

40523

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS, KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**KARDİYOPLEJİK SOLÜSYONLARA
EKLENEN KARNİTİNİN MİYOKARD
KORUMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Dr. Hüdai Çatalyürek

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Öztekin Oto**

İZMİR, 1995

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------|-----|
| ÖNSÖZ | ii |
| ÖZET | iii |
| GENEL BİLGİLER | 1 |
| GEREÇ ve YÖNTEM | 15 |
| SONUÇLAR | 20 |
| Hemodinamik Ölçümler | 20 |
| Biyokimyasal Ölçümler | 25 |
| Metabolik Ölçümler | 27 |
| TARTIŞMA | 32 |
| LİTERATÜR | 37 |

ÖNSÖZ

Açık kalp ameliyatlarının, yüksek riskli olguları da kapsayacak şekilde, giderek yaygınlaşması daha iyi miyokardiyal koruma yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu nedenle günümüzde miyokard korunması, üzerinde tüm dünyada yaygın olarak çalışılan bir konu olarak, güncelliğini sürdürmektedir. Yine aynı nedenle, başından beri büyük heyecanla sürdürdüğüm bu çalışmanın, uygulamalarımızda yol gösterici bazı sonuçlarının olması benim için sevindirici olmuştur. Mesleki eğitimimin tüm süreçlerinde olduğu gibi, açık kalp ameliyatlarının daha güvenle uygulanabilmesi için yararlı ipuçları sağladığına inandığım bu çalışmanın planlanmasında ve uygulanmasında da yapmış olduğu değerli katkı ve desteklerinden dolayı tez danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Öztekin Oto'ya ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

ÖZET

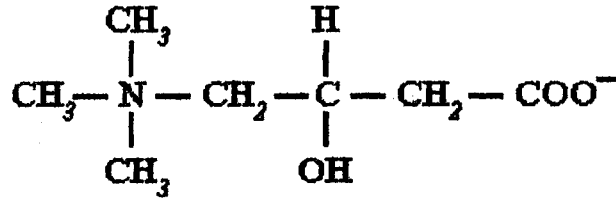
Kardiyopleji sıvılarına 1mg/ ml dozunda eklenen karnitinin, miyokard koruması üzerindeki etkileri aortokoroner bypass ve kapak replasmanı uygulanan toplam 32 olgu üzerinde metabolik, hemodinamik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırıldı. Kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmediğinde, aortik kros klemp konulmasıyla başlayan iskemik arrest dönemi sonunda, atriyumdan alınan doku örneklerinde karnitin düzeylerinin azaldığı, oysa 1mg/ ml dozunda eklenen karnitin ile iskemik arrest süresi sonunda total karnitin düzeylerinde artış olduğu ve buna paralel olarak kontrol grubuna göre daha az laktik asit oluştuğu belirlendi. Eklenen karnitin bir başka metabolik sonucu da reperfüzyon döneminde miyokardın oksijen tüketiminde görülen önemli artışlardı. Karnitin grubundaki olgulardan ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinde miyokardiyal kreatinfosfokinaz (CPK-MB) düzeylerinin daha az yükseldiği saptandı. Bununla birlikte yine aynı kan örneklerinde çalışılan kreatinfosfokinaz (CPK), serum glutamat oksalasetat transaminaz (SGOT) ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyleri açısından her iki olgu grubu arasında fark yoktu. Ameliyat sonrası dönemde ölçülen kalp indeksi (Kİ) ve solventrikül atım indeksi (LVSWI) değerlerinin, ilk 2 saatlik sürede karnitin kullanılan olgularda daha yüksek olduğu ve bu olgu grubunda pozitif inotropik ilaç kullanımının daha az gerektiği belirlendi.

GENEL BİLGİLER

KARNİTİN SENTEZİ VE TRANSPORTU

1955 yılında metabolik önemi anlaşılan karnitinin, ilk kez 1973 yılında Engel ve arkadaşları tarafından eksikliğinin yeni bir sendrom olarak tanımlanmasıyla ve başka klinik sendromların bulunmasıyla klinik önemi de farkedildi (1, 2, 3, 4). Bununla birlikte iskemik metabolizmada karnitinin koruyucu etkisinin anlaşılması pek çok araştırmacıyı akut veya kronik miyokardiyal iskemide ve periferik damar hastalıklarında karnitinin etkilerini araştırmaya yöneltti. Böylece son on yılda karnitinden giderek artan bir şekilde tıbbın çeşitli alanlarında söz edilmeye başlandı (5, 6, 7).

