

İDYOPATİK DİLATE KARDİYOMİYOPATİDE SERUM KARNİTİNİN YERİ

VALUE OF SERUM CARNITINE IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Ziya GÜNAL
Harun YENİCE
Sinan ERTEN
Aysel AKGÜNER
Bülent İLDİZ
Çiğdem ERTEN
Adnan COŞKUN

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy is a syndrome characterised by cardiac enlargement and impaired systolic function of one or both ventricles.

Carnitine, is a peptid that plays key role in the transport of long chain fatty acid to mitochondrion where ATP is produced via β oxidation for contraction of myocardium.

Levels of serum carnitine were measured in 17 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy using enzymatic UV. Results were compared with 9 controls.

Ejection fraction, left ventricle and-diastolic diameter and QRS wideness are parameters that are accepted as poor prognosis also measured using colour Doppler echocardiography and ECG.

There was no statistical significance between the two groups according to serum carnitine levels ($p>0.05$). Serum carnitine levels did not show positive correlation with hemodynamic parameters and QRS wideness.

As a conclusion the measuring of serum carnitine is not a predictive method to assess etiology and prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy.

(Key Words: Ejection Fraction, Long Chain Fatty Acid, Peptid)

III. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.Z Günal, Klinik Şefi, Uz.Dr.H Yenice, Uz.Dr.S Erten, Uz.Dr.A Akgüner, Uz.Dr.B İldiz)
I. İç Hastalıkları Kliniği (Dr.Ç Erten)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 İZMİR
I. İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.A Coşkun)
S.B.A.tatürk Eğitim Hastanesi İZMİR

Yazışma: Uz. Dr. S Erten

ÖZET

Dilate kardiomyopati ventriküllerin bir yada ikisinin genişlemesi ve sistolik fonksiyonlarının bozulması ile karakterli bir sendromdur.

Karnitin, mitokondriyuma uzun zincirli yağ asitlerini taşıyarak, beta oksidasyon yolu ile miyokardın kasılması için gerekli olan ATP yapımında rol oynayan bir peptiddir.

Çalışmamızda, 17 idiyopatik dilate kardiomyopatili hastanın ve 9 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun serum karnitin düzeyleri enzimatik UV metodu ile ölçüldü. Ayrıca Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve : QRS genişliği gibi idiyopatik dilate kardiomyopatide kötü prognozu gösteren parametreler renkli Doppler ekokardiyografi ve EKG cihazları kullanılarak hesaplandı.

Kontrol grubu ile idiyopatik dilate kardiomyopati'li hasta grubu arasında serum karnitin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Serum karnitin düzeyi ile QRS genişliği ve hemodinamik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

İdiyopatik dilate kardiomyopati'li hastalarda serum karnitin düzeyi ölçmenin etyolojik ve prognostik açıdan bir anlamı olmadığı sonucuna varıldı.

(Anahtar Sözcükler: Ejeksiyon Fraksiyonu, Peptid, Uzun Zincirli Yağ Asitleri)

Karnitinin kimyasal adı 3-hidroksi-4-N-trimetilaminobütirikasit olup, hücre işlevleri için esansiyel bir kuarterner amindir. Vücut için gerekli olan karnitin %75'i diyetle alınırken %25'i esansiyel aminoasit olan lizin ve metiyoninden karaciğer, böbrek ve beyinde yapılır. Dokularda ve biyolojik sıvılarda serbest ve ester şeklinde bulunur. Total vücut karnitin %95'i kaslarda depolanmaktadır(1).

Miyokardial karnitin içeriği miyokardial oksidatif metabolizma ve enerji taşınmasında anahtar bir rol oynamaktadır (2). Karnitin eksikliği durumunda bu geçiş sağlanmadığı için yağ asidi oksidasyonu azalır ve kontraksiyon için gerekli olan enerji elde edilemez(3-5).

