

# KARNİTİN VE KARACİĞER HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Sebatî Özdemir,<sup>1</sup> Ahmet Aydın<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondriyal membrandan geçişini sağlayan önemli bir kofaktördür. İnsanlarda karnitinin %75'i besinlerden sağlanırken, kalanı endojen olarak böbrek, karaciğer ve beyinde sentezlenmektedir. Serbest karnitin plazma konsantrasyonunu açıl formuyla dengede olup, normalde açıl karnitin/serbest karnitin oranı  $\leq 0,4$  kadardır. Başlıca açıl karnitin

esteri asetil-L-karnitin olup, hücre içindeki anabolik ve katabolik metabolizmaya iştirak etmektedir. Özellikle minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalarda tedaviye karnitin eklenmesiyle olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Bu yazıda karnitin metabolizması ile karaciğer hastalıkları arasındaki ilişki incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Karnitin, karaciğer, metabolizma, tedavi Nobel Med 2013; 9(3): 5-8

## CARNITINE AND ITS ROLE IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES

### ABSTRACT

Carnitine is an important essential cofactor in transfer of long chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane. In humans, 75% of carnitine is obtained from the diet, and the remainder is endogenously synthesized by kidney, liver and brain. Plasma concentration of free carnitine is in dynamic balance with acylcarnitines with

the acyl to free carnitine ration of  $\leq 0.4$  being considered normal. Acetyl-L-carnitine is the principal acylcarnitine ester. Acetyl-L-carnitine participates in both anabolic and catabolic pathways in cellular metabolism. It is reported that especially treating minimal hepatic encephalopathy with carnitine exhibited recovery of symptoms and signs of the disease. In this paper, carnitine metabolism and its relations with liver diseases are reviewed.

**Key Words:** Carnitine, liver, metabolism, therapy Nobel Med 2013; 9(3): 5-8

## KARNİTİN

Karnitin, hücre içinde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matriks içerisine taşınmasında kofaktör olarak görev yapan doğal bir maddedir. Karnitinin %75'i besinlerle karşılanırken, %25'i endojen biyosentez ile sağlanmaktadır. Vücutta sentez edilebildiğinden erişkinler için esansiyel olmayıp, sentezinde en önemli organ karaciğerdir.<sup>1-4</sup> Dali-zincirli non-esansiyel bir aminoasit olan karnitin, her biri esansiyel amino asitler olan lizin ve metiyoninden sentezlenmektedir. Sentezi için kofaktörler olarak askorbik asit, piridoksin, niyasin ve ferröz demire ihtiyaç duyulmakta, eksiklikleri halinde dolayısıyla karnitin eksikliği ortaya çıkabilmektedir.<sup>2</sup>

### Karnitinin Biyosentezi ve Metabolizması

Karnitin ( $\beta$ -hidroksi- $\gamma$ -N-trimetilaminobutirikasit), hay-

vansal besinlerde bol miktarda bulunurken, bitkilerde daha sınırlı miktarlarda saptanmaktadır.<sup>2</sup> İnsanlarda karnitinin %75'i besinlerden sağlanırken, kalanı endojen olarak böbrek, karaciğer ve beyinde sentezlenmektedir.<sup>5,6</sup> Ancak yüksek oranda kullanmalarına karşın, kalp ve iskelet kası bu sentezi gerçekleştirememektedir. Çünkü karnitin sentezi için gerekli olan enzimlerden  $\gamma$ -butirotetain hidroksilaz, insanlarda karaciğer, testis ve böbreklerde bolca bulunurken, kalp ve iskelet kasında bulunmamaktadır.<sup>6,7</sup>

Karnitinin biyolojik olarak aktif stereoizomeri olan L-karnitin, bağırsaklarda hem aktif, hem de pasif transportla enterositlere alınmaktadır.<sup>4</sup> Emilmeyen karnitinin çoğunluğu ise kalın bağırsaklarda bakterilerce parçalanmaktadır.<sup>6</sup> L-karnitin biyolojik aktivitesi, besinlerinde düşük miktarda karnitin bulunan vejetaryenlerde (%66-86), etle beslenenlere (%54-72) kıyasla daha yüksek olacak şekilde uyum sağlamıştır.<sup>7</sup>

Diğer bir deyişle L-karnitin biyosentezi vejetaryenlerde 1,2 µmol/kg/gün iken, diğerlerinde besinlerle alım günde 2-12 µmol/kg (günlük ihtiyacın %75 kadarı) miktarındadır.<sup>8,9</sup>