Karnitinin hücredeki başlıca görevleri; uzun zincirli yağ asitlerinin β oksidasyona uğratılmak üzere mitokondri içine taşınması, mitokondri içinde üretilmiş kısa zincirli açillerin dışarı çıkarılması ile birlikte fizyolojik olmayan açillerin (benzoik, pivalik, valproik asitler gibi) eliminasyonudur. Karnitin, β -hidroksi-4-N-trimetil ammonyobutanoat yapısında olan rasemik bir karışım olarak karaciğer, böbrek ve beyinde üretilir, ancak metabolik olarak aktif olan levojis formudur (8, 9). Vücutta serbest veya açil karnitinler şeklinde bulunur. Serbest şekli daha fazladır, suda eriyebilen açil karnitinler ise kısa (asetil karnitin gibi) veya uzun (palmitoil karnitin gibi) zincirlidir.

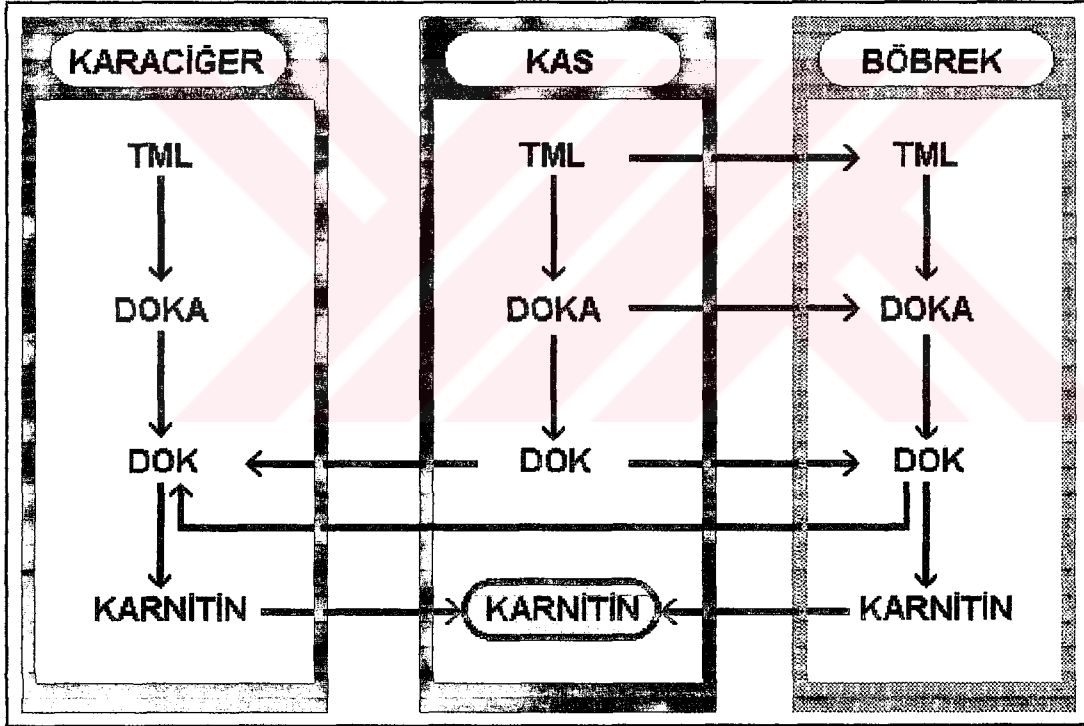


ŞEKİL 1: L - Karnitin Açık Formülü

Karnitin sentezinde ilk madde lisindir. Lisinden zengin peptid zinciri önce metillenir sonra da proteolizise uğrayarak serbest e-N-trimetillisin (TML) oluşur.

Karnitin sentezinde ilk madde lisindir. Lisinden zengin peptid zinciri önce metillenir sonra da proteolizise uğrayarak serbest e-N-trimetillisin (TML) oluşur.

