



PLAZMA TOTAL VE SERBEST KARNİTİN DÜZEYLERİNİN DİLATE KARDİYOMİYOPATİDEKİ ÖNEMİ

Gülten YILMAZ¹, Gülsevım SAYDAM¹, Ali Rıza ERBAY², Dođan YÜCEL³, Emine KÜTÜK²

THE IMPORTANCE OF PLASMA TOTAL AND FREE CARNITINE LEVELS IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Summary: Carnitine is a water-soluble amino acid derivative. The most important function of carnitine is to maintain the entrance of long chain fatty acids into mitochondria to be used for energy production. Carnitine has also functions in the protection of cell from arrhythmia producing effect and sarcolemmal membrane damage due to toxic long chain acylCoA metabolites. Skeletal and cardiac muscle need high amount of free fatty acids (FFA) for energy. Energy of cardiac muscle is supplied by fatty acid oxidation in aerobic conditions. Beta oxidation of fatty acids slows down in scarcity of carnitine and ceases in absence of it. Toxic cardiac effects of high level of FFAs were also reported. In our study we measured total and free plasma carnitine levels spectrophotometrically in 151 healthy subjects and 41 patients with dilated cardiomyopathy (DCMP). In patients with DCMP, mean free carnitine level was 120 $\mu\text{mol/L}$, mean total carnitine was 131 $\mu\text{mol/L}$. In the control group, mean free carnitine value was 89 $\mu\text{mol/L}$, mean total carnitine was 96 $\mu\text{mol/L}$. The difference between the control group and the patient group was statistically significant ($p=0.001$). Hence, plasma carnitine level is thought to be a good parameter for follow-up of patients with DCMP.

Key Words: Dilated cardiomyopathy, carnitine

Özet: Karnitin suda çözünebilir bir aminoasit türevidir. Karnitinin en önemli fonksiyonu enerji oluşumunda kullanılmak üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine girişini sağlamasıdır. Karnitin ayrıca iskemide sarkolemmal membran hasarı ve aritmiyi arttıran toksik uzun zincirli açıl-KoA metabolitlerinin hücreden uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır. İskelet ve kalp kası enerji gereksinimi için büyük ölçüde serbest yağ asitlerine bağımlıdır. Aerobik şartlar altında kalp kasının enerji ihtiyacı yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanır. Karnitin eksikliğinde yağ asitlerinin beta-oksidasyonu yavaşlar ve karnitin yokluğunda beta-oksidasyon durur. Ayrıca yüksek seviyelerdeki serbest yağ asitlerinin toksik kardiyak etkileri bildirilmiştir. Kardiyomiyopatilerde kalbin normal fonksiyonunu gösterememesinde karnitin düzeyindeki bozukluklar da etkili olabilir. Çalışmamızda kardiyomiyopatide (KMP) karnitinin önemini belirlemek amacıyla 151 sağlıklı birey ve 41 dilate KMP'li hastanın plazma serbest ve total karnitin düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Dilate KMP'li hasta grubunda serbest karnitin ortalama 120 $\mu\text{mol/L}$, total karnitin 131 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda plazma serbest karnitin değeri ortalama 89 $\mu\text{mol/L}$, total karnitin 96 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Sonuç olarak plazma karnitin düzeyinin KMP'li hastalarda tedavinin yönlendirilmesi ve takibi için iyi bir parametre olduğu görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dilate kardiyomiyopati, karnitin

1 Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara

2 Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniđi, Ankara

3 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara

GİRİŞ ve AMAÇ

Karnitin (beta hidroksi gama N-Trimetil amino butirik asit) suda çözünebilen bir amino asit türevidir. Karnitinin doku ve fizyolojik sıvılarda bulunan formu L-karnitindir. D-izomeri ise L-karnitinle birlikte sentetik karnitin izoformlarının hazırlanmasında kullanılır (1). Karnitinin bir kısmı vücuda diyetle alınırken bir kısmı karaciğer ve böbrek başta olmak üzere vücutta sentez edilir. Karnitinin en önemli fonksiyonu enerji oluşumunda kullanılmak üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine girişini sağlamasıdır (2). Karnitin ayrıca iskemide sarkolemmal membran hasarı ve aritmiyi arttıran toksik uzun zincirli açıl-KoA metabolitlerinin hücreden uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır (3).

