

KRONİK PERİTON DİYALİZİ TEDAVİSİ GÖREN ÇOCUKLARDA PLAZMA KARNİTİN DÜZEYLERİ

PLASMA CARNITINE LEVELS IN PEDIATRIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Celalettin Koşan, Lale Sever*, Salim Çalışkan*, Gülsev Kavunoğlu**, Ayşe Sever*, Nil Arısoy*

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, ERZURUM

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Kliniği,

** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Periton diyalizi tedavisi gören 20 çocukta plazma karnitin düzeyleri ve oral karnitin suplementasyonunun trigliserid ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi araştırıldı.

Hasta grubunun bazal total karnitin düzeyi kontrol grubundan farklı değildi, fakat hasta grubunda serbest karnitin düzeyleri düşük, acil karnitin düzeyleri yüksekti, dolayısıyla acil karnitin/serbest karnitin oranı bozulmuştu.

Bir ay süreli oral 50 mg/kg/gün L-karnitin tedavisi ile hastaların plazma total karnitin, acil karnitin düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre anlamlı ölçüde yükseldi. Fakat, acil karnitin/serbest karnitin oranı değişmedi.

Keza, karnitin tedavisi ile, trigliserid, serbest yağ asidi, düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Karnitin, periton diyalizi, dislipidemi

GİRİŞ

L-karnitin, lipid katabolizmasında çok önemli rolü olan kuarterner bir amino bileşigidir. Karnitin, açil-Ko-A bileşiklerinin membran transportu, özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin intramitokondrial transportu için esansiyel faktördür (1,2). Dokuda yeterli konsantrasyonda karnitin yoksa uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu engellenir ve hücrel enerji metabolizması bozulur (1).

Kronik hemodiyaliz hastalarında, serum karnitin düzeylerinin azalmış olduğu ileri sürülmüştür (3-5). Periton diyalizi (PD) hastalarının karnitin durumuna ilişkin çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Düşük (6) ve normal (7), yüksek (8) serum değerleri bildirilmiştir.

SUMMARY

Plasma carnitine levels and the effect of oral L-carnitine supplementation on triglyceride and free fatty acid levels were investigated in twenty uremic children on peritoneal dialysis.

No difference was found between patients and controls groups in respect to plasma total carnitine levels. However free carnitine levels were found to be low while acyl carnitine levels were high than that controls. Consequently acyl carnitine/free carnitine balance was disturbed in patients.

L-carnitine supplementation at 50 mg/kg/day in patients, for one month, led to a significant increase in total carnitine, free carnitine and acyl carnitine levels, when compared with the previous levels but no significant change was observed in acyl carnitine/free carnitine balance. L-carnitine supplementation had also no effect on triglyceride and free fatty acid levels.

Key Words: Carnitine, peritoneal dialysis, dislipidemia

Karnitin plazmada, serbest ve çeşitli acil grupları ile esterleşmiş olarak bulunur. Normal şartlar altında, serum total karnitininin (TK) yaklaşık % 80'ini serbest karnitin (SK), % 20 sini acil karnitinler (AK) teşkil eder (9). Yakın zamanlarda yapılmış çalışmalarda, genellikle TK düzeylerinde bir azalma bulunmadığı ancak AK/SK balansının bozulduğu bildirilmiştir (10,11). Kronik üremik hastalarda karnitin eksikliğinin oluşması için görünüşe göre bir çok sebep vardır; uygulanan proteinden kısıtlanmış diyet nedeni ile karnitinin diyetle yetersiz alımı, barsaklardan karnitinin absorpsiyonunun azalması, karaciğerde sentezinin azalması, hasta böbreklerde sentezinin sona ermesi, gibi (12). Bunlara ek olarak, diyaliz tedavisi gören hastalarda diyaliz

sıvılarına önemli miktarda karnitin kaybı olduğu bilinmektedir (13).

Hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında sıklıkla (14). Bu metabolik bozukluğun sebebi muhtemelen multifaktoriyel ise de, karnitin yetersizliği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (3). Karnitin, normal renal fonksiyonu olan bireylerde (15), diyaliz hastalarında (16) ve diyaliz uygulanmayan üremik hastalarda (17) hipertrigliseridemiye düzelttiği bildirilmiştir.

Artan sayıda çocuk hasta kronik periton diyalizi tedavisi görmektedir. Bu hastaların yaklaşık %60-90'ı hipertrigliseridemiktir (18). Buna karşın, çocuk periton diyalizi hastalarının karnitin durumunu ve/veya karnitin suplementasyonunun trigliserid (TG) düzeylerine etkisini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır (19-21). Bildiğimiz kadarı ile, çocuklarda yapılmış serbest yağ asidi (FFA) düzeylerini ve karnitin suplementasyonunun bu düzeylere etkisini araştıran çalışma yoktur.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya daha önce karnitin tedavisi almamış, non-diyabetik, böbrek yetersizliği dışında endokrin bozukluğu, karaciğer hastalığı, sistemik hastalığı olmayan, stabil çocuk ve adölesan 20 periton diyalizi hastası alındı. Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş, non-obeze, alkol ve sigara alışkanlığı olmayan ve ilaç kullanmayan, olağan normal diyetle beslenen 20 sağlıklı çocuk ve adölesan'dan oluşturuldu.