Son birkaç yıl içinde kullanılmaya başlanan karnitin preparatlarının kardiyojide; aritmilerde, kardiomyopatilerde, koroner, hipertansif, valvüler kalp hastalıklarında etkileri yoğun biçimde incelenmiştir (6-12). Sistemik karnitin eksikliği idiyopatik dilate kardiomyopati gelişmesinde ileri sürülen etyolojik ajanlardan birisidir. Kalp enerjisinin büyük kısmı mitokondriumda B-oksidasyon ile sağlanmaktadır ve bunun gerçekleşmesinde karnitin önemli bir yere sahiptir(13).

İdiyopatik dilate kardiomyopatili hastaların miyokard, serum ve plazma karnitin düzeyleri ile ilgili çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Biz de idiyopatik dilate kardiomyopatili hastalarda serum karnitin düzeyini ölçerek, serum karnitin hemodinamik parametreler ile bir bağlantısının olup olmadığını ve etyolojik ve prognostik açıdan bir değer taşıyıp taşımadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, primer valvüler ve perikardial hastalığı bulunmayan sol ventrikül sistololjik fonksiyon bozukluğu ve dilatasyonu bulunan 17 idiyopatik dilate kardiomyopatili hasta ile kontrol grubunu oluşturan 9 sağlıklı kişiyi alındı. 2 ya da daha fazla aterosklerotik risk faktörü taşıyan yada 40 yaş üzerindeki hastalardan koroner anjiyografisi normal olanlar çalışmaya alındı. Kontrol grubuna koroner anjiyografi uygulanmazken hasta grubundan 7 kişiye koroner anjiyografi uygulandı.

Tüm hastalardan kapsamlı anamnez alınarak tam fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca kapsamlı laboratuvar tetkikleri ve serum karnitini için periferik venden kan

aldı. Toshiba Sonolayer SSA-270A cihazı ile renkli Doppler ekokardiyografileri yapılarak, ejeksiyon ve sol ventrikül diastol sonu çapları M-mod yöntemiyle parasternal uzun eksenenden yapılan kesitlerle hesaplandı Tüm hastaların EKG'leri çekilerek QRS genişlikleri kaydedildi. 0.12 saniyenin üstündeki QRS değerleri patolojik kabul edildi. Serum karnitin düzeyleri enzimatik UV metodu ile Boehringer Mannheim kiti kullanılarak ölçüldü. Serum karnitin normal değeri 45 μ m/1 dir. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde "Mann-Whitney U Testi" kullanılmıştır.

SONUÇ VE BULGULAR

Sonuçlar Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. İdiopatik dilate kardiyomiyopati olguların serum total karnitin düzeyi ortalaması 48.5 \pm 20.3 μ m/1, kontrol grubunun ise 47.4 \pm 25.9 μ m/1 olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

EKG'de QRS'i geniş olan grubun serum karnitin düzeyi ile QRS'i dar olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Serum karnitin düzeyi ile sol ventrikül ejeksiyon ve sol ventrikül diastal sonu çapı arasında korelasyon saptanmamıştır.

tek özgül bir etyolojik neden ileri süren olgu sunumları ya da klinik çalışmalar şeklindedir. Son olarak 1994'te dilate kardiyomiyopati 673 hasta etyolojik açıdan geniş kapsamlı değerlendirilmiş ve bunların %47 si idiyopatik kaynaklıyken %12 si idiyopatik miyokardit, %11'i koroner arter hastalığı, %31 i ise diğer spesifik nedeni saptanabilen kardiyomiyopatiler olarak bulunmuştur(14).

Sistemik karnitin eksikliği idiyopatik dilate kardiyomiyopati gelişmesinde rol oynayan muhtemel nedenlerden biridir(13). Kalp enerjisinin büyük kısmını mitokondriumda β oksidasyonla sağlamaktadır ve bunun gerçekleşmesinde karnitin de önemli bir yere sahiptir(13). Dilate kardiyomiyopatinin etyolojisi bilinmediği zaman plazma karnitin düzeyine bakmak gerekir (15). Karnitin düzeyi düşük olan 9 konjestif kalp yetmezlikli hastaya oral karnitin verilmiş, 12 hafta sonra hastaların efor kapasitelerinde anlamlı artış kaydedilmiştir(16).