TML karmaşık bir oksidasyon ile γ -bütirobetaine yani deoksi karnitine (DOK) dönüşür. DOK yalnızca karaciğer, beyin ve böbrekte hidroksile olabilir. Diğer organlarda üretilen DOK kan dolaşımı yoluyla bu organlara gönderilir. Ancak bu gönderme diyetten alınan veya yeni sentezlenmiş olan karnitine karşılık olur. Böbrekler yüksek beta hidroksilasyon yetenekleriyle büyük kısmı kaslardan gelmiş olan TML den DOK üretirler ve bunun bir kısmını kan dolaşımı yoluyla karnitin sentezinde kullanılmak üzere karaciğere verirler. Sonuçta yeni sentezlenen karnitin kaslara geri döner (8). Bu organlar arası transport şekil 2'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 2: Karnitin Sentezinde Organlar Arası İlişkiler

(TML: trimetillisin, DOKA: deoksikarnitin aldehid, DOK: deoksikarnitin)

Karnitin esterlerinin rolleri de sentezde önemli rol oynar. Dokulardaki serbest karnitin ve açıl CoA artarsa karnitin esterleri üretimi de artar. Örneğin kalpte Krebs siklusunu inhibe eden koşullarda veya hipoksida asetil karnitin üretimi uyarılır ve bu durumlarda

asetil karnitin kan ve idrarda artar (8, 10). Karnitinin prekürsörlerinin ve esterlerinin organlar arası transportu, dokuların karnitin gereksinimiyle birlikte hücre zarı ve mitokondri iç zarındaki karnitin düzeyi ile belirlenir (8).

70 kilogram ağırlığındaki bir erişkinde total karnitin miktarı yaklaşık olarak 100 mmol dür, iki cins arasında karnitin düzeyleri açısından farklılık yoktur. Bunun % 98 i kas dokusunda bulunur, ancak % 1.5 i karaciğer ve böbrektedir, %1 kadarı da serumda bulunur (1, 8, 10). Karnitin içeriklerindeki bu büyük farklılık dokuların yağ asiti oksidasyonundan enerji üretme yeteneklerini yansıtır (11). Ventriküllerin karnitin içeriği atriumlarından daha çok olmakla birlikte total 1.26 μ mol/gram kalp ağırlığı veya 5.7 μ mol/gram non-kollajen protein olarak belirlenmiştir (11, 12)

Kas dokusu karnitin üretemediği için bu gereksinimini kan yoluyla karşılamak zorundadır, iskelet ve kalp kasındaki karnitin konsantrasyonları serumdakinin 20 - 40 katı kadardır (8, 9). Kas dokusundaki bu yüksek düzey özel bir transport sistemi gerektirir, bu sistem karnitin ile DOK ve karnitin esterleri arasında bir değişim ile olur. DOK ile karnitin arasındaki değişim oranı 1:1 e yakındır Asetil karnitin düşük düzeylerinde transport hızı maksimuma ulaşır. Karnitin eksikliği ile birlikte olan bazı miyopatilerde azalmış DOK sentezi veya transport kusuru söz konusudur (8).

KARNİTİNİN İŞLEVLERİ

Karnitinin işlevleri şöylece sıralanabilir:

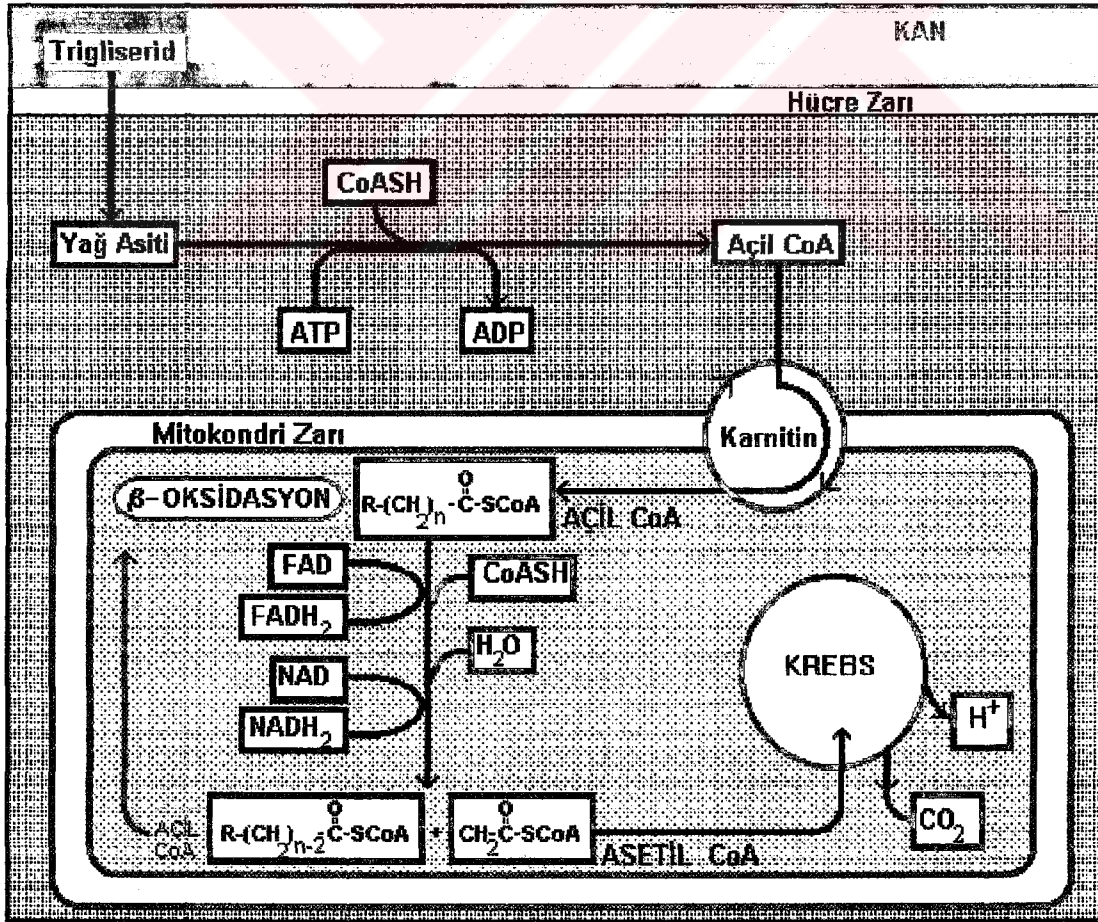
-
- 1-Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondride β oksidasyonu
 - 2-Açıl gruplarının eliminasyonu
 - 3-Mitokondriyal açıl CoA/CoA tamponlanması
 - 4-Dallı zincirli aminoasit metabolizması
 - 5-Membran stabilizasyonu
-

Bu fizyolojik işlevler içinde en iyi ortaya konmuş olan yağ asitlerinin mitokondrideki β oksidasyonudur. Aslında bu işlevlerin hemen hepsi serbest CoAnın hücre içi dağılımını değiştirmeksizin hücre zarını geçebilen ve böylece açıl gruplarını üretim yerlerinden kullanım yerlerine nakleden, açıl karnitinin reversibl oluşumunu kapsar (1,8, 11)

1-Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β oksidasyonu

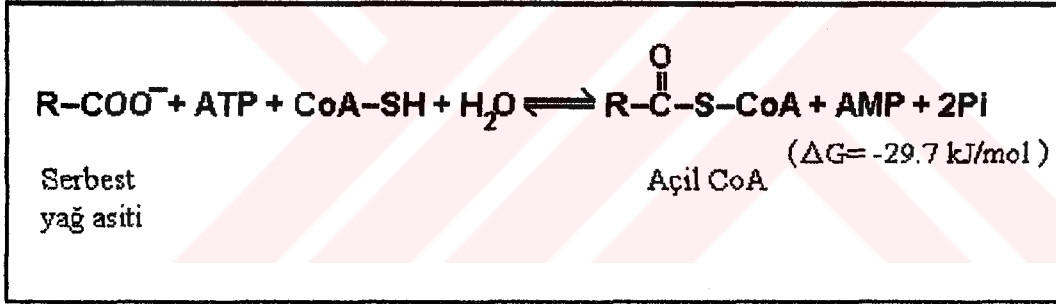
Bilindiği gibi yağ asiti metabolizması, enerji üretiminin ve özellikle kardiyak oksidatif mekanizmanın temel kaynaklarından biridir, miyokardın yağ asiti kullanım oranı temel olarak kalbin işgücüne ve dolaşımdaki yağ asiti düzeyine bağlıdır (3, 7, 9, 13, 15).