Çalışmanın başlangıcında hastaların klinik muayeneleri yapıp rutin (hemogram, kan gazları, üre kreatinin, şeker, T.prot, Alb, AST, ALT, ALP, Na, K, Cl, Ca, Pi, PTH) lipid parametreleri (TG, FFA) ve plazma karnitin düzeyleri için kan örnekleri alındı. Bu testlerin sonuçları "bazal değerler" olarak kabul edildi.

Daha sonra hastalara oral yoldan 50 mg/kg/gün dozunda L-karnitin (Carnitine®, Sigma-Tau, Milano, İtalya) verilmeye başlandı. İlaç sabah ve akşam bölünmüş iki doz halinde, dört hafta süre ile kullanıldı. Çalışma sırasında hastalara özel bir diyet uygulanmadı. L-karnitin ile tedavi süresinin sonunda yeniden hasta muayeneleri yapıp tedavi sonrası kan örnekleri alındı. Bu testlerin sonuçları "tedavi sonrası değerler" olarak adlandırıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında venöz kan örnekleri 12 saatlik gece açlıktan sonra, hasta grubunda diyaliz kesilmeden alındı. Karnitin dışındaki diğer parametreler, kan örnekleri bekletilmeksizin aynı günde çalışıldı.

Plazma karnitin düzeyi ölçümleri için, 10 ml heparinize kan alınarak 3000 d/d' da 10 dk santrifüj edildi, plazma kısmı ayrıldı ve -70 oC de çalışılacağı zamana kadar saklandı.

Rutin hematolojik ve biyokimyasal testler, standart automatic autoanalyzer teknikleri ile çalışıldı. Serum TG, FFA düzeyleri, enzimatik kolorimetrik yöntemle Hitachi 704 automatic analyser (Hitachi Co, Tokyo, Japan) kullanılarak ölçüldü. Plazma TK ve SK düzeyleri, Cederblad G ve arkadaşları (22) tarafından tanımlanan yöntemle tayin edildi. AK konsantrasyonları, TK'den SK değerinin çıkarılması ile hesaplandı.

Normal TG değerleri için referans olarak yaşa ve cinsiyete uyan Lipid Research Clinics verileri kullanıldı (23). Bu normlara göre 95. Persentili aşan TG değerleri hipertrigliseridemi olarak kabul edildi. Diğer parametreler kontrol grubununkilerle karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grupları ortalamalarının karşılaştırılması için Student's-t testi kullanıldı. Hasta grubunun parametrelerindeki değişimi değerlendirmek için "eşli serilerde t testi" uygulandı. Sonuçlar başka türlü açıklanmamışsa, ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Anlamlılık, $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ seviyelerinde değerlendirildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için, ticari paket program (SPSS 8.0) kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri benzerdi, yaş ortalaması, hastalarda 11.20 ± 4.32 yıl ve kontrol grubunda 11.25 ± 1.58 yıldır. Her iki grupta 13 kız 7 erkek vardı.

Olgularımızdan 13'ü Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi; (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) (CAPD), 7'si Sürekli Çevrimsel Periton Diyalizi; (Continuous Cycling Peritoneal Dialysis) (CCPD) tarzında periton diyalizi tedavisi görmekteydi.

Bazal Plazma Karnitin, TG, FFA Düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarının bazal plazma TK, SK, AK, düzeyleri, AK/SK oranı, TG/FFA düzeyleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hasta grubunun bazal plazma TK düzeyi, kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel bakımdan anlamlı değildi. Ancak, PD hastalarının plazma SK konsantrasyonu, kontrol grubununkinden anlamlı olarak düşük ve AK düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Bunun sonucu olarak, AK/SK oranı hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubu, kontrol grubuna göre önemli ölçüde hipertrigliseridemikti fakat FFA düzeyleri bakımından iki grup arasında fark yoktu.

Karnitin esas olarak TG metabolizmasını etkilediğinden bazal değerleri hipertrigliseridemik olan 14 hastanın ve norma-trigliseridemik olan 6 hastanın, bazal karnitin düzeyleri karşılaştırıldı (**Tablo 2**). Bu iki grubun bazal karnitin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Karnitin parametrelerinden her biri ile TG ve FFA düzeyleri arasında korelasyon arandı. Ancak hiçbirinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Karnitin Tedavisinin Karnitin, TG ve FFA Düzeylerine Etkileri

Oral karnitin tedavisi ile, plazma karnitin düzeylerinde anlamlı artış sağlandı (**Tablo 3**). Artış, karnitinin bütün fraksiyonlarını ilgilendiriyordu. TG ve FFA düzeylerinde ise, bazal değerlere göre anlamlı bir değişiklik olmadı (**Tablo 3**).

