

Hemodiyaliz Hastalarında L-Karnitin Tedavisi

L-Carnitine Therapy on Hemodialysis Patients

Murat Duranay¹, Hatice Akay¹, Murat Üre²

¹SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

²SB Ankara Etlik İhtisas Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Yağ asidi metabolizmasında ve enerji üretiminde rol alan karnitin üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Kalp ve kas dokularının normal fonksiyonu için belirli düzeylerde karnitin varlığı kritik önem taşımaktadır.

Suda eriyen ve düşük molekül ağırlıklı olan karnitin diyaliz sırasında plazmadan uzaklaştırılmaktadır. Her diyaliz seansında plazmadaki serbest karnitinin yaklaşık %75'i kaybedilmektedir.

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda karnitin eksikliği gelişebilir ve karnitin tedavisi hastaların fonksiyonel kapasitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir. Klinikte karnitin replasman tedavisinin diğer muhtemel olumlu etkileri iskelet adalesi, kalp ve eritrosit fonksiyonu üzerinedir.

Anahtar sözcükler: hemodiyaliz, L-karnitin

ABSTRACT

The role of carnitine as a transport molecule to facilitate fatty acid metabolism and energy production has been studied extensively. Adequate carnitine levels are critical to normal function in tissues of the heart and skeletal muscle.

Carnitine is a water-soluble low-molecular-weight molecule that is effectively removed from plasma by dialysis. Approximately 75% of free carnitine is removed from plasma during each dialysis session.

The clinical topics presented in this supplement were selected on the basis of available evidence for a possible beneficial effect of L-carnitine replacement therapy on skeletal muscle, cardiac muscle, and red blood cell function.

Keywords: hemodialysis, L-carnitine

2005;14 (2) 62-64

Giriş

İlk olarak 1905 yılında Frankell karnitinin biyolojik tayini için yöntem geliştirmiş ve kas dokusundan elde ettiği için de bu maddeye Latince 'carnis' yani 'et' kelimesinden yola çıkarak 'Carnitine' adını vermiştir. Özellikle 1960'lı yıllarda karnitinin biyolojik yapısı tam olarak ortaya konmuş ve "3-hydroxy-4-(N-trimethyl ammonio) butaonate" olduğu gösterilmiştir. Karnitinin fizyolojik formu L(-) izomeri yani levokarnitindir (1).

Sağlıklı bireylerde plazmadaki serbest karnitin düzeyi 40-50 µmol/L'dir. Diyetteki başlıca kaynakları et ve süt ürünleridir. Organizmada *in vivo* olarak sentez edildiğinden esansiyel bir besin kaynağı değildir. *In vivo* olarak lizin ve metiyonin esansiyel aminoasit-

rinden sentezlenirler. Ancak karnitinin dokulardaki konsantrasyonu diyetle alınan miktara bağlı olarak değişir. Depoların tamamen veya kısmen dolu olduğu durumlarda plazma karnitin düzeyi vücuttaki karnitin deposu hakkında tatmin edici bilgi vermez (2,3).

Karnitinin Fizyolojik Rolü

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin dokularda enerji substratı olarak kullanılması için gerekli bir amin bileşiğidir. Bilindiği gibi memelilerdeki yağ asidi, iskelet ve kalp adalesi gibi pek çok sistem için primer enerji kaynağıdır. Yağ asitlerinin mitokondriyal membran içine girişini kolaylaştırarak enerji temininde oldukça önemli bir görev üstlenen karnitin; karbonhidrat metabolizmasında, hücre membran stabilizasyonunda, kas kontraktibilitesinde ve kalp fonksiyonlarında da etkilidir (4,5).

Karnitin Homeostazisi

Sağlıklı bireylerde doku ve plazma karnitin düzeyleri, gastrointestinal sistem, endojen sentez, tü-

Yazışma adresi: Doç. Dr. Murat Duranay
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara
Kuzgun Sokak 14/5 Ayrancı, Ankara
Tel: 0 (312) 363 33 30 / 71 15 (Dahili)
E-posta: duranaymurat@hotmail.com

büleri geri emilim ve plazmadan dokuya transport sistemleriyle hassas bir dengede tutulmaktadır. Organizmaya et, balık, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı yiyeceklerle alınmaktadır. Bu nedenle de vejetaryenlerde plazma L-karnitin düzeyi %10-20 daha düşük bulunur. Vejetaryen olmayanlara kıyasla fazla düşük olmaması, intestinal absorpsiyonun ve dolayısıyla biyoyararlılığın artışına bağlıdır (6,7).