Natali ve arkadaşları hiperkarnitinemi (peroral 3 gm) varlığında oksijen



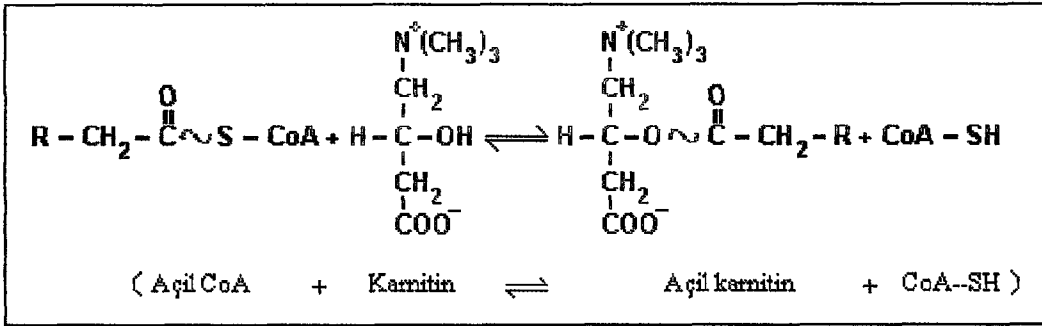
ŞEKİL 3: Beta Oksidasyon

tüketiminin artmaksız lipid oksidasyonunun arttığını ve karbonhidrat kullanımının azaldığını gösterdiler (16). Lopaschuk ve arkadaşları ise normal yağ asiti düzeylerinde miyokardiyal ATP üretiminin % 76 sının, yüksek konsantrasyonda yağ asiti olduğunda ise % 92 sinin β oksidasyondan kaynaklandığını aynı zamanda yağ asiti yokluğunda endojen trigliseridlerin hidrolizinden sağlanan yağ asitlerinin β oksidasyonu ile ATP üretiminin %42 sinin karşılandığını belirlediler (13). Bu sonuçlar β oksidasyonun kalp için ne denli önemli olduğunu ve miyokard kasılmasının yalnızca glikoliz ile sağlanamayacağını göstermiştir. β oksidasyon şekil 3 te şematik olarak özetlenmiştir. Biyosentez ile veya kandan trigliseridler yoluyla gelen ve çoğu sitozol içinde bulunan serbest yağ asitleri mitokondri zarını geçemez, önce aşağıdaki formüldeki gibi aktif duruma dönüşmelidir (8, 9, 10,17):