Araştırmamızda, tedavi sonrası plazma TK, SK, AK düzeyleri ve AK/SK oranı ile lipid parametreleri arasında korelasyon bulunmadı.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının bazal plazma karnitin, TG ve FFA düzeyleri

Parametre	Hasta grubu (n:20)	Kontrol grubu (n:20)	P
TK*	39.20±6.30	41.20±5.79	>0.05
SK*	26.90±4.91	32.80±5.98	0.001
AK*	12.30±3.07	8.40±.87	0.001
AK/SK	0.46±0.12	0.26±0.08	<0.001
TG**	176.05±72.82	81.50±26.96	0.001
FFA**	23.91±2.55	24.34±1.74	<0.05

* Karnitin değerleri, ortalama ±SD ve µmol/L olarak ifade edilmiştir.

** Lipid değerleri ortalama ±SD ve mg/dl olarak ifade edilmiştir.

Tablo 2: Tedavi öncesi hipertrigliseridemik ve normotrigliseridemik hastaların bazal plazma karnitin düzeyleri

Parametre	Hipertrigliseridemik hastalar (n: 14)	Normotrigliseridemik hastalar (n:6)	P
TK	39.07±6.45*	39.50±6.53	>0.05
SK	26.42±4.58	28.00±5.93	>0.05
AK	12.64±3.07	11.50*3.20	>0.05
AK/SK	0.48±0.11	0.42±0.13	>0.05

* Karnitin değerleri, ortalama ±SD ve µmol/L olarak ifade edilmiştir.

Tablo 3: Karnitin tedavisi ile serum karnitin, TG ve FFA parametrelerindeki değişim

Parametre	Bazal değerler	Karnitin tedavisi sonrası	P
TK*	39.20±6.30*	91.40±24.06	<0.001
SK*	26.90±4.91	65.65±9.07	<0.001
AK*	12.30±3.07	25.25±9.72	0.001
AK/SK	0.46±0.12	0.40±0.12	>0.05
TG**	176.05±72.82*	182.55±79.27	>0.05
FFA**	23.9±2.55	24.78±3.24	<0.05

* Karnitin değerleri, ortalama ±SD ve µmol/L olarak ifade edilmiştir.

** Lipid değerleri ortalama ±SD ve mg/dl olarak ifade edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu araştırmada çocuk PD hastalarında, plazma TK konsantrasyonu, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş kontrol grubundan farklı bulunmadı. Total karnitin düzeyleri farklı olmamakla beraber, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük SK düzeyleri saptandı. AK düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Düşük SK ve yüksek AK düzeyleri PD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek AK/SK oranlarına yol açıyordu.

Periton diyalizi tedavisi gören erişkin hastalarda diyalizata önemli miktarda karnitin kayıpları olduğu (6,13,24), buna karşılık plazma karnitin düzeylerinin normal veya yüksek bulunduğu gözlenmiştir (7,8,13,24). PD'nin karnitin metabolizmasına etkisini çocuk yaş grubunda araştıran az sayıda çalışma vardır. Zilleruelo ve arkadaşları (19) ile, Warady ve arkadaşları (20) çocuk CAPD hastalarında karnitin diyalizata büyük kayıplarına karşın plazma karnitin seviyelerinin normal sınırlarda kaldığını göstermişlerdir. Murakami ve arkadaşları (21) 4 aydan fazla CAPD tedavisi gören çocuklarda karnitin düzeyinin düştüğünü bildirmişlerdir. Yakın zamanda erişkin PD hastalarında yapılmış iki çalışmada, bulgularımıza benzer şekilde düşük SK, yüksek AK ve yüksek AK/SK oranları bulunmuştur (10,11). Bu anormal oranların "rölatif karnitin eksikliği" yarattığı ileri sürülmüştür (25).

Düşük plazma karnitin düzeyleri üremik dislipideminin sebebi olarak suçlanmıştır (26). Ancak araştırmamızda bazal TK, SK ve AK, AK/SK ile TG, FFA düzeyleri arasında korelasyon bulamadık.

