

KARARLI ANJİNADA KARNİTİN'İN EFOR KAPASİTESİNE ETKİSİ*

Effect of carnitine on effort capacity in stable angina pectoris

Hasan KADI¹, Turhan KÜRÜM², Gültaç ÖZBAY³

Özet:

Amaç:Kararlı anginası olan 16 hastada egzersiz testi kullanarak karnitin (2000 mg/gün oral) egzersiz performansı üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:Egzersiz testi plasebo döneminde ve sekiz haftalık karnitin kullanımı sonrası yapıldı.

Bulgular:Plasebo döneminde ortalama egzersiz süresi 383.1±199.8 saniye idi. Bu süre sekiz haftalık karnitin kullanımı ile 512.3±181.1 saniyeye ($p<0.01$) yükseldi. Plasebo döneminde 1mm ST depresyonunun oluşması için gereken zaman 193.8±155.2 saniye iken sekiz haftalık karnitin kullanımı sonrası bu süre 300.2±186.9 saniyeye ($p<0.05$) çıktı. Plasebo dönemiyle karşılaştırınca, sekiz haftalık tedavi süresinin sonunda aynı egzersiz yükünde daha az ST segment depresyonu gelişti ($p<0.01$). Aynı iş yükünde kalp hızı ve kan basıncı ürünü, iki test dönemi arasında önemli bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonunda, karnitinin kararlı anginalı hastalarda egzersiz toleransını düzelttiği kanısına varıldı

Anahtar Kelimeler: Karnitin, Anjina pectoris, Egzersiz testi

Summary:

Purpose:To study the effects of Carnitine (2000 mg, p.o. daily) on exercise performance in 16 patients with stable effort angina using a multistage treadmill exercise test.

Material and Methods:Exercise tests were performed at the end of the placebo period and after eight weeks of carnitine therapy.

Results: The mean exercise time was 383.1±199.8 ms (mean±SE) in the placebo period. This increased significantly to 512.3±181.1 ms ($p<0.01$) after eight weeks of treatment with carnitine. The time required for 1 mm ST depression to occur was 193.8±155.2 ms in the placebo period. This increased significantly to 300.2±186.9 ms ($p<0.05$) after eight weeks of treatment with carnitine. There was significantly less ST segment depression during the same exercise load after eight weeks of treatment as compared with that in the placebo period ($p<0.01$). The heart rate and the pressure rate product at the same work load showed no significant difference among the two testing periods ($p>0.05$).

Conclusion:The results of this study suggest that carnitine may improve exercise tolerance in patients with effort angina.

Key Words: Carnitine, Angina pectoris, Exercise test

Serbest yağ asitleri kalbin temel metabolik yakıtı olmasına rağmen yüksek konsantrasyonlarda miyokardın hücrel fonksiyonunu bozmaktadırlar (1,2). Karnitin kalp kası ve diğer hücrelerin enerji kaynağı olan uzun zincirli serbest yağ asitlerinin mitokondrilerde beta oksidasyonu için gerekli olan

bir biyomoleküldür (3). Uzun zincirli yağ asitlerinin aktif şekilleri olan uzun zincirli açıl Ko A'lar; ancak karnitin ile uzun zincirli açıl karnitinler oluşturarak mitokondri iç zarını aşip mitokondri matriksine ulaşabilirler (4). Karnitin'in kalp yetmezliğinde, iskemik sendromlarda ve aritmilerde miyokard metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (3,4). Bu çalışma oral yolla verilen karnitin'in kararlı anjinası olan hastaların egzersiz kapasitelerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

*XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi EDİRNE Kardiyoloji.Uzm.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Prof.Dr.³.