İskelet ve kalp kası enerji gereksinimi için yüksek oranda serbest yağ asitlerine bağımlıdır (4). Aerobik şartlar altında kalp kasının enerji ihtiyacı yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanır. Karnitin eksikliğinde yağ asitlerinin beta-oksidasyonu yavaşlar ve karnitin yokluğunda beta-oksidasyon durur (4,5). Hücrelerde lipid birikimi ve bunun sonucunda organ disfonksiyonu meydana gelir. Ayrıca yüksek seviyelerdeki serbest yağ asitlerinin toksik kardiyak etkileri bildirilmiştir (5).

Hem hipertrofik hem de konjestif kardiyomyopatinin (KMP) karnitin eksikliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (5,6). Sistemik karnitin eksikliğinde görülen KMP'lerde karnitin tedavisi ile düzelme olduğu gösterilmiştir (7). Karnitinin membranı stabilize ederek ve serbest radikallere karşı membran direncini artırarak hücreyi oksidatif stresden koruduğunu gösteren çalışmalar vardır (8).

Çalışmamız; plazma karnitin düzeyinin belirlenmesinin KMP'li hastaların takibine ve tedavilerinin yönlendirilmesine yardımcı olacağı düşüncesiyle, sağlıklı bireylerde ve KMP'li hastalarda serbest ve total karnitin düzeylerini tespit etmek ve KMP'li hastalarda elde edilen değerlerin

kontrol grubuyla karşılaştırılması ile karnitinin kardiyomyopatindeki önemini belirlemek amacıyla planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Grubu: Çalışmamız Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde yatırılarak izlenen; klinik bulguları ve iki yönlü ekokardiyografi ile dilate KMP tanısı konulan 41 hastada yapıldı. Hastaların hiçbirinde hipertansif, romatizmal, konjenital, infeksiyöz veya perikardiyal hastalıklara, valvuler kalp hastalığına, mitral kapak prolapsusuna veya hipertrofik KMP'ye rastlanmadı. Tüm hastaların çalışma öncesi koroner anjiyografileri yapıldı. İskemik dilate KMP'li hastaların epikardiyal koroner arterlerinde %70'den fazla darlık saptandı. İdiopatik dilate KMP'li hastaların koroner anjiyografileri normal olarak değerlendirildi. Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri, rutin radyolojik tetkikleri (teleradyografi), biyokimyasal (serumda glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum, inorganik fosfor, serbest T3, serbest T4, tropin, demir ve demir bağlama kapasiteleri, ferritin) ve hematolojik (hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı) testleri yapıldı. İdiopatik KMP'li hasta grubunda altta yatan bir neden (alkol veya ilaç suistimali, sitotoksik ilaçlar, viral infeksiyon, astma veya atopik hastalıklar, hemokromatozis, sarkoidozis, akut veya kronik miyokardit) saptanmadı. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri New York Kalp Cemiyeti Sınıflandırmasına göre Clas III ve IV olarak değerlendirildi. Bu hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF) ortalama %31 bulundu. Hastaların tümü dijital, diüretik, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörü ve nitrat kullanmaktaydı. Kontrol grubu olarak sigara içmeyen, hipertansiyonu, kalp hastalığı, böbrek, karaciğer hastalığı, diyabet gibi hiçbir kronik hastalığı olmayan 151 sağlıklı kişi seçildi.

Kan Örnekleri: Serbest ve total karnitin ölçümü için tüm kan örnekleri sabah 12 saatlik açlık sonrası kol veninden K₃ EDTA'lı Vacutainer tüplere alındı. Kanlar 3000 g de 10 dakika santrifüj edilip plazmaları temiz tüplere aktarıldı ve çalışma süresine kadar -20 C° de saklandı.