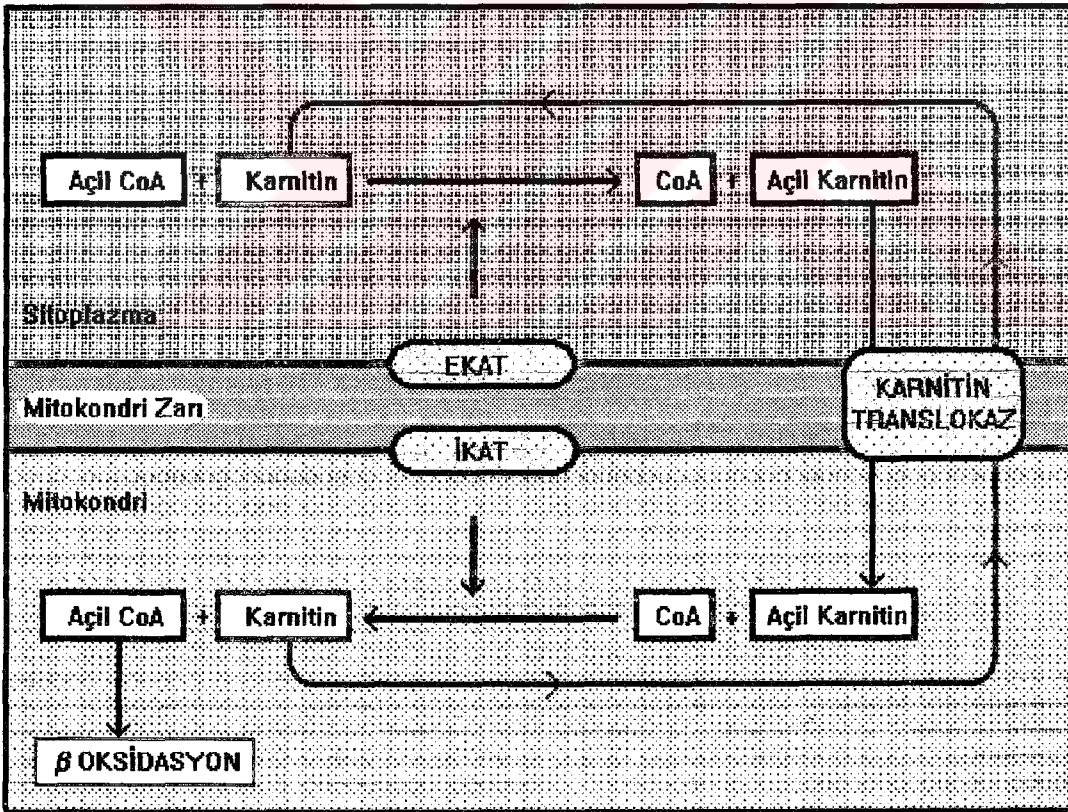
ŞEKİL 4: Yağ asitlerinin aktiflenmesi

Açil CoAnın kendisi ATP gibi yüksek enerjili bir bileşiktir. Reaksiyon her ne denli iki yönlü olabilirse de hücrelerdeki pirofosfataz aktivitesi nedeniyle çoğunlukla sağa doğrudur (17). Sitoplazmada oluşan açil koenzim Anın mitokondriye girişi karnitin aracılığı ile olur, bunun için önce şekil 5 teki gibi karnitin ile açil karnitin oluşur(1, 8, 10, 17): Bu reaksiyonu sağlayan enzim mitokondri dış zarında yerleşmiş olan eksternal karnitin açil transferazdır (EKAT).



ŞEKİL 5: Açıl karnitin oluşumu

Oluşan açıl karnitinler karnitin translokaz (KT) enzimi ile mitokondri matrisine geçer. Mitokondri zarı iç duvarında yerleşmiş olan internal karnitin açil transferaz (İKAT), karnitindeki açil grubunu intramitokondriyal CoAya verir.



ŞEKİL 6: Yağ Asitlerinin Karnitin Aracılığı İle Mitokondri İçine Taşınması

yeniden oluşan açıl koenzimA beta oksidasyona uğrar iken serbest karnitin KT ile sitozole geri döner (1, 8, 9, 17). Döngünün hızı hücrenin enerji ihtiyacı ile belirlenir (10), KT aktivitesi ise ısıya bağımlıdır (18). Bu döngü şekil 6 da şematik olarak gösterilmiştir. Burada KT aracılığı ile açilkarnitinin mitokondriye girişi ve karnitinin sitoplazmaya çıkışı birbirine bağımlı bir değişme reaksiyonudur (8).

Beta oksidasyon şekil 3 te özetlenmiştir. Burada açıl koenzimA, asetil CoAya dek yıkılır. Asetil CoA'nın bir başka kaynağı da karbonhidrat mekanizmasıdır. Sonuçta asetil CoA Krebs siklusunda oksitlenerek CO₂ ve suya dek yıkılır. Beta oksidasyon yoluyla CO₂ e oksitlenen her karbon atomu başına 8.2 ATP elde edilir (17).

2-Açıl gruplarının eliminasyonu

Mitokondri içinde oluşan asetil, propanoyl ve dallı zincirli karnitin esterleri mitokondri dışına karnitin aracılığı ile çıkarılırlar. Ayrıca sitotoksikler gibi bazı ilaçların toksik metabolitlerinin oluşturduğu ve daha fazla metabolize edilemeyerek metabolizmayı engelleyen aberran açıl koenzimA'lar da karnitin ile esterleşerek idrarla atılırlar (1,8, 9, 19).

Asetil karnitin oluşumunun hızını belirleyen en önemli etken serbest karnitindir. L-karnitin enjeksiyonu sonrası gibi dokularda karnitin düzeyi artarsa, önceden var olan asetil CoA asetil karnitine dönüşerek hücre dışına çıkar, açıl koenzimA serbest kalır. Bu yolla hücreden plazmaya asetil ve propionil esterleri şeklinde karnitin geçişi %50-200 arasında artar (8). Bu etki insanda da kanıtlanmıştır. Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü sonrasında L-karnitin verildiğinde idrarla asetil karnitin atılımı arttığı gösterilmiştir (22).