Yapılan çalışmalarda karnitin düzeyi ölçümü için materyal olarak serum, plazma ve miyokard dokusu kullanılmıştır. Kalp yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmalarda miyokardial serbest karnitin düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük tespit edilmiştir (6,17). Hemodinamik parametrelerle karnitin düzeyi arasında ilişkili bulunduğunu bildiren çalışma vardır(1). Bazı çalışmalarda ne hemodinamik parametreler ne hastanın yaşı ne de hastalığın süresiyle herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Ayrıca plazma karnitiniyle miyokard karnitini arasında ilişki kurulamamıştır (18). Plazma karnitinin günden güne değişiklik gösterebileceği ileri sürülmüştür (19). 30 dilate kardiyomiyopati olguyu içeren bir çalışmada hastaların 15'inde karnitin düzeyleri normal bulunurken diğer hastalarda yüksek tespit edilmiş ve serum karnitinin düzeyi artışının kötü prognoz işareti olduğu iddia edilmiştir (20). Dilate kardiyomiyopati 51 hastayı içeren bir çalışmada plazma karnitin düzeyleri ve sol ventrikül total karnitin düzeyleri yüksek bulunmuştur (19). Çalışmamızda ise dilate kardiyomiyotide kötü prognoz işareti olarak

TABLO 1: İdiopatik Dilate Kardiyomiyopati Olgular ve Kontrol Grubunun Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

| | Kardiyomiyopati Grubu | Kontrol Grubu |
|--|-----------------------|-----------------|
| Yaş (ort+ss) | 32 \pm 10 | 25 \pm 7 |
| Karnitin (μ m/1) | 48,5 \pm 20,3 | 47,4 \pm 25,9 |
| Ejeksiyon fraksiyonu(%) | 32,2 \pm 10,4 | 60 |
| Sol ventrikül diastol sonu çapı (mm) | 65,9 \pm 8,2 | 46 \pm 10 |
| QRS'i normal olgularda karnitin(μ m/1)hs=10 | 54,8 \pm 20,3 | |
| QRS'i geniş olgularda karnitin(μ m/1)hs=7 | 44,1 \pm 20,2 | |

ss= Standart Sapma hs=Hasta sayısı

TARTIŞMA

İdiopatik dilate kardiyomiyopatinin etyolojisi üzerine yapılan çalışmalar genellikle

TABLO 2: İdiopatik Dilate Kardiyomyopati Olgular ve Kontrol Grubun Sonuçları

| Hasta No | Yaş | Cins | QRS>12sn | Karnitin (mm/l) | Ejeksiyon Fraksiyonu (%) | Sol Ventrikül Diyastol sonu Çapı (mm) |
|----------------------|-----|------|----------|-----------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 24 | E | + | 73.53 | 22 | 86 |
| 2 | 22 | E | - | 50.53 | 33 | 69 |
| 3 | 31 | K | - | 49.44 | 22 | 62 |
| 4 | 40 | E | - | 16.97 | 30 | 57 |
| 5 | 23 | K | - | 56.16 | 48 | 61 |
| 6 | 41 | E | + | 79.94 | 46 | 57 |
| 7 | 42 | E | + | 56.45 | 38 | 66 |
| 8 | 41 | E | - | 57.54 | 30 | 76 |
| 9 | 26 | E | - | 16.28 | 33 | 64 |
| 10 | 25 | E | + | 48.16 | 34 | 74 |
| 11 | 20 | E | - | 52.60 | 45 | 56 |
| 12 | 28 | K | + | 16.28 | 25 | 74 |
| 13 | 40 | E | - | 50.83 | 48 | 55 |
| 14 | 42 | E | - | 57.83 | 48 | 55 |
| 15 | 42 | E | + | 54.58 | 22 | 65 |
| 16 | 29 | E | - | 16.28 | 33 | 72 |
| 17 | 21 | K | - | 72.43 | 38 | 64 |
| Kontrol Grubu | | | | | | |
| 1 | 26 | E | - | 23.39 | 60 | 45 |
| 2 | 38 | E | - | 63.95 | 63 | 48 |
| 3 | 34 | E | - | 64.06 | 65 | 50 |
| 4 | 22 | E | - | 49.44 | 67 | 46 |
| 5 | 20 | E | - | 64.55 | 67 | 47 |
| 6 | 37 | K | - | 22.00 | 60 | 49 |
| 7 | 39 | K | - | 57.93 | 60 | 43 |
| 8 | 35 | K | - | 69.18 | 62 | 48 |
| 9 | 24 | K | - | 12.63 | 62 | 47 |