Besinlerle alınan ya da endojen sentezlenen serbest L-karnitin, dolaşıma ulaştıktan sonra tutulum kapasitesine göre çeşitli dokularca hücre içine alınmaktadır.<sup>10</sup> Karnitinin tamamına yakını (%99) intrasellüler yerleşimlidir. Serbest karnitinin plazma konsantrasyonu açıl formuyla dengede olup, normalde açıl karnitin/serbest karnitin oranı  $\leq 0,4$  kadardır.<sup>11</sup> Başlıca açıl karnitin esteri asetil-L-karnitin olup, hücre içindeki anabolik ve katabolik metabolizmaya iştirak etmektedir.<sup>12</sup> Asetil karnitin esterlerinin oluşumu, normal metabolik aktivite esnasında hücre içinde gerçekleşmektedir. Hücre içindeki serbest karnitin, mitokondri dışı zarında karnitin palmitoiltransferaz-I enzimi aracılığıyla yağ asitleriyle esterleşerek ester karnitin haline dönüşür. Mitokondri iç zarında karnitin palmitoiltransferaz-II enziminin kataliziyle, mitokondri yatağında yağ asidi tekrar oluşurken, karnitin de serbestleşerek karnitin-açıl karnitin translokaz aracılığıyla dışarı taşınır. Yani uzun zincirli yağ asitleri, karnitinin asetil esterleri halinde mitokondrilere taşınmaktadır. Mitokondri ve peroksizomlarda oluşan kısa ve orta zincirli asetil esterleri ise organik asitlerin uzaklaştırılması işlemine katılmaktadırlar.<sup>5,12,13</sup>

### Karnitinin Biyolojik Olaylardaki Rolü

Karnitin, hücre membranları boyunca enerji dengesi oluşumunun yanı sıra kalp ve iskelet kası gibi enerjilerinin çoğunu yağ asidi oksidasyonundan sağlayan dokuların enerji metabolizmasında da kritik bir rol oynamaktadır.<sup>14,15</sup> Çünkü vücutta sürekli hafif ya da orta derecede egzersiz halinde, serbest yağ asidi oksidasyonu artarak kasların başlıca enerji kaynağı haline gelmektedir.<sup>16</sup> Diğer yandan, karnitin esas olarak serbest yağ asitlerinin metabolizmasında rol oynamasının yanı sıra, karbonhidrat kullanımını da açıl CoA/CoA oranını modüle ederek etkilemektedir.<sup>5,17,18</sup>

Karnitin, tüm dokularda hücre volümü ile sıvı dengesinin oluşumunda ve ekstrasellüler kompartımanın osmolalitesinde (izo-hiper-hipotonisite) rol oynamaktadır. Osmolitik basınç değişiklikleri nedeniyle karnitin konsantrasyonundaki oynamalara karşın, karnitin enerji üretim kapasitesini sürdürmekte ve sıklıkla osmotik farklılıklar enerji için kullanılmaktadır.<sup>19</sup>

Karnitin dallı-zincirli aminoasitlerin (DZAA) metabolizmasında da önemli bir rol oynamaktadır.<sup>20</sup> Karnitin, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin yanı sıra DZAA'ların da oksidasyonu için gerekli olup, ketoanaloglarının esterlerine dönüşümünü artırmak suretiyle DZAA'ların

oksidasyonunu uyarmaktadır.<sup>21</sup> Mitokondriyal karnitin açıltransferazlar, DZAA'lardan dallı-zincirli açıl karnitin ile propiyonil karnitin oluşumunu katalize etmektedir. Bu, DZAA'ların metabolizması için alternatif bir yol olup, bir "güvenlik hattı" olarak rol oynamaktadır.<sup>22</sup> Parenteral karnitin uygulamasının hayvan deneylerine DZAA ve glutamin düzeylerinde önemli düşüşleri önleyebildiği gösterilmiştir.<sup>23</sup>

### KARACİĞER HASTALIKLARI VE KARNİTİN

Plazmadaki karnitin fraksiyonlarının oranları, hepatik dokudaki oranları yansıtmaktadır. Bu durumda karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beklenen sonuç, karnitin düzeylerinin düşük olmasıdır. Fakat yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

#### Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu olan hastalarda yapılan çalışmalarda total karnitin düzeylerini düşük bulan araştırmacılar olduğu gibi yüksek bulanlar da olmuştur.<sup>24-27</sup> Ruddman ve ark., karaciğer sirozunda düşük plazma karnitin düzeyleri saptamışlar ve bu durumu karaciğerde karnitin sentezinin azlığına ve malnütrisyonu bağlamışlardır.<sup>24</sup> Fakat bir başka çalışmada ise alkolik karaciğer hastalığında hipokarnitemi olmadığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Bu hastalarda yüksek total karnitin seviyeleri olduğunu ve bunun kronik alkolik karaciğer hastalığında ester karnitin miktarındaki artışa bağlı olduğu bildirilmekle beraber, buradaki durumun alkole mi yoksa karaciğer hasarına mı bağlı olduğu açık olarak ortaya konulamamıştır. Diğer bir çalışmada ise karaciğer sirozu hastalarında karnitin eksikliği olmadığı ve sadece alkole bağlı karaciğer sirozunda artmış iskelet kası turnoveri sonucu karnitin düzeylerinin artmış olduğu belirtilmiştir.<sup>29</sup> Kaplan ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada, alkolik sirozlularda bir miktar daha yüksek olmasına rağmen tüm siroz hastalarında sağlıklı insanlara göre daha yüksek karnitin düzeyleri saptamışlardır.<sup>26</sup> Diğer bir çalışmada, etyolojiden bağımsız olmak üzere karaciğer sirozunun çeşitli evrelerinde karnitin seviyelerinin sürekli yüksek olduğu ve Child C evresindeki hastalarda en yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>25</sup>

Baran ve ark. tarafından yapılan çalışmada hepatit B ve hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla, viral etyolojiyle ilişkisiz olarak, yüksek karnitin düzeyleri saptanmıştır.<sup>30</sup> Ayrıca karaciğer sirozu, dekompanse döneme ilerledikçe karnitin düzeylerinin bir miktar düştüğü, fakat yine de sirozun tüm evrelerinde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle daha önceden yapılan çalışmalarda alkolle ilişkilendirilen karnitin düzeyinin, aslında ilk planda etiyolojisinden bağımsız olarak karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.<sup>30</sup> →

Karaciğer sirozunda karaciğerdeki hasara rağmen plazma karnitin düzeylerinin yüksek olması böbreğin karnitin metabolizmasındaki rolü ile ilişkili olabilmektedir. Böbrekler, trimetillizinden karnitin sentezlenmesi için gerekli tüm enzimleri içermekte, ihtiyaç halinde karnitin hem sentezlenmekte hem de glomerüler filtrata geçen kısmının %90'dan fazlası reabsorbe edilmektedir. Guder ve ark.'nın yaptıkları çalışmada renal yetersizliği olan hastalarda hipokarnitineminin olmadığını saptamışlardır.<sup>31</sup> Çünkü, bu çalışmaya göre, kronik böbrek yetersizliği olan hastaların plazmasında karnitin öncülleri yüksek bulunmakta, karaciğerde sentez edilen karnitin büyük bir kısmının böbreklerden geri emildiği, böbrek tarafından sentez edilen karnitin tubüler sekresyona uğradığı belirtilmektedir. Bu durumda bir kompensasyon olması muhtemeldir. Yani karaciğerde sentez azalmasına yanıt olarak böbreğin, hem karnitin sentezini artırıp hem de geri emilimini artırması söz konusu olabilmektedir. Yine, karaciğer sirozlu hastalarda artan safra asitleri ve bilirubinlerin, karnitin ile yer değiştirerek atılımını azaltması, karnitin plazma seviyelerini yükseltebilmektedir. Ayrıca karnitin düzeylerinin karaciğer sirozlu hastalarda yüksek olmasının diğer bir nedeni de, bu hastalardaki artan kas yıkımıyla ilişkili olabilmektedir.<sup>30</sup> Çünkü karnitin vücuttaki başlıca depo yeri kaslardır ve karaciğer sirozlu hastalarda hastalık ilerledikçe/karaciğer yetersizliği geliştikçe kas erimesi söz konusudur.

### Kronik Hepatit

Serum karnitin düzeyleriyle ilgili olarak, karaciğer sirozlu olgularda olduğu gibi, akut ve kronik hepatitli hastalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Selimoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik hepatit B'li çocukların plazma karnitin düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklara göre düşük olarak bulunurken; plazma karnitin düzeyinin karaciğerdeki fibrozis düzeyi ile paralel olarak azaldığı belirtilmiştir.<sup>32</sup> Kronik hepatitli olgularda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kronik viral hepatit B ve C olgularında ise serum karnitin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; bu hepatik hücresel karnitin dolaşıma salınmasıyla izah edilmiştir.<sup>33</sup> Akut hepatitli olgularda ise serum serbest ve açıl karnitin düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük bulunduğu bildirilmekte; bu ise akut karaciğer hasarı ve dolayısıyla hepatik sentezdeki azalmayla açıklanmaktadır.<sup>34</sup>