Bazal TG değerleri hipertrigliseridemik ve normotrigliseridemik olan hastaların plazma karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında da, aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu konuda yapılmış araştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Pliakogiannis ve arkadaşları (11), plazma karnitin düzeyleri ile TG düzeyleri arasında kuvvetli korelasyon saptamışlardır. Amair ve arkadaşları (7) ise plazma karnitini ile trigliseritler arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamız, bir ay süreli, 50 mg/kg/gün dozda, oral karnitin tedavisi ile plazma total ve serbest karnitin konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma AK/SK oranları ise anlamlı olarak değişmedi. Araştırmamızda, oral karnitin tedavisi ile plazma karnitin konsantrasyonlarında anlamlı artış sağlanmasına karşın, lipid parametrelerinde istatistiksel olarak değişiklik olmadı. Bu bulgu, tedavi süresinin "yeteri kadar" uzun olmamasına bağlanabilir. Ancak, karnitin tedavisi ile lipidlerdeki değişimi gözlemek için dört haftalık sürenin yeterli olduğuna işaret eden araştırmalar mevcuttur (27,28).

Sonuç olarak, çocuk PD hastalarımızın TK düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi, ancak SK düzeyleri düşük, buna karşılık AK düzeyleri yüksekti. Dolayısıyla AK/SK oranında bir bozulma vardı. Oral 50 mg/kg/gün dozunda uyguladığımız karnitin tedavisi ile hem plazma SK hem de AK düzeyleri yükseldi, ancak AK/SK oranı değişmedi. Karnitin tedavisi çocuk yaş grubundaki PD hastalarımızda serum TG ve FFA düzeylerini etkilemedi.

KAYNAKLAR

1. Borum PR. Carnitine. *Ann Rev Nutr* 1983;3:233-259.
2. Wanner C, Hörl WH. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron* 1988;50:89-102.
3. Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978;i:126-128.
4. Bertoli M, Battistella PA, Vergani L, et al. Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: Effect of replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1496-1500.
5. Gusmano R, Oleggini R, Perfumo F. Plasma carnitin concentrations and dyslipidemia in children on maintenance hemodialysis. *J Pediatr* 1981;99:429-432.
6. Bouncrestiani U, Di Paolo N, Carobi C, et al. Progression of carnitine depletion in patients on long term CAPD (Abstract) *Perit Dial Bull* 1984;4 (Suppl): S.10.
7. Amair P, Gregoriadis A, Oreopoulos DG. Serum carnitine in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1982;2:11-12.
8. Moorthy AV, Shug AL. Elevated plasma carnitine levels in patients on CAPD. *Perit Dial Bull* 1985;5:175-179.
9. Bizzi A, Cini M, Garattini S, et al. Carnitine addition to hemodialysis fluid prevents plasma carnitine deficiency during dialysis. *Lancet* 1979;1:882-883.
10. Teodosiu DC, Kirby DP J, Short AH, et al. Free and esterified carnitine in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:158-162.
11. Poliakogiannis T, Chatzidimitriou C, Evangelidou A, et al. Serum carnitine levels, lipid profile, and metabolic status of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993;13 (Suppl 2):s440-s443.
12. Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L, et al. Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1987;32 (Suppl 22):s116-s127.
13. Moorthy AV, Rosenblum M, Rajaram 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;3:205-208.
14. Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991;39:516-23.
15. Maebashi M, Kawamura N, Sato M, et al. Lipid-lowering effect of carnitine in patients with type IV hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1978;2:805-807.
16. Bezzato G, Mezzina C, Ciman M, et al. Myaeshenia-like syndrome associated with carnitine in patients on long-term hemodialysis. *Lancet* 1979;1:1041-1042.
17. Bougneres PF, Lacour B, Di Guiglo S, et al. Hypolipoemic effect of carnitine on uremic patients. *Lancet* 1979;1:1401-1402.
18. Querfeld U, Salusky IB, Nelson P, et al. Hyperlipidemia in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis. *Ped Nephrol* 1988;2:447-452.
19. Zilleruelo G, Freundlich M, Novak M, et al. Carnitine losses in children on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Res* 1984;18:373A.
20. Warady BA, Borum P, Stall C, et al. Carnitine status of pediatric patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1990;10:109-114.
21. Murakami R, Momota T, Yoshiya K, et al. Serum carnitine and nutritional status in children treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;1:371-374.
22. Cederblad G, Harper P, Lindgren K. Spectrophotometry of carnitine in biological fluids and tissue with a cobas bio centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1986;32:342-346.
23. Lipid Research Clinics Population Studies Data Book. Vol. 1, The prevalence study. Washington DC, National Institutes of Health, NIH Publication 1980, No.80-1527.
24. Leschke M, Rumpf KW, Eisenhauer T, et al. Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int* 1983;24 (suppl 16):s143-s. 146.

25. Ahmad S, Brass EP, Hoppel C, et al. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transplant* 1994;23:177-181.
26. Cham MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1981;19:625-637.
27. Lacour B, Di Giulio S, Chanard J, et al. Carnitine improves lipid anomalies in hemodialysis patients. *Lancet* 1980;ii:763-765.
28. Wanner C, Förstner-Wanner S, Shaeffer G, et al. Serum free carnitine, carnitine esters and lipids in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986;6:206-211.