

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA L-KARNİTİN' İN  
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİ:  
6 AYLIK TEDAVİ SONUÇLARI  
THE EFFECT OF L-CARNITINE ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS IN  
CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS:  
THE RESULTS OF SIX MONTHS TREATMENT

Dr. Ender Semiz, Dr. M Tuğrul Sezer\*, Dr. Gültekin Süleymanlar\*, Dr. Halim Yılmaz\*,  
Dr. Gülsen Yakupoğlu\*, Dr. F. Fevzi Ersoy\*, Dr. Necmi Değer

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim ve Nefroloji Bilim Dalı\*-ANTALYA

**ÖZET**

*Kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında görülen L-karnitin (L-K) eksikliği, myokardın enerji metabolizmasını bozarak, kalp yetmezliği ve aritmilere katkıda bulunabilmektedir. Bu çalışmada, kronik HD hastalarında L-K tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi incelenmiştir.*

*Çalışmaya yaş ortalaması 41.3 yıl (21-73), 8'i erkek 9'u kadın olan 17 kronik HD hastası alınmıştır. Hastalara 6 ay süre ile günde 2 gram oral L-K tedavisi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, M-mode ve 2 D Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Altı aylık tedavi sonunda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında değişiklik olmaz iken diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı düzelmeler olmuştur. Tedavi süresince ilaca ait bir yan etki gözlenmemiştir.*

*Sonuçlarımız, kronik HD hastalarında 6 aylık L-K tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değiştirmediğini ancak diyastolik fonksiyonlarda önemli düzelmeler sağladığını ortaya koymaktadır. L-K tedavisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisinin anlaşılabilmesi için plasebo kontrolü uzun süreli klinik çalışmalara gereksinim vardır.*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hemodiyaliz, L-karnitin, ventrikül fonksiyonları, ekokardiyografi.

**GİRİŞ**

Uzun zincirli yağ asitleri, kalpdeki oksidatif metabolizma için tercih edilen substratlardır (1, 2). Karnitin, özellikle et ve süt olmak üzere gıdalar ile eksojen olarak alınan, eğer diyetle düşük miktarda ise karaciğer ve böbreklerde lysine ve methionin'den sentez edilebilen, yağların  $\beta$ -oksidasyonu için gerekli olan bir ko-faktördür (3). Kasların normal fonksiyon görmeleri için, yeterli derecede karnitin bulunması gerekir. Gerek iskelet, gerekse kalp kası karnitini sentez edemez. Karnitin eksikliğinde,  $\beta$ -oksidasyon bozulmakta,

**SUMMARY**

*L-carnitine (L-C) deficiency seen in chronic hemodialysis (HD) patients may contribute to heart failure and arrhythmias, through damaging the myocardial energy metabolism. In this study, the effect of L-C treatment on left ventricular (LV) functions was investigated in chronic HD patients.*

*Seventeen chronic HD patients (8 male, 9 female, mean age 41.3 years, range 21-73 years) were studied. Each patient was given L-C 2g a day peroral for 6 months. LV systolic and diastolic functions at the beginning and at the end of the treatment were assessed using M-mode and 2 D Doppler echocardiography. Diastolic function parameters were improved significantly while LV systolic functions did not change at the end of the six months of L-C treatment. No side effect was observed during treatment.*

*Our results suggest that six months L-C treatment did not cause any change in LV systolic functions, on the other hand, diastolic functions improved significantly. Further placebo controlled, long-term clinical studies are needed to assess if there is any L-C effect on cardiovascular morbidity and mortality.*

**Key words:** Chronic hemodialysis, L-carnitine, ventricular functions, echocardiography.

glikojen azalarak lipid birikmekte ve organ disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (5). Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi sonucunda, dokularda karnitin eksikliği gelişerek bazı komplikasyonların görülebileceği rapor edilmiştir (6). Bu çalışma, kronik hemodiyaliz hastalarında L-K'nin LV fonksiyonları üzerine olan uzun süreli etkisini ekokardiyografik olarak araştırmak üzere planlanmıştır.

**HASTALAR VE YÖNTEM**

Çalışma Ocak 1995 - Ağustos 1995 tarihleri ara-

sında yapıldı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı'nda kronik hemodiyaliz tedavisi altında bulunan 17 hasta (8 erkek, 9 kadın) çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 41.3 (21-73) idi. Hastaların bazı demografik verileri **Tablo 1'** de görülmektedir.