Geliş tarihi: 30 Mayıs 1997

MATERYAL VE METOD

Ortalama yaşları 595 yıl olan ve kararlı anjina tarif eden 16 hastaya kullandığı ilaçların yarı ömrünün iki katı kadar süre içeren wash-out döneminden sonra Bruce Protokolü'ne göre egzersiz treadmill testi yapıldı (Schiller AG CS6/12). Hastalarda anjina başlayana kadar egzersiz testine devam edildi. Ne ST depresyonu ne de hedef kalp hızı plasebo ve kontrol döneminde testi sonlandırmak için endikasyon kabul edilmedi. Hedef kalp hızına ulaşılmasına rağmen anjinası olmayan hastalarda hedef kalp hızı tedavi döneminde testi sonlandırmak için bir endikasyon olarak alındı. Test sırasında bir dakikalık aralarla 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı ve civalı sfigmanometre ile kan basıncı ölçüldü. Sistemik hipertansiyonu, kararsız anjinası, efor testine kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sekiz hafta süresince günde iki kez 1 gram karnitin oral yolla verildi. Sekiz hafta sonunda ikinci kez Bruce protokolüne göre efor testi yapıldı. Toplam egzersiz süresi, 1 mm ST segment depresyonu oluşması için geçen süre, çift-ürün (kalp hızı/dakika sistolik kan basıncı/mm Hg) ve

maksimum iş yükündeki ST segment depresyonu ölçüldü. Başlangıç değerleri ve sekizinci hafta sonundaki değerler birbirleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için Wilcoxon-signed ranks testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam egzersiz süresi 383.1 ± 199.8 saniye iken ($180.2-482.3$), sekizinci hafta sonunda 512.3 ± 181.1 ($230.4-748.6$) saniyeye yükseldi ($p < 0.01$). Bir mm ST depresyonu oluşması için geçen zaman başlangıçta 193.8 ± 155.2 ($122.6-304.8$) saniye iken sekizinci hafta sonunda 300.2 ± 186.9 ($144.6-427.3$) saniyeye artış gösterdi ($p < 0.05$). Maksimum iş yükündeki ST segment depresyonu başlangıçta 2.46 ± 1.29 ($1.25-2.86$) mm iken sekizinci hafta sonunda 1.53 ± 1.21 ($0.96-1.88$) mm'ye düştü ($p < 0.01$). Maksimum iş yükündeki çift-ürün başlangıçta 18460 ± 1610 ($14782-21846$) ve sekizinci hafta sonunda 19200 ± 1780 ($14986-22004$) olup, bu parametrede değişim izlenmedi ($p > 0.05$). Bulgular Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. Karnitin'in kararlı anginası olan hastaların egzersiz kapasitelerine olan etkileri

Değişkenler	Plasebo dönemi X \pm SD	8. hafta sonu X \pm SD
Toplam egzersiz süresi (sn)	383.1 ± 199.8 ($180.2-482.3$)	512.3 ± 181.1 ($230.4-748.6$)
1 mm ST depresyonu oluşması için geçen zaman (sn)	193.8 ± 155.2 ($122.6-304.8$)	300.2 ± 186.9 ($144.6-427.3$)
Maksimum iş yükündeki ST segment depresyonu (mm)	2.46 ± 1.29 ($1.25-2.86$)	1.53 ± 1.21 ($0.96-1.88$)
Maksimum iş yükündeki çift-ürün	18460 ± 1610 ($14782-21846$)	19200 ± 1780 ($14986-22004$)

TARTIŞMA

Çalışmamız sonuçları günde 2000 mg oral karnitin kullanımının kararlı anjinal hastalarda egzersiz toleransını düzelttiğini göstermiştir. Ancak karnitin kararlı anjinaldaki etki mekanizması açıklık kazanmamıştır. Thomsen ve ark. (5) ile Ferrari ve ark. (6) iskemik kalp hastalığı olan kişilerde kardiyak pace-maker ile oluşturulan iskemiyi intravenöz karnitin vererek hafifletmişlerdir. Miyokardiyal iskemide, oksijene bağımlı olan yağ asidi metabolizmasından enerji üretimi azalır, glukozdan elde edilen enerji artar, uzun zincirli açıl koenzim-A'lar ve uzun zincirli açıl karnitinler birikir. İskemi nedeniyle artan uzun zincirli açıl koenzim A'lar, eksojen verilen karnitin ile daha az zararlı olan ve kanda eriyebilen kısa zincirli asetil karnitine dönüşürler. Böylece miyokardiyal iskemik hasar da azalır (7).