L-karnitin plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerülden serbest filtrasyona uğrar. Ancak %99'u tübüler reabsorpsiyona uğradığından, sağlıklı bireylerdeki renal klirensi 1-3 mL/dak civarındadır. Normalde 40-50 µmol/L arasında seyreden plazma karnitin konsantrasyonu 60 µmol/L civarına ulaştığında tübüler transportu kısmen doyuma ulaştığından fraksiyonel geri emilimi azalmaktadır. Diyet ile karnitin alımının azalması sonucunda renal klirensin de azaldığı görülür. Bu durum karnitin homeostazisinin sağlanmasında böbreklerin katkısının göstergesidir (7,8).

Vücut karnitin havuzunun %98'i iskelet adalesinde, kalan %2'lik kısmı ise karaciğer, böbrek ve kalp gibi organlardadır. Plazma ve eritrositlerdeki kısım %1'in altındadır. Bu bölümler arasındaki dengelenme, beklendiği gibi yavaş olmaktadır.

Sonuç olarak yüksek orandaki tübüler reabsorpsiyon kapasitesi yanında L-karnitin sentezindeki rolü nedeniyle böbreklerin karnitin metabolizmasındaki rolü oldukça önemlidir. Hemodiyaliz, böbreklerin boşaltım fonksiyonunu değişik derecelerde yerine getirirken, homeostazisteki diğer katkıları eksik kalmaktadır.

Diyalizle İlişkili Karnitin Metabolizması Bozuklukları

Uzun süreli diyaliz uygulamalarından sonra plazma ve doku karnitin düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı bugün çok iyi bilinmektedir. Bunun temel nedeninin karnitin diyalizle uzaklaştırılması olduğu da açıktır. Gerçekten de hemodiyalizle birlikte plazma L-karnitin düzeyi %75 civarında azalmaktadır. Bu azalma öncelikle karaciğerden, az miktarlarda ise adaleden geçiş ile sağlanır. Çünkü L-karnitin adaleden plazmaya geçişi oldukça yavaş olmasına rağmen, karaciğerden damar içine geçişi daha kolaydır. Bu nedenlerle plazma karnitin seviyeleri doku düzeylerini yansıtmaktan uzaktır (8).

Hemodiyalize başlayan hastalarda plazma L-karnitin düzeyleri normalin yaklaşık %50 daha fazlası düzeyindedir. Bu durum üremik hastalarda renal

ekskresyonun bozulmasına ve karnitin birikime uğramasına bağlıdır. Ancak hemodiyalize başladıktan sonra karnitin düzeyleri de azalmaya başlar. Yapılan bir çalışmada, hemodiyalize başladıktan 1 ay sonra plazma L-karnitin normalin %30'u civarlarına indiği, 1 yıl sonra ise yine normal düzeylerin %40 altına indiği gösterilmiştir (9).

Hemodiyaliz Hastalarında L-Karnitin Tedavi Endikasyonları

Günümüzde öncelikli hedef, hemodiyaliz hastalarını yaşatmanın yanında onların hayat kalitesini de artırmaktır. Bu amaçla hastaların günlük aktivitelerini normal olarak sürdürebilmeleri için ek tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Karnitin bu grupta yer alan ilaçlardan biridir.

Anemi ve karnitin:

Rekombinant insan eritropetin (rHuEPO) tedavisine istenen cevabın alınamaması halinde, egzersiz kapasitesinde azalma, mental ve zihinsel fonksiyonlarda yavaşlama, genel isteksizlik ve depresyon gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Yine çoğu kez kalp yetmezliği ve diyaliz hipotansiyonu ile birlikte seyreder. Bu nedenle de kalp yetmezliği ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. rHuEPO tedavisine yetersiz cevap vakalarında L-karnitin tedavisinin olumlu etkileri gösterilmiştir. Kletzmayer ve arkadaşları, tedaviye karnitin eklenmesiyle rHuEPO ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir (10). Bir başka çalışmada ise bu etkinin yaşlılarda daha belirgin olduğu ortaya konmuştur (11). Ancak L-karnitin tedavisinin anemi üzerinde yararının olmadığına dair yayınlar da vardır (12). Öte yandan rHuEPO almayanlarda da sadece L-karnitin tedavisi ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (13). rHuEPO tedavisine dirençli diyaliz hastalarında L-karnitin kullanılabileceği DOQI önerileri içinde de yer almaktadır (11). Yine L-karnitin tedavisi ile eritrosit deformitesinin azaldığı ve membran stabilizasyonunun daha iyi korunduğu gösterilmiştir (14).