Tablo 1. Hastalarla ilgili bazı demografik veriler

Hasta no	Yaş	Cins	Etiyoloji	Diyaliz süresi(ay)
1	30	E	Obst. üropati	36
2	64	E	HT nefroskl.	37
3	44	K	HT nefroskl.	20
4	43	K	7	28
5	34	K	KPN	14
6	44	E	KGn	90
7	40	K	Taş, KPN	48
8	27	E	7	47
9	33	K	ABY-KBY	60
10	21	K	KGn	28
11	27	E	KGn	60
12	30	E	KGn	72
13	54	K	PKD	24
14	73	E	Obst. üropati	48
15	48	K	Obst. üropati	28
16	55	E	HT nefroskl.	51
17	35	K	KGn	14

Obst. üropati: Obstrüktif üropati, HT nefroskl: Hipertansif nefroskleroz, KPN: Kronik pyelonefrit, KGn: Kronik glomerulonefrit, ABY: Akut böbrek yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, PKD: Polikistik böbrek hastalığı

Hipertansif olguların hepsinde de kan basınçları ilaç ve/veya diyet ile regüle idi. Hastalar haftada üç kez dört saat ya da iki kez beş saat, bikarbonatlı diyalize polisülfon membranla alındı. Kan akım hızı 200 ml/dk, diyalizat akım hızı 500 ml/dk şeklinde order edildi. Çalışma süresi boyunca tedavi protokolleri mümkün olduğunca değiştirilmemeye çalışıldı. Hastalara 6 ay süre ile 2g/gün dozunda L-K verilerek, ilacın LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisi hemodiyalizden hemen sonra yapılan ekokardiyografi ile değerlendirildi. Çalışma başlangıcında ve 6. ay bitiminde aynı kişi tarafından yapılan M-mode ve 2 D "pulsed" Doppler ekokardiyografi yöntemi ile LV sistolik ve diyastolik iç çapları (LVIDd ve LVIDs), LV ün diyastolde interventriküler septum ve arka duvarının kalınlıkları (IVSd ve PWTd) ile,

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), Fraksiyonel kısalma (FS), Ortalama sirküferansiyel fibril kısalma hızı (mVCF), Erken diyastolik hızlı akımın "peak" hızı ("peak" E), Atriyal kontraksiyon geç akımın "peak" hızı ("peak"A), Erken diyastolik hızlı akımın "peak" hızının atriyal kontraksiyon geç akımının "peak" hızına oranı (E/A), Erken diyastolik akım hızı "peak" inin aşağı eğimi (S), "Peak" dolma hızı<sup>1</sup> nın LV end-diyastolik volume oranı alınarak bulunan normalleştirilmiş "peak" dolma hızı (nPFRR) kaydedildi. Ekokardiyografik çalışma, Toshiba SSH-60A ekokardiyografi cihazı ile, 3.75 mHz. elektronik "phased array" sektör tipi "probe" kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik kayıtlar, Toshiba "Line Scan Recorder LSR-20B" ile "3 M Dry Silver Paper Type 7772" kağıdına, 5 cm/sn hızla alındı. Olgular sol yanlarına yatar pozisyonda parasternal ve apikal pencereler kullanılarak muayene edildiler.

Çalışmada, nümerik değişkenler aritmetik ortalama standart hata olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda t-testi, Mann Whitney U testi veya Wilcoxon Signed-Ranks testi kullanıldı. Korelasyonlarda Sperman testine başvuruldu. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 17 HD hastasının yaş ortalaması 41.3 (21-73) ve 8'i erkek 9' u kadındı. Ortalama diyaliz süresi 41.47+20.99 aydı (14-90). M-mode ekokardiyografik ölçümler **Tablo 2'** de görülmektedir. Bazal ve çalışma sonundaki ölçümler arasında M-mode parametreler açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı.

LV sistolik fonksiyonları **Tablo 3'** de sunulmuştur. Çalışma öncesine göre, çalışma sonundaki LV sistolik fonksiyonları ile ilgili ölçümler istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Tablo 2. M-mode ekokardiyografik ölçümler

	LVIDd (cm)	LVIDs (cm)	rvsd (cm)	PWTd (cm)
Bazal	5.19 0.79	3.35 0.88	1.36 0.17	1.07 0.25
6. ay	5.22 0.77	3.41 0.78	1.31 0.19	1.09 0.20

LVIDd, LVIDs : LV diyastolik ve sistolik iç çapları, IVSd: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, PWTd: Diyastolik LV arka duvar kalınlığı.