Kullanılan cihazlar: Tüm santrifüj işlemleri için Heraeus Sepetech Minifüj T santrifüj, serbest ve total karnitin ölçümü için Hitachi 911 analizörü kullanıldı.

Kullanılan malzemeler: KH_2PO_4 (monobazik potasyum fosfat), K_2HPO_4 (dibazik potasyum fosfat), HClO_4 (perklorik asit) Merck (Darmstadt, Germany), HEPES (N-(2-hidroksietil) piperazin N'-2-etan sülfonik asit), 5-5'-ditiobis-2-nitrobenzoat (DTNB), L-karnitin, Asetil-KoA, karnitin asetil transferaz (mg protein başına 80 ünite) Sigma Chemical Co. (St.Louis, MO, USA), NaOH Carlo-Erba (Italy), KOH Riedel-de Haan Ag (Germany) firmalarından temin edildi .

Total ve Serbest Karnitin Ölçümü:

Yöntem: L-karnitin ve asetil-KoASH'nın (karnitin asetil transferazın katalizörliğünde) reaksiyonu sonucu oluşan KoASH'nın nonenzimatik olarak DTNB ile reaksiyona girerek oluşturduğu 5-tio-2-nitrobenzoat (TNB)'nin 410 nm de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (9).

Reaktiflerin hazırlanışı: 1.19 g monobazik potasyum fosfat (KH_2PO_4) ve 2.83 g dibazik potasyum fosfatı (K_2HPO_4) 100 ml deiyonize suyla çözüp fosfat tampon hazırlandı, pH'sı 5 mol/L NaOH ile 7.5'a ayarlandı. 1 mol/L'lik HEPES'den 5ml alınıp 100 ml'lik fosfat tampona ilave edildi. Elde edilen bu 50 mol/L'lik HEPES tampon içinde 20 mg DTNB çözüldü. Bu reaktif Hitachi 911'in reaktif bölümünde R1'e konuldu.

25 mg asetil KoA 10 ml deiyonize suyla çözüldü ve Hitachi 911'in reaktif bölümünde R2'ye konuldu.

50 µl karnitin asetil transferaz 1:100 oranına deiyonize suyla dilüe edildi ve Hitachi 911'in reaktif bölümünde R2'ye konuldu. Bu üç reaktif 2-6 C° de üç ay stabildir.

Protein çöktürmesi 180 ml/L'lik HClO_4 ile yapıldı.

2 mol/L'lik KOH, HClO_4 'ün nötralizasyonu ve örnekteki total karnitin hidrolizi için kullanıldı.

Kalibratörler: Stok L-karnitin standardı (5.0 mmol/L), 98.7 mg L-karnitin 100 ml deiyonize suda çözülerek hazırlandı. Bu stok L-karnitin standardından 25, 50, 100 ve 200 µmol/L'lik beş çalışma kalibratörü hazırlandı. Bu beş kalibratörle bir kez kalibrasyon yapıldıktan sonra günlük kalibrasyonlar köre karşı 100 µmol/L'lik kalibratörle iki nokta kalibrasyonu şeklinde yapıldı. Kalibratörler stok L-karnitin standardından günlük olarak hazırlandı.

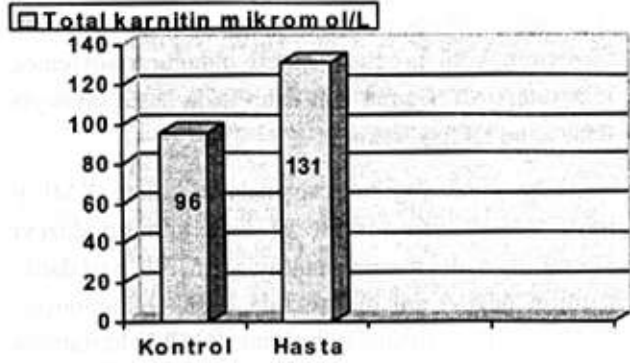
Total karnitin ölçümü için prosedür: 5ml'lik polipropilen deney tüpüne 200 µl plazma alındı. 2 mol/l'lik KOH'den 10 µl ilave edilip hafifçe karıştırıldı ve üzeri kapatıldı. Ester bağlarının hidrolizi için oda sıcaklığında 45 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, seyreltik HClO_4 'den (180 ml/L) 40 µl ilave edilip hemen 10 sn vortekslenildi. 2 mol/L'lik KOH'den 30 µl asiditeyi nötralize etmek için ilave edildi. 10 sn daha vortekslenip 3000 g de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant köpük oluşturmadan numune kabına aktarıldı ve total karnitin Hitachi 911'de çalışıldı.

