolünün sentezdekinden daha büyük olduğu söylenebilir. Filtre edilen karnitin proksimal tubuluslarda tutulur (17).

Sirozda yüksek karnitin düzeyleri olması, böbrekte sentezinin yanında geri emiliminin de artması ile açıklanabilir. Yani karaciğerdeki azalmış karnitin sentezi böbrekler tarafından kompanse edilebilir ve bu yüzden normal, hatta yüksek plazma karnitin düzeyleri görülebilir. Karaciğerde sentez edilen karnitin büyük kısmının (%90) böbreklerden geri emildiği, böbrek tarafından sentezlenen karnitin tubuler sekresyona uğradığı belirtilmiştir (18). Ayrıca karaciğer sirozunda artan lipidlerin mitokondriye taşınıp yıkılması ve bazı toksik metabolitlerin vücuttan atılması, hücre yıkımı gibi durumlar plazma karnitin düzeylerini yükseltebilir görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Haeckel R., Kaiser, E., Oellerich, M., and Siliprandi, N.: Carnitine: Metabolism, function and clinical application. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990; 28:291-5.
2. Bremer J.: Carnitine-Metabolism and function. *Physiol. Rev.* 1983; 63:1420-1479.
3. Fritz I.B.: The Effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955; 34:367-385.
4. Siliprandi N., Lisa D., Sartorelli L.: Transport and function of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem,* 1990; 28:303-6.
5. Rebouche CJ., Engel, AG.: Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochem Biophys Acta* 1980; 630:22-9.
6. Rudman D., Ansley JD., Whitaker-Sewel, C.: Carnitine deficiency in cirrhosis. In: *Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions* (Frenkel, RA., and McGarry, J.) Academic press NewYork 1980; 307-319.
7. Stumpf DA., Parker, DW, Angelini, C.: Carnitine deficiency, organic acidemias, and Reye' syndrome. *Neurology* 1985, 35:1041-5.
8. Mc Garry JD., Robles-Valdes., Foster, DW: Role of carnitine in hepatic ketogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:4385-8.
9. Bieber LL., Emaus, R., Valker, KJ.: Possible functions of shortchain carnitine acyltransferase. *Fed Proc* 1982; 41: 2858-62.
10. Rudmann D., Swell, CW and Ansley, JD: Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977; 60:716-23.
11. Fuller DK., and Hoppel, CL: Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology,* 1983; 3:554-8.
12. Cooper MB., Round, CA., Johnson, RD., Hughes, RD., William, R.: Plasma carnitine and alcohol induced liver damage. *Med Sci Res* 1987; 15:671-3.
13. Ceccarelli M., Nutini P., Calevro L., Angelotti L., Lupepti L., Bartelloni M.: Risultati preliminari sulla carnitinemia in bambini con patologia epatica. *Minerva Pediatrica,* 1989; 41:247-51.
14. Michaeli B., Celasta A., Round MJ: Plasma carnitine and alcohol induced liver damage. *Med Sci Res,* 1987; 15:671-3.
15. Amodio P., Angeli P., Markel C., Francesca M., Gatta A.: Plasma carnitine levels in cirrhosis: Relationship with nutritional status and liver damage. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:619-626.
16. Guder WG., Wagner S.: The role of the kidney in carnitine metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem,* 1990; 28:347-350.
17. Scholte RH., Rodrigues RP., Hedwing M., verduin M.: Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem,* 1990; 28:351-357.
18. Guder WG., Wagner S.: The role of the kidney in carnitine metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem,* 1990; 28:347-350.