Miyokardiyal disfonksiyon ve karnitin:

Gerek hipoksi ve gerekse oksidatif stres üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle karnitin, kardiyoproteksiyon amaçlı kullanılmaktadır. Karnitin kalp adalesini oksidatif stres, hipoksi ve iskemiye karşı korumaktadır. Sınırlı da olsa miyokard infarktüsü, angina ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda kullanımına dair yayınlar vardır (15). Karnitin bu hasta-

lara 1.5-6 g/gün dozunda verilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Diyaliz hastalarında ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını gösteren çalışmalar vardır. Miyokard infarktüsülü hastalarda etkisiz olduğuna dair bir çalışma da yayımlanmıştır (16).

Öte yandan, L-karnitin tedavisinin gerek diyaliz sırasında ve gerekse diyaliz arası dönemlerde gelişen hipotansif atakları önlediğine dair çalışmalar yayımlanmıştır. Yine benzer özellikteki hastalarda diyaliz öncesi kan basıncını yükselttiği de gösterilmiştir. Bu sonuçlar hipotansiyonun morbidite ve mortaliteyi artırması nedeniyle önemlidir (15).

Fonksiyonel kapasite ve karnitin:

Karnitin diyaliz hastaları için gerçekten de önemli olan daha kaliteli bir hayat imkânını sağlamaya yardım edebilir. Egzersiz kapasitesini artırması, adale kramplarını azaltması yanında, halsizlik, yorgunluk ve bitkinlik gibi şikayetleri de azalttığı gösterilmiştir. Gerek histopatolojik özellikleri ve gerekse fonksiyonel kapasite açısından adalelerde olumlu değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir (17). Öte yandan pek çok faktörün etkili olduğu hemodiyaliz sırasında görülen adale kramplarının da karnitin tedavisinden yarar gördüğü bildirilmektedir. Yine halsizlik, güçsüzlük, kuvvetsizlik gibi klinik semptomlar üzerine de olumlu etkileri vardır (18).

Sonuç

İnsanlardaki endojen L-karnitin havuzunun kontrolünde tübüler reabsorpsiyonun adaptif fonksiyonu oldukça önemlidir. Bu nedenle böbrek hastalarında L-karnitin homeostazisi bozulur. Böbrek hastalığı ilerledikçe plazma L-karnitin düzeyleri biraz yükselir. Uzun süre diyaliz uygulanan hastalarda ise (Haf-tada 2 veya 3 kez ve 6 aydan daha fazla) plazma ve doku L-karnitin seviyelerinin anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir. İntravenöz olarak uygulanan L-karnitin ile plazma L-karnitin düzeyleri normalin 10 katına yükselir. Ancak bir sonraki diyalize kadar bu seviye yeniden azalır. Diyalize bağlı gelişen karnitin eksikliğinde en uygun tedavi yöntemi intravenöz

karnitin verilmesidir. Oral uygulamalardan bu ölçüde iyi sonuçlar alınmaz.

Kaynaklar

1. Mitchell ME. Carnitine metabolism in human subject. *Am J Clin Nutr* 1978;31:293-306.
2. Bremer J. Carnitine-Metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1420-1480.
3. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann Rev Nutr* 1986;6:41-66.
4. Siliprandi N, DiLisa F, Menabo R, et al. Transport and functions of carnitine in muscles. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(5):246-254.
5. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28(5):297-301.
6. Ramsay RR. The role of the carnitine system in peroxisomal fatty acid oxidation. *Am J Med Sci* 1999;318:28-35.
7. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):S4-S12.
8. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):S13-S26.
9. Leschke M, Rumpf KW, Eisenhauer T, et al. Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int* 1983;(suppl 16):S143-S146.
10. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1999;(suppl 69):S93-S106.
11. Caruso U, Leone L, Cravotto E, Nava D. Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin: A pilot study. *Dial Transplant* 1998; 27:499-506.
12. Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):S27-S34.
13. Kawabata M, Kasuga S, Hara H, et al. Erythropoietin-resistant refractory renal anemia: Effects of oral L-carnitine supplementation. *Clin Nephrol* 2001;55:265-266.
14. Nikolaos S, George A, Telemachos T, et al. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cell deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2000;22:73-80.
15. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):S35-S43.
16. Iyer R, Gupta A, Khan A, et al. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? *J Posgrad Med* 1999;45:38-41.
17. Şen S, Sankaya A, Gümüştas K. Kısa ve uzun süreli L-Karnitin tedavisinin diyaliz hastalarındaki kas metabolizmasına etkileri. *T Nefrol Diyal Transplant Dergisi* 1999;8(4):10-15.
18. Miller B, Ahmad S. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):S44-S48.