bilinen sol ventrikül diyastol sonu çapı, QRS genişliği ve ejeksiyon fraksiyonu ile serum karnitini arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu belirgin düşük olan hastalarda plasma karnitinin artmış olduğu iddia edilmiştir(18).

Çalışmamız daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarda serum karnitin düzeyinin etyolojik ve prognostik açıdan yardımcı bir belirteç olmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Fevrari R, Dimavro S, Sheerwood G. L-carnitine and it's role in medicine. *From Function to Therapy*. London: Academic Press Ltd; 1992 ; 237-51.
2. Bartels L, Remme J, Pillay M et al. Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionyl carnitine in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992 ; 20 : 157-64.
3. Fernandez C, Proto C. L-carnitine in the treatment of chronic myocardial ischemia. *J Clin Biochem*. 1992 ; 140 : 353-77.
4. Moulhieddine S, Lewis J. Cardioprotective effects of L-carnitine in rats submitted to permanent left coronary artery ligation. *Arch Int Physiol Biochem*. 1993 ; 101 : 411-6.
5. Bartels L, Remme J, Pillay M, Schonfeld H, Kruijssen A. Effects of L-propionyl carnitine on ischemia induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 125-30
6. Vera R, Austin S, Eckart F. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol*. 1990 ; 65 : 755-60.
7. Kobayoshi A, Suzuki Y, Kamavika T. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias after coronary re-perfusion. *Jpn Circ J* 1983 ; 47 : 536-42.
8. Majorle E, Shung L. Plasma carnitine levels in cardiomyopathic patients. *Biomedical Medicine*. 1984 ; 32 : 199-206.
9. Pepine J. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Therapeutics*. 1991 ; 13 : 1-2.
10. Rebuzi G, Schiavoni G, Amico M: Effects of L-carnitine on reduction in necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Expl Clin Res*. 1984 ; 4 : 219-23.
11. Suziki Y, Masunuro Y, Kotayashi A et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet*. 1982 ; 1 : 8260-3.
12. Vematsu T, Itaya T, Nishimoto M. Pharmacokinetics and safety of L-carnitine infused IV in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988 ; 34 : 213-16.
13. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Comp. 1992 ; 1394.
14. Kasper K, Agema R, Hutchins M, Deckers W, Hare M, Baughman L. The causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1994 ; 23 : 586-90.
15. Scholte HR, Luyt-Hourwen IE, Vaandrager-Verduin MH. The role of the carnitine system in myocardial fatty acid oxidation: carnitine deficiency, failing mitochondria and cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 1987 ; 82 : 63-73.
16. Kobayashi A, Masumura Y, Yamazaki N. L-carnitine treatment for congestive heart failure experimental and clinical study. *Jpn Circ J*. 1992 ; 56 : 86-94.
17. Keene W, Paciera P, Atkins E, Regits V, Schmidt J, Shung L. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1991 ; 198 : 647-50.
18. Regitz V, Muller M, Schuler S, Tancah A, Hetzer R, Shug L. Carnitine metabolism changes in the end stages of dilated cardiomyopathy and ischemic heart muscle disease. *Am J Cardiol*. 1987 ; 76 : 1-8.
19. Pierpoint ME, Judd D, Goldenberg IF, Ring WS, Olivari MT, Pierpont GL. Myocardial carnitine in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989 ; 64 : 56-60.
20. Conto A, Hess O, Maire R, Gautschi K, Brogli S, Knave V. Clinical significance of serum carnitine in the course and prognosis of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987 ; 76 : 15-24.