Kalbin enerji asıl kaynağı olan yağ asitlerinin oksidasyonunun hızı, intramitokondriyal asetil koenzimA/koenzimA oranıyla ters yönde etkilenir ve normal koşullarda beta oksidasyonun ürünleri mitokondri içinde birikmez (14). Oysa karnitin etkisi ile bu oranın 10-20 kat azaldığı belirlenmiştir (13). İntramitokondriyal asetil koenzimA/koenzimA oranındaki bu azalmanın bir başka önemli sonucu piruvat

dehidrogenazın (PDH) uyarılmasıdır (8, 9, 23). PDH, glukozun oksidatif kullanımını sağlayan en önemli enzimdir. Doku okjenizasyonunun azaldığı durumlarda asetil koenzimA/koenzimA oranı artar ve bunun sonucunda PDH aktivitesi azalır, böylece piruvat sitoplazmada laktik asite dönüşür (8, 9, 10, 24)

3-Mitokondriyal açıl CoA/CoA tamponlanması

Açlık, hipoksi veya iskemide beta oksidasyon yavaşlar. Oksidatif metabolizmanın ara ürünleri özellikle açıl koenzimA birikir. Biriken açıl koenzimA adenin nükleotid translokazı (ANT) inhibe eder (26). Böylece mitokondri içinde üretilen ATPnin kontraksiyonda kullanılacağı plazmaya geçişi yavaşlamış olur (10, 27, 28).

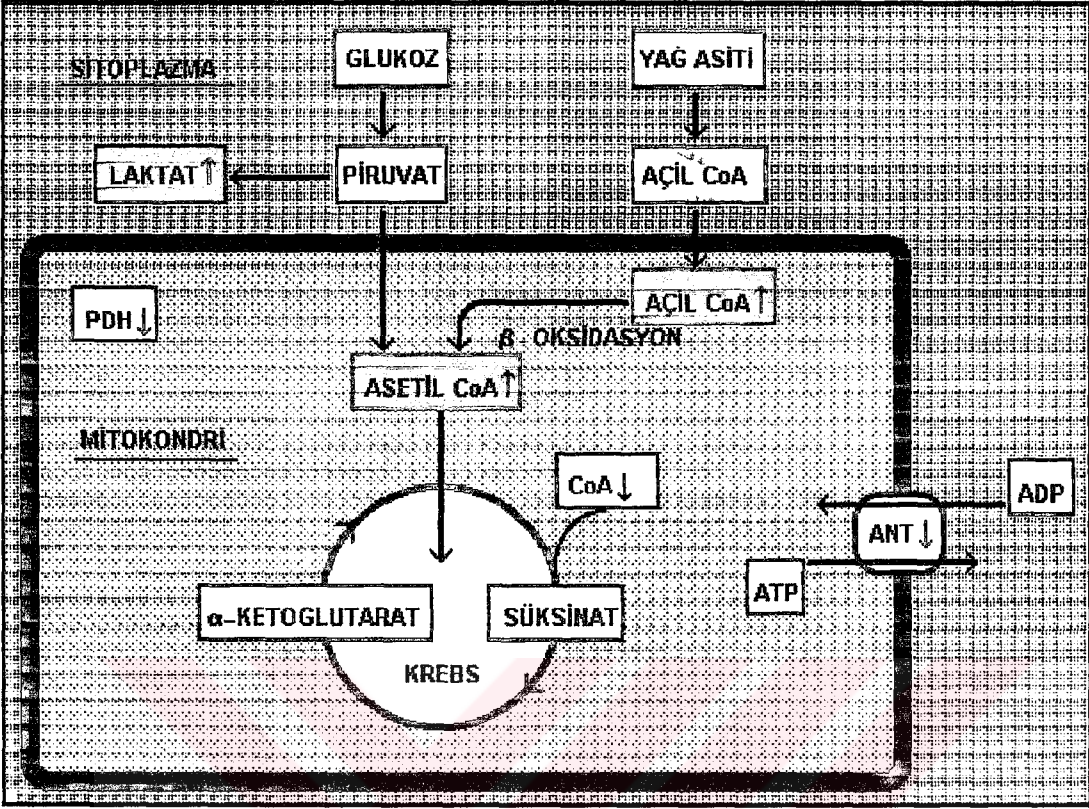
Açıl koenzimA birikimi mitokondri içindeki Krebs siklusu için gerekli olan serbest koenzimA'ları azaltır. Böylece 5. basamaktaki alfa keto glutaratın süksinil koenzimA'ya dönüşümü azalır (10, 29). Bir başka deyişle oksidatif metabolizma daha da yavaşlamıştır. Bu etkilerin tümü şekil 7 de özetlenmiştir.