Serbest karnitin ölçümü için hidroliz basamağı dışında total karnitin için anlatılan prosedür uygulandı.

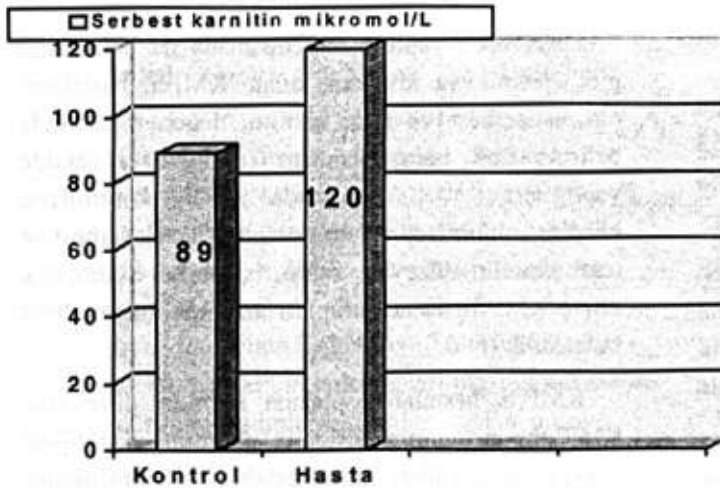
İstatistiksel hesaplamalar: Tüm istatistiksel hesaplamalar 'SPSS for Windows' istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Grup karşılaştırmaları bağımsız Student-t testi uygulanarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 41 hastadan 16'sında iskemik dilate KMP, 25'inde idiopatik dilate KMP mevcuttu. Hastaların 9'unun kadın, 32'sinin erkek olduğu belirlendi. Kontrol grubunu 63 kadın ve 88 erkek oluşturdu. Çalışma grubunun yaş aralığının 37-81, kontrol grubunun yaş aralığının ise 40-78 olduğu tespit edildi. Yaş ortalamaları sırasıyla hasta grubunda 59, kontrol grubunda 53 olarak saptandı.



Grafik I: Hasta ve kontrol grubunun total karnitin değerlerinin karşılaştırılması $p=0.001$



Grafik II: Hasta ve kontrol grubunun serbest karnitin değerlerinin karşılaştırılması $p=0.001$

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda plazma serbest karnitin değeri ortalama 89 ± 15 $\mu\text{mol/L}$, total karnitin 96 ± 16 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Kontrol grubunda plazma serbest karnitin düzeyi kadınlarda ortalama 87.82 ± 15 $\mu\text{mol/L}$, erkeklerde 90.34 ± 14 $\mu\text{mol/L}$, plazma total karnitin değerleri ise kadınlarda ortalama 95.12 ± 16 $\mu\text{mol/L}$, erkeklerde ortalama 98.25 ± 16 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Kadınlar ve

erkekler arasında ne serbest karnitinde ($p>0.05$), ne de total karnitin düzeyleri ($p>0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Dilate KMP'li 41 hastada ortalama serbest karnitin değeri 120.2 ± 56.7 $\mu\text{mol/L}$ ve ortalama total karnitin değeri 131.4 ± 63.3 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem serbest karnitin düzeyi ($p=0.001$) ve hem de total karnitin düzeyi ($p=0.001$) anlamlı olarak yüksekti.