Diğer yandan, Anty ve ark. kronik hepatit C'li hastalarda plazma karnitin düzeylerinin anlamlı bir şekilde düştüğünü ve bu hastalarda gözlenen yorgunluğun, bu karnitin düşüklüğüyle paralellik gösterdiğini bildirmişler; dolayısıyla böylesi hastalarda karnitin tedavisinin etkili olabileceğini düşünmüşlerdir.<sup>35</sup> Malaguarnera ve ark., interferon ve ribavirin tedavisi altındaki

29 kronik hepatit C'li hastada karnitin kullanımıyla, kullanmayan olgulara kıyasla, anlamlı bir şekilde hem mental hem de fiziksel yorgunluğun azaldığını ve yaşam kalitesinin iyileştiğini gözlemlemişler; dolayısıyla hastaların tedaviye daha iyi uyumunda faydalı olacağını ileri sürmüşlerdir.<sup>36</sup> Yine aynı ekibin yaptığı bir diğer çalışmada ise, böylesi hastalarda karnitin kullanımının kan hücrelerinin yapısını modüle ettiği ve karnitin kullanmayan hastalara kıyasla daha anlamlı bir şekilde virolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir.<sup>37</sup>

### Yağlı Karaciğer

Yağlı karaciğerin etiyolojisinde birçok neden yer almakla birlikte, oluşumunda rol oynadığı düşünülen faktörlerden biri de karnitin eksikliğidir. Bu nedenle yağlı karaciğer olgularında karnitin tedavisinin eksikliği araştırılmıştır. Ülkemizde, Uygun ve ark.'larınca yapılan kontrollü bir çalışmada alkol dışı nedenlere bağlı yağlı karaciğer olgularında, 6 ay süren karnitin tedavisiyle gerek ultrasonografik, gerekse kontrol biyopsilerinde histopatolojik olarak bir düzelme saptanmamış; ancak daha yüksek doz karnitin alan hastalarda, sınırlı sayıda olguda, biyokimyasal parametrelerde düzelme saptanmıştır.<sup>38</sup> Malaguarnera ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında, karnitin kullanan olgularda kontrollerle kıyasla, TNF- $\alpha$  düzeyinde azalmayla birlikte karaciğer fonksiyonları ile plazma glukoz seviyesi ve lipid profilinde düzelme gözlemlemişlerdir.<sup>39</sup>

### Hepatik Ensefalopati

Karaciğer sirozunun önemli komplikasyonlarından olan hepatik ensefalopatide (HE) karnitin etkili olduğu bildirilmektedir. Therrien ve ark.'larınca yapılan deneysel çalışmada, porto-kaval şant yapılmış ve amonyakla indüklenmiş ensefalopati tablosu oluşturulmuş farelerde, karnitin üregenezi artırmak suretiyle serebral amonyak düzeyinde azalmayı sağladığı ve akut amonyak toksisitesinin yol açtığı nörolojik semptomları önlediği saptanmıştır.<sup>40</sup> Malaguarnera ve ark.'larınca hafif ve orta düzeydeki HE'li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada numara birleştirme testinde anlamlı düzelme gözlemlenmiş; yine aynı ekipçe randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan bir diğer çalışmada ise, minimal hepatik ensefalopati tanılı hastalarda karnitin kullanımıyla serum amonyak düzeylerinde anlamlı düşüşün yanı sıra nörofizyolojik fonksiyonlarda düzelme ile mental ve bilişsel aktivitelerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>41,42</sup> Diğer yandan Malaguarnera ve ekibinin yaptığı bir diğer çalışmada, benzer olumlu sonuçların yanı sıra EEG bulgularında da plaseboya kıyasla anlamlı bir düzelme saptanmıştır.<sup>43</sup>

Sonuç olarak yaşamsal öneme sahip olan karnitin, karaciğer sirozlu hastalardaki düzeyleri hakkında →

çeşitli sonuçlar elde edildiği bildirilmekle beraber, bu tartışmaların ışığında, özellikle hepatik ensefalopati hastalarda elde edilen olumlu veriler göz önüne alın-

dığında, karnitinin kronik karaciğer hastalarının tedavi programına eklenmesi, hastalığın kliniği ve prognozu yönünden ümit verici olabilecektir.