4-Dallı zincirli aminoasit metabolizması

Karnitinin bu etkisi diğer metabolik prosesler üzerindeki etkisi gibidir. Mitokondri içinde dallı zincirli aminoasitler ile açıl bağları oluşturarak oksidasyonlarını uyarır (18).

5-Membran stabilizasyonu

Yukarıda açıklanmış olan mekanizmalardaki bozulmaların türlü sonuçları vardır. Bunlardan en açık olanı açıl koenzimA birikimidir (8, 10, 9). Biriken açıl koenzimAların kendisi de membran fonksiyonlarını ters yönde etkiler. Açıl koenzimA hidrofobik olduğundan hücre zarlarının iki tabakası (lipid bilayer) arasına birikerek deformasyona yol açar. Bu deformasyon büyük ölçüde reversibldir ve karnitin etkisi ile düzelebilir (8, 9). Açıl koenzimA birikiminin kronik iskemi koşullarında hücrede yağ depolanmasına yol açtığı, akut miyokard infarktüsünde yağ asidi oksidasyonunun engellenmesiyle miyokard dilatasyonunun ve hipertrofinin arttığı, L-propionil karnitin verildiğinde dilatasyonun azaldığı belirlenmiştir (32, 33, 34).



ŞEKİL 7: Karnitinin Genel Metabolik Etkileri

İSKEMİ VE KARNİTİN

İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi, yavaşlamakla birlikte ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır. Akut ya da kronik iskemide miyokardiyal serbest karnitin düzeylerinin belirgin olarak azalmaktadır, Duncker ve arkadaşları 10 dakikalık iskemide miyokardiyal serbest karnitin düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (27). Wu ve Corr ise 2 dakikalık iskemide açıl karnitin birikiminin 3.5 kat arttığını belirlemişlerdir (35). Beta oksidasyonun optimal hızı için dokudaki karnitin düzeyinin yeterli olması gerektiği (36) ve miyokardın reperfüzyon sırasında yağ asidi oksidasyonunu tercih ettiği bilinmektedir (37). L-karnitin verilmesiyle dokudaki karnitin düzeylerinde iskemiyeye bağlı olan azalma engellenmektedir (10, 27).

İskemik metabolizmadaki karnitinin yararlı etkisi beta oksidasyonun yavaşlaması sonucu biriken açıl koenzimA ile tepkimeye girip açıl grupların anoksik hücrenin dışına

çıkarılmasına dayanır. Çünkü açıl koenzimA'nın tersine asetilkoenzimA kan dolaşımına geçebildiğinden idrarla atılır ve kısmen de kullanım için redistrübisyona uğrar (1, 18, 10, 38). Böylece;

1. İntramitokondriyal açıl koenzimA düzeyi azalır, ANT serbest kalır.
2. Serbest koenzimA artar, α -ketoglutarat krebs siklusunda kullanılır.
3. Asetil koenzimA/koenzimA oranı azalır, piruvat oksidatif olarak kullanılır, laktik asit üretimi azalır (bakınız şekil 7).

Ya da iskemik koşullarda karnitin etkisi başka bir deyişle;

Daha çok ATP

Daha az asidoz

Daha az hücre hasarı demektir.

KARNİTİN VE KARDİYAK İŞLEVLER

Yapılan çeşitli hayvan deneylerinde karnitin pozitif inotropik ve koroner dilatatörlere benzer etki gösterdiği belirlenmiştir. Anestezi altındaki köpeklerde 80 mg/kg/dakika dozunda verilen karnitin etkisiyle, kalp hızının %17 azaldığı, aorta ve sol ventrikül basınçlarının %20 arttığı, koroner kan akımını %60 arttığı ve koroner vasküler rezistansın %25 azaldığı belirlenmiştir (39). Yine başka çalışmada 30-40 mg/kg/dakika dozunda verilen karnitin ile koroner, pulmoner ve sistemik vasküler dirençlerin azalarak koroner ve aortik kan akımlarının arttığı, dozun 60 mg/kg/dakikaya çıkarılması ile atım hacminin 2 kat