TARTIŞMA

Kalbin enerji kaynağı olarak yağ asit oksidasyonuna ve yüksek karnitin konsantrasyonuna bağımlı olduğu bilinmektedir (10). Karnitin karaciğerde sentezlenmesinden diğer dokulara girişine kadar herhangi bir aşamada meydana gelebilecek bir bozuklukta (doğuştan veya kazanılmış) karnitin eksikliği meydana gelebileceği belirtilmektedir (11). Karnitin eksikliğinde iskelet kası ve kalp gibi dokularda enerji gereksinimi sağlanamayacağı, yağ asidi ara metabolizma ürünlerinin birikmesi sonucunda toksik etkiler görüleceği bildirilmektedir (11). Karnitin ayrıca iskemide birikerek sarkolemmal membran hasarı ve aritmiyi arttıran toksik uzun zincirli açıl-KoA metabolitlerinin uzaklaştırılmasında da önemli rol oynamaktadır (10).

Primer karnitin yetmezliğinde temel klinik özelliğın dilate KMP olduğu bilinmektedir ve karnitin tedavisi ile belirtilerin düzeldiği gösterilmiştir (11).

Kardiak karnitin düzeyinin miyokardial iskemi ve infarktüsde azaldığı bildirilmiştir. İskemi süresince biriken uzun zincirli açilkarnitin esterlerinin piruvat dehidrojenaz enziminin, adenin nükleotid translokaz



enziminin ve membran bağımlı bir çok enzimin aktivitesini inhibe ettikleri gösterilmiştir (3). Uzun zincirli açıl-Koa'nın, hidroperoksitler ve yüksek Ca²⁺ konsantrasyonunun toksik etkilerini arttırarak mitokondriyal membran ısısının yükselmesine ve sarkolemmal membran fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (12). Membran yapısında meydana gelen bu bozulma oksijen serbest radikallerinin oluşumuyla daha da artmaktadır (8).

İskemik veya idiyopatik dilate KMP'li hastaların miyokardiyal kontraktilitelerinin bozulduğu ve bu hastalarda ventriküler aritmi görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (13). Adenin nükleotid translokaz enziminin inhibisyonu ile yüksek enerjili fosfat metabolizmasının değişimi de dilate KMP'li hastalardaki kontraktıl disfonksiyona katkıda bulunabilir (14).

Regitz ve arkadaşları koroner arter veya dilate KMP'ye bağlı son dönem kalp yetmezliği olan 55 hastada yaptıkları çalışmada tüm hasta grubunda plazma karnitin değerlerini yüksek bulmuşlardır (6).

Tripp ve arkadaşları plazma karnitinini yüksek buldukları 14 hastadan 6'sının iki yıllık çalışma süresinde öldüğünü ve bu nedenle yüksek karnitin seviyesinin prognoz ile ters olarak korele olabileceğini ileri sürmüşlerdir (15).

Dilate KMP'li hastalarda yapılan birçok çalışmada plazma karnitin düzeyi kontrol gurubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (6,15,16). Bununla birlikte bu çalışmalarda dilate KMP'li hastaların bazılarında kontrol gurubuna göre normal bazılarında da düşük değerler bulunmuştur. Çalışmamızda dilate KMP'li hastaların ortalama karnitin değerlerini kontrol gurubuna göre anlamlı yüksek bulduk. Ancak diğer çalışmalara benzer şekilde 41 hastada yaptığımız çalışmada 20 hastada kontrol gurubuna göre yüksek, 17 hastada normal sınırlarda ve 4 hastada düşük değerler elde edildi. Bulgularımız diğer çalışma sonuçlarıyla da uyumluydu.