**Tablo 3.** Sol ventrikül sistolik fonksiyonları

	EF (%)		FS (%)		mVCF(circ.s <sup>-1</sup> )	
Bazal	63.82	13.04	35.41	10.14	1.32	0.40
6. ay	63.35	10.18	35.24	7.51	1.24	0.37

EF : Ejeksiyon fraksiyonu , FS : Fraksiyonel kısalma , mVCF: Ortalama sirküfarensiyel fibril kısalma hızı.

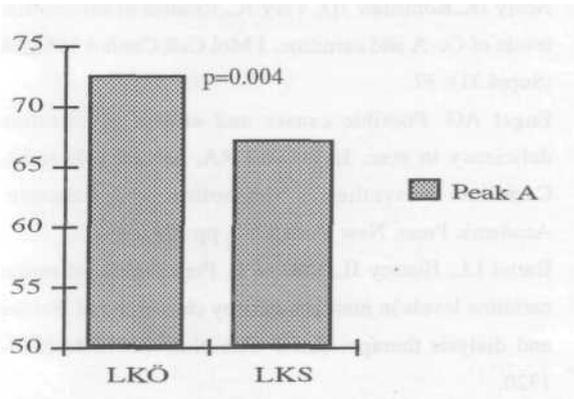
**Tablo 4.** Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

	"PEAK"E (cm.s <sup>-1</sup> )		"PEAKA (cm.s <sup>-1</sup> )		E/A		S		nPFR (s <sup>-1</sup> )	
Bazal	84.18	25.18	72.82	24.51	1.25	0.57	515.00	244.03	2.8	0.9
6. ay	93.00	23.02	66.65	21.081	1.66	0.882	445.71	167.39	3.4	1.33

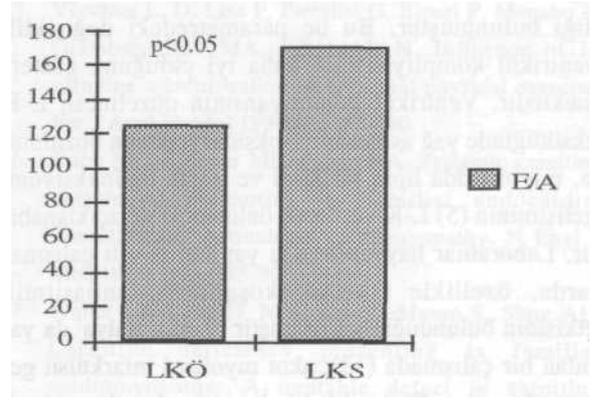
1 p = 0.004, 2 p<0.05, 3 p=0.004

"Peak" E: Erken diyastolik hızlı akımın "peak" hızı, "Peak" A: Atriyal kontraksiyon akımının "peak" hızı , E/A: Erken diyastolik hızlı akımın "peak" hızının atriyal kontraksiyon akımının "peak" hızına oranı , S: Erken diyastolik akım hızı "peak" inin aşağı eğimi , PFR: "Peak" dolma hızı , nPFR: Normalleştirilmiş, "peak" dolma hızı.

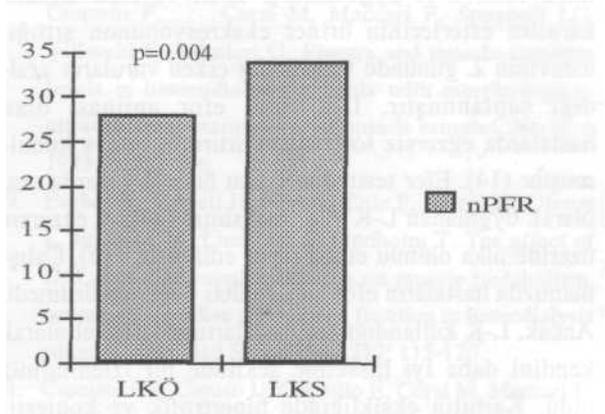
LV diyastolik fonksiyonları **Tablo 4'** de özetlenmiştir. Çalışma başlangıcındaki ölçümlere göre, altı aylık takip sonunda, "peak" A'daki düşme, E/A oranı ve nPFR parametrelerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırası ile p=0.004, p<0.05, p=0.004), **Şekil 1, 2 ve 3.** Hastaların diyaliz süreleri göz önüne alındığında, otuzaltı aydan daha uzun süre diyalize giren hastalarla, 36 aydan daha kısa diyalize girenler arasında LV fonksiyonlarındaki değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.