|   |                                                                                                                                                                                       |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| i | <b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Sebatî Özdemir İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul ssozdemir@istanbul.edu.tr |
| ✓ | <b>GÖNDERDİĞİ TARİH:</b> 25 / 05 / 2012 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 14 / 09 / 2012                                                                                                         |

#### KAYNAKLAR

1. Fritz IB. The Effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 1955; 34: 367-385.
2. Kendler BS. Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med* 1986; 15: 373-390.
3. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1479.
4. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 30-41.
5. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 30.
6. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 16-34.
7. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991; 121: 539-546.
8. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 301-306.
9. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 2002; 361: 417-429.
10. Angelini C, Trevisan C, Isaya G, Pegolo G, Vergani L. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 1987; 20: 1-7.
11. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 116-122.
12. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 39-61.
13. Arduini A, Bonomini M, Savica V, Amato A, Zammit V. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 149-156.
14. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Semin Dial* 2001; 14: 209-217.
15. Srinivas SR, Prasad PD, Umapathy NS, Ganapathy V, Shekhawat PS. Transport of butyryl-L-carnitine, a potential prodrug, via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB(0,+). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: 1046-1053.
16. Omgreen MC, Olsen DB, Vissing J. Exercise tolerance in carnitine palmitoyltransferase II deficiency with IV and oral glucose. *Neurology* 2002; 59: 1046-1051.
17. Calabrese V, Giuffrida Stella AM, Calvani M, Butterfield DA. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 73-88.
18. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *J Physiol* 2007; 581: 431-444.
19. Peluso G, Barbarisi A, Savica V, et al. Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role. *J Cell Biochem* 2000; 80: 110.
20. Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC. Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 706-717.
21. Paul HS, Adibi SA. Effect of carnitine on branched-chain amino acid oxidation by liver and skeletal muscle. *Am J Physiol* 1978; 234: 494-499.
22. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
23. Hayashi N, Yoshihara D, Kashiwabara N, et al. Effect of carnitine on decrease of branched chain amino acids and glutamine in serum of septic rats. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 157-159.
24. Rudman D, Sewell CW, Ansley JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977; 60: 716-723.
25. Amodio P, Angeli P, Markel C, Menon F, Gatta A. Plasma carnitine levels in cirrhosis: relationship with nutritional status and liver damage. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 619-626.
26. Kaplan A, Batun MS, Canoruç F, et al. Karaciğer sirozunda plazma karnitin düzeyleri. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 350-352.
27. Selimoğlu MA, Aydoğdu S, Yağcı RV, Huseyinov A. Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatr Int* 2001; 43: 391-395.
28. Fuller RK, Hoppel CL. Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 554-558.
29. Krahenbühl S, Reichen J. Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 148-153.
30. Baran A, Özdemir S, Zeybek ÇA, et al. Karaciğer sirozlu hastalarda artmış plazma karnitin seviyeleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2009; 40: 41-44.
31. Guder WG, Wagner S. The role of the kidney in carnitine metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 347-350.
32. Selimoğlu MA, Yağcı RV. Plasma and liver carnitine levels of children with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 130-133.
33. Eskandari GH, Kandemir O, Polat G, et al. Serum L-carnitine levels and lipoprotein compositions in chronic viral hepatitis patients. *Clin Biochem* 2001; 34: 431-433.
34. Özdemir S, Coşkun M, Zeybek ÇA, et al. Akut hepatitli erişkin hastalarda serum karnitin düzeyleri. *Türk J Gastroenterol* 2011 [supplement]; 22: 209.
35. Anty R, Marjoux S, Bekri S, et al. Plasma carnitine is associated with fatigue in chronic hepatitis C but not in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 961-968.
36. Malaguarnera M, Vacante M, Bertino G, et al. The supplementation of acetyl-L-carnitine decreases fatigue and increases quality of life in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon- $\alpha$  2b plus ribavirin. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31: 653-659.
37. Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, et al. L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon- $\alpha$  2b plus ribavirin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4414-4420.
38. Uygun A, Kadayıfçı A, Bağcı S, et al. L-Carnitine therapy in non-alcoholic steatohepatitis. *Türk J Gastroenterol* 2000; 11: 196-201.
39. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1338-1345.
40. Therrien G, Rose C, Butterworth J, Butterworth RF. Protective effect of L carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portacaval shunted rat. *Hepatology* 1997; 25: 551-556.
41. Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M, et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. *Dig Dis* 2003; 21: 271-275.
42. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, et al. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3018-3025.
43. Malaguarnera M, Vacante M, Motta M, et al. Acetyl-L-carnitine improves cognitive functions in severe hepatic encephalopathy: a randomized and controlled clinical trial. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 281-289.