Çalışmamızda yer alan KMP'li hastalardan çalışma süresi olan 5 aylık süre içinde ölen iki

hastanın karnitin düzeyi birinde normal iken diğerinde yüksekti. Bu veriler yüksek karnitin düzeyinin kötü prognoz işareti olduğunu söylemek için yetersizdi. Bunun için daha fazla hasta sayısı daha uzun takip gereklidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda dilate KMP'li hastalarda plazma serbest ve total karnitin düzeyi yüksek iken doku çalışmalarında KMP'li hastalarda karnitin düzeyi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (6,15,16). Bu çalışmalarda dilate KMP'li hastalarda plazma karnitin düzeyinin yükselmesinin hücre içine aktif transportun yavaşlamış olabileceği veya hasarlı hücre membranından karnitin plazmaya sızmasına bağlı olabileceği ya da bozulmuş renal fonksiyon nedeniyle olabileceği belirtilmektedir.

Daha önce yapılan bir çalışmada da belirtildiği gibi iskemik ve idiyopatik dilate KMP'li hastaların plazma serbest ve total karnitin değerleri arasında belirgin fark bulunamamıştır (6). Benzer şekilde yaptığımız çalışmada kontrollerle karşılaştırdığımızda anlamlı oranda yüksek serbest ve total karnitin düzeyine sahip, iskemik ve idiyopatik dilate KMP'li hasta gurupları arasında anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$).

KMP'li hastalarda plazma karnitin düzeyinin, KMP'nin nedeninin sistemik karnitin eksikliğine bağlı olup olmadığı veya metabolik bir bozukluğa (açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği, izovalerik asidemi gibi) sekonder olup olmadığını belirlemede yararlı olabileceği belirtilmektedir. Plazma karnitin konsantrasyonu normal ise mitokondriyal bozukluk veya aritmiye sekonder KMP düşünülebileceği bildirilmiştir (15).

Daha önce yapılan çalışmalarda plazma serbest ve total karnitin düzeylerinde azalma veya artış paralellik göstermektedir (her ikisi de artmış veya azalmıştır) (6,15,16,17,18). Bazı çalışmalarda ise plazma serbest karnitin düzeyi hiç çalışılmamış ve total karnitin %70-90'ı olarak hesaplanmıştır (19). Yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar elde edildi. Plazma total karnitini yüksek olanlarda serbest

karnitin de yüksek, total karnitini düşük olanlarda serbest karnitin de düşük olarak bulundu.

Wan ve Hubbard karnitin normal sınırlarını belirlemek üzere yaptıkları çalışmada plazma serbest karnitin düzeyini 25-80 $\mu\text{mol/L}$, total karnitin değerini 31-100 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda plazma serbest karnitin değerini ortalama $89 \pm 15 \mu\text{mol/L}$ ve total karnitin değerini ortalama $96 \pm 16 \mu\text{mol/L}$ olarak bulduk. Bu değerler aynı yöntemi kullandığımız Wan ve Hubbard'ın sonuçları ile paralellik gösteriyordu (9).