Karnitin suda eriyen doğal bir aminoasittir. İnsan miyokardiyumunda azalmış doku karnitin seviyesi miyokard infarktüsü ve kalp yetmezlikli hastalarda bildirilmiştir (8). Akut iske mi ve koroner arter hastalığı ile karnitin ilişkisi bir kaç çalışmada araştırılmıştır (7-8). Karnitin anjinal atakları azaltarak, efor kapasitesini iyileştirerek, kalp yetmezliği bulgularını geriletirerek, aritmileri azaltarak yararlı olduğu gerekçesiyle standart tedavilere eklenebilecek bir ilaç olarak önerilmektedir (9-10). Akut veya kronik iskemide miyokardiyal serbest karnitin düzeyleri belirgin olarak azalmaktadır. Duncker ve ark. (11) 10 dakikalık iskemide miyokardiyal serbest karnitin düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Beta oksidasyonun optimal hızı için dokudaki karnitin düzeyinin yeterli olması gerektiği bilinmektedir (12). Karnitin verilmesiyle dokudaki karnitin düzeylerinde iskemiyeye bağlı olan azalma engellenmektedir. Çatalyürek ve ark. (13) kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmesiyle, iskemik arrest süresince miyokardiyal karnitin düzeylerinde görülen azalmanın engellendiğini ve miyokardın oksijen kullanabilme kapasitesinde belirgin bir artış sağlandığını göstermişler; açık kalp ameliyatlarında daha iyi bir miyokard korunması

sağlamak amacıyla, özellikle kronik iskemisi olan ya da ventrikül skoru düşük olan koroner arter hastalarında, kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmesinin yararlı olacağını belirtmişlerdir. Hemodiyaliz uygulanan olgularda diyalizat ile karnitin kaybedildiği ve karnitin yerine konulmasıyla bu hastalarda görülen kardiyomegalinin gerilediği ve aritmilerin %60 azaldığı gözlenmiştir (14-16).

Çalışmamızda kararlı anjinası olan hastalarda karnitin'in sekiz haftalık kullanımından sonra toplam egzersiz süresi ve 1 mm ST depresyonu oluşması için geçen zaman uzamış, maksimum iş yükündeki ST segment depresyonu oluşması için gereken süre artış göstererek hastalarda klinik düzelleme sağlanmıştır

Sonuç olarak karnitin kararlı anjinası olan hastaların egzersiz süresini arttırdığı, iskeminin şiddetini azalttığı ancak hemodinamik göstergeler üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Katz AM, Messinea FC. Lipid-membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium. *Circular Res* 1981;48:1-11
2. Kamikawa T, Yamazaki N. Effect of high plasma free fatty acid on free radical formation of myocardial mitochondria isolated from ischemic dog hearts. *Jpn Heart J* 1981;22:939-944
3. Opie LH. Role of carnitine in fattyacid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979;97:375-388
4. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem* 1988;57:261-268
5. Thompsen JH, Shug AL, Yap VU, Potial AK, Karras TJ, De Felice SI. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979;43:300-306
6. Ferrari R, Cucchini F, Visioli O. The

- metabolical effects of L-carnitine in angina pectoris. *Int J of Cardiol* 1984;5:213-216
7. Fernandez C, Proto C. La L-carnitananeltrattamento dell' ischemia miocardica cronica. *Analisi deirisultati di tre studi multicentrici e rassegna bibliografica. Clin Ther* 1992;140:353-377
 8. Spagnoli LG, Corni M, Villaschi S, Palmiere G, Maccari F. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:163-166
 9. Pepine CJ. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 1991;13:2-21
 10. Davini P, Bigalli A, Lamanna F et al. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post infarction. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18:355-365
 11. Duncker DJ, Saessen LM, Bartels GL, et al. L-propionyl arnitine does not effect myocardial metabolic or functional response to chronotropic and inotropic stimulation after repetetive ischemia in anesthetized dogs. *J Cardivasc Pharmacol* 1993;22:488-498
 12. Visioli O, Pasini E, de Giuli F, et al. Molecular mechanism of action of L-carnitine in treatment of myocardial ischemia and reperfusion. In: Ferrari R, Diamuro S and Sherwood G (eds), *L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*. Academic Press, New York 1992, pp 237-264
 13. Çatalyürek H, Hazan E, Uğurlu B ve ark. Kardiyoplejik solüsyonlara eklenen karnitinin miyokard koruması üzerine etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996;24:399-404
 14. Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N. Effect of L-carnitine on arrhythmias during heamodialysis. *Jpn Heart J* 1982;23:349-359
 15. Savica V, Bellinghieri G, Di Stefano C, et al. Plasma and muscle carnitine levels in heamodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 1983;35:232-236
 16. Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Limura O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic heamodialysis. *Jpn Circ J* 1983;47:1391