**Şekil 1:** L-K kullanımı ile peak A'nin değişimi (LKÖ: Karnitin öncesi, LKS: sonrası)



**Şekil 2:** E/A oranının L-K kullanımı ile değişimi



**Şekil 3:** L-K kullanımı ile nPFR'nin değişimi

## TARTIŞMA

Karnitin myokard üzerine olan olumlu etkileri, gerek hayvan gerekse insan modellerinde ve değişik hastalık durumlarında yaygın olarak çalışılmıştır. Ratlarda, isoproterenol ile oluşturulan myokard infarktüsünün ciddiyetinin, karnitin ile azaltılabildiği gösterilmiştir (7). Köpeklerde oluşturulan global iskemiyi takiben myokard fonksiyonları ve metabolizmasını araştıran bir çalışmada (8), karnitin myokard iskemisi üzerinde doza bağlı yararlı etkisi olduğu, ventrikül kompliyansını koruduğu, adenin nükleotid azalmasını engelleyerek kontraktıl fonksiyonları düzelttiği rapor edilmiştir. Çalışmamızı tamamlayan 17 olgunun, bazal LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ekokardiyografik olarak normal idi. Altı aylık L-K tedavisini takiben tekrarlanan ekokardiyografik çalışma sonunda, bazal ölçümlere göre LV sistolik fonksiyonlarında önemli bir farklılık gözlenmemekle birlikte; LV diyastolik fonksiyonlarına ilişkin, "peak" A'daki düşme (Şekil 1) ile E/A oranı (Şekil 2) ve nPFR değerlerindeki artışın (Şekil 3) çalışma öncesine göre ça-

İşma sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur. Bu üç parametredeki değişiklik ventrikül kompliyansının daha iyi olduğunu göstermektedir. Ventrikül kompliyansının düzelmesi, L-K eksikliğinde yağ asitlerinin (-oksidasyonunun bozulması, miyokarda lipid birikimi ve organ disfonksiyonu gelişiminin (5) L-K verilerek önlenmesi ile açıklanabilir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle iskemik koşullarda, antiaritmik etkisinin bulunduğu belirtilmiştir (9-12). İtalya'da yapılan bir çalışmada (13), akut myokard infarktüsü geçirmekte olan 56 kişilik bir hasta grubunda, yüksek doz (36 saat süre ile günde 2 kez, kg başına 100 mg) intravenöz L-K uygulanmış; uzun ve kısa zincirli karnitin esterlerinin üriner ekskresyonunun arttığı, tedavinin 2. gününde ventriküler erken vuruların azaldığı saptanmıştır. L-K' nin, efor anjinası olan hastalarda egzersiz toleransını artırdığı ortaya konulmuştur (14). Efor testinden 1 saat önce 2 g dozda oral olarak uygulanan L-K' nin, maksimal fiziksel egzersiz üzerine olan olumlu etkisi rapor edilmiştir (15). Çalışmamızda hastaların efor kapasiteleri değerlendirilmedi. Ancak, L-K kullandığımız hastalarımızda genel olarak kendini daha iyi hissetme şeklinde bir izlenimimiz oldu. Karnitin eksikliğinde hipertrofik ve konjestif kardiyomyopatinin gelişebileceği ve çoğu olguda L-K replasmanı ile kalp morfolojisinin ve fonksiyonlarının normale döndürülebileceği bildirilmiştir (16,17). Çalışmamızda, bizim olgularımızda hipertrofik veya konjestif kardiyomyopati saptanmadı.

Aralıklı olarak hemodiyalize alınmakta olan hastalarda serum ve iskelet kasının serbest ve asetilkarnitin seviyelerinde azalma olduğu, daha uzun süreli hemodiyaliz tedavisi görenlerde ise kas karnitin eksikliğinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (18). Ancak, hastalarımızda diyaliz süreleri göz önüne alındığında, hastalar arasında LV fonksiyonlarındaki değişiklik açısından fark olmaması ilginçtir. Ayrıca, hastaların diyaliz order'larında önemli bir değişiklik yapılmadığı için sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki düzelenin yalnız etkin hemodiyaliz ile açıklanamayacağı sonucu çıkarılabilir. Bir diğer çalışmada (19), hemodiyaliz tedavisinde bulunan olgularda kas karnitin konsantrasyonunun düşük bulunduğu, iskelet ve kalp kasında metabolizmanın yavaşladığı, karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu ve orta derecede hiperlipoproteinemi ortaya çıktığı; oral L-K' nin 4 hafta süre ile 900 mg/gün uygulanması ile iskelet kası metabolizmasında, kalp ve karaciğer fonksiyonları ile

sensoriyal nöropatide düzelme olduğu bildirilmiştir. Casclani ve arkadaşları (20), post-diyaliz sendromu ile ilgili yaptıkları bir araştırmada, günde 990 mg dozda L-K' nin oral olarak uygulanması ile, karnitin kan düzeyinde % 80 gibi bir artış saptandığını ve post-diyaliz semptomlarının karnitin tedavisi ile kaybolabildiğini göstermişlerdir.