Çalışmamızda kontrol grubunda plazma serbest karnitin düzeyi kadınlarda ortalama $87.82 \pm 15 \mu\text{mol/L}$, erkeklerde $90.34 \pm 14 \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Plazma total karnitin değerleri ise kadınlarda ortalama $95.12 \pm 16 \mu\text{mol/L}$, erkeklerde ortalama $98.25 \pm 16 \mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Kadınlar ve erkekler arasında ne serbest karnitinde ($p > 0.05$), ne de total karnitin düzeyleri ($p > 0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bulduğumuz değerler bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen değerlere göre (19,20,21,22) biraz yüksekti. Lennon ve arkadaşları plazma serbest karnitin düzeyini kadınlarda ortalama $31.3 \mu\text{mol/L}$, erkeklerde $35 \mu\text{mol/L}$ ve total karnitin düzeyini kadınlarda ortalama $39.9 \mu\text{mol/L}$, erkeklerde $43 \mu\text{mol/L}$ olarak bulmuşlardır (20). Bu yüksekliğin popülasyon farklılığı, diyetSEL alışkanlıklar, yöntem farklılığı gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, hasta grubunun böbrek fonksiyonları normaldi. Bu nedenle plazma karnitin düzeylerindeki yükseklik, kardiyak karnitin düzeylerindeki düşüklüğün göstergesi olarak düşünülebilir. Bu durumda dilate KMP'li hastaların karnitin tedavisi alması yararlı olacaktır. Karnitin aynı zamanda antioksidan özellikte bir ajandır. Oksidatif stresin dilate KMP'li hastalarda arttığı iyi bilinmektedir. Bu açıdan da karnitin tedavisi dilate KMP'li hastalar için uygun olacaktır.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada bu konuda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak plazma karnitin düzeyinin KMP'li hastaların tanısında, tedavinin yönlendirilmesinde ve takibinde iyi bir parametre olduğu görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bremer J. (1983) Carnitine- Metabolism and function. *Physiol Rev* 63, 1420-80
2. Rebouche CJ. (1992) Carnitine function and requirement during the life cycle. *Faseb J* 6, 3379-86
3. Bartles GL, Remme WJ, Holwerda KJ, Kruijssen DAMC. (1996) Anti-ischæmic efficacy of L-propionylcarnitine - a promising novel metabolic approach to ischaemia? *Eur Heart J* 17, 414-20
4. Suzuki Y, Masumara Y, Kobayashia A, Yamazaki N, Harada Y. (1982) Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* 1, 116-24
5. Rebouche CJ, Paulson DJ. (1986) Carnitine metabolism and functions in humans. *Annu Rev Biochem* 6, 41-66
6. Regitz V, Paulson DJ, Noonan J, Fleck E, Shug AL. (1987) Carnitine metabolism, changes in the end state of dilated cardiomyopathy and ischaemic heart muscle disease. *Z Kardiol* 76, Suppl 5: 1-8
7. Silverman NA, Schmitt G, Vishwanath M. (1985) Effect of carnitine on myocardial function and metabolism following global ischemia. *Ann Thorac Surg* 40, 20-4
8. Fritz IB, Martelli EA. (1993) Site of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system: interactions with membranes. *Tibs* 14, 355-60
9. Wan L, Hubbard RW. (1998) Determination of free and total carnitine with a random-access chemistry analyzer. *Clin Chem* 44-4, 810-6
10. Siliprandi N, Di-Lisa F, Pivetta A, Miotto G, Siliprandi D. (1987) Transport and function of L-carnitine and L-propionylcarnitine: relevance to some cardiomyopathies and cardiac ischemia. *Z Kardiol* 76(suppl 5), 34-40
11. Antozzi C, Zeviani M. (1998) Cardiomyopathies in disorders of oxidative metabolism. *Cardiovasc Res* 35, 184-99
12. Tein I, De Vivo DC, Bierman F, Pulver P, De Meirleir LJ, et al. (1990) Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res* 28-3, 247-55
13. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. (1993) *Harper's Biochemistry*. 22. Edit. s. 258-60
14. Maurer I, Zierz S. (1997) Carnitine palmitoyl-transferase in patients with cardiac ischemia due to



- atherosclerotic artery disease and patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology (Germany)* 88, 258-63
15. Tripp ME, Shug AL. (1984) Plasma carnitine concentration in cardiomyopathy patients. *Biochem Med* 32, 199-206
 16. Conte A, Hess OM, Maire R, Gautschi K, Brogli S. (1987) Clinical significance of serum carnitine in course and prognosis of dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 76-1, 15-24
 17. Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, Bautista J, Gutierrez E, et al. (1993) Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 16, 150-53
 18. Bautista J, Rafel E, Martinez A, Sainz I, Herrera J, et al. (1990) Familial hypertrophic cardiomyopathy and muscle carnitine deficiency. *Muscle Nerve* 13, 192-4
 19. Rebouche CJ, Engel AG. (1983) Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc* 58, 533-40
 20. Lennon DLF, Shrago ER, Madden M, Nagle FJ, Hanson P, et al. (1985) Dietary carnitine intake related to skeletal muscle and plasma carnitine concentration in adult men and women. *Am J Clin Nutr* 43, 234-8
 21. Böhmer T, Rydning A, Solberg HE. (1974) Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 57, 55-61
 22. Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, Gilbert EF, Arya S, et al. (1981) Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. *N Eng J Med* 307-7, 385-90