Uzun süre hemodiyaliz uygulanması nedeni ile diyaliz sırasındaki kayba ve kronik böbrek yetmezliği nedeni ile sentez azlığına bağlı olarak gelişmesi beklenen olası karnitin eksikliği ve dolayısı ile LV sistolik ya da diyastolik disfonksiyonunun önlenmesinde, uyguladığımız dozda L-K replasmanı yapılmasının yararlı olabileceği düşünülebilir. Öte yandan, kontrol grubunun olmayışı çalışmanın zayıf tarafıdır. Yine de bu sonuç, sürekli olarak günde 2g dozda verilen L-K' nin, kronik hemodiyaliz hastalarında yukarıda sözü edilen eksiklik nedenlerini önleyebildiği, hatta LV diyastolik fonksiyonlarını düzeltebildiği şeklinde açıklanabilir. L-K tedavisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisinin anlaşılabilmesi için plasebo kontrollü uzun süreli klinik çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979;97: 375-388.
2. Whitmer JT, Idell-Wenger JA, Rovetto MJ. Control of fatty acid metabolism in ischemic and hypoxic hearts. *J Biol Chem* 1978;253: 4305.
3. Pereira RR, Scholte HR, Luyt-Houwen IEM, Verduin-Vaandrager MHM. Cardiomyopathy associated with carnitine loss in kidneys and small intestine. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 193-197.
4. Neely JR, Robishaw JD, Vary JC. Control of myocardial levels of Co-A and carnitine. *J Mol Cell Cardiol* 1982;14 (Suppl.31): 37.
5. Engel AG. Possible causes and effects of carnitine deficiency in man. In:Frankel RA, McGarry D (eds), *Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Function*. Academic Press, New York 1980, pp 271-285.
6. Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr* 1981;34: 1314-1320.
7. Mathew S, Menon PVG, Kurup PA. Effect of administration of carnitine on the severity of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Aust J Exp*

- Biol Med Sic 1986;64 (Pt. 1): 79-87.
8. Silverman NA, Schmitt G, Vishwanath M, Feinberg H, Levitsky S. Effect of carnitine on myocardial function and metabolism following global ischemia. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 20-24.
  9. Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the dog. *Arch Biochem Biophys* 1983;220: 60-70.
  10. Di Palma JR, Ritchie DM, McMichael RF. Cardiovascular and antiarrhythmic effects of carnitine. *Arch Int Pharmacodyn* 1975;217: 246-250.
  11. Kobayashi A, Suzuki Y, Kamikawa T. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias after coronary reperfusion. *Jpn Circ J* 1983; 47: 536-542.
  12. Suzuki Y, Kamikawa T, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acid. *Jpn Circ J* 1981;45: 552-559.
  13. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopiot A, Bagliella E, Corsi M. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* 1989;10: 502-508.
  14. Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, Hayashi H, Masumura Y, Nishihara K, Abe M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J* 1984;23: 587-597.
  15. Vecchiet L, Di Lisa F, Pieralisi G, Ripari P, Menabo R, Giamberardino MA, Siliprandi N. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *Eur J Appl Physiol* 1990;61: 486-490.
  16. Tripp ME, Katcher ML, Peters HA. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: A treatable cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1981; 305:385-390.
  17. Waber LJ, Valle D, Neill CA, DeMauro S, Shug AL. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: A treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr* 1982;101: 700-705.
  18. Savica V, Bellinghieri G, Di Stefano C, Corvaja E, Consolo F, Corsi M, Maccari F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G. Plasma and muscle carnitine levels in haemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 1983;35:232-236.
  19. Fagher B, Thysell H, Nilsson-Ehle P, Monti M, Olsson L, Eriksson M, Lindstedt S, Lindholm T. The effect of D, L-carnitine supplementation on muscle metabolism, neuropathy, cardiac and hepatic function in hemodialysis patients. *Acta Med Scand* 1982;212: 115-120.
  20. Casciani CV, Caruso U, Cravotto E, Corsi M, Maccari F. Beneficial effects of L-carnitine in post-dialysis syndrome. *CurrTherap Res* 1982;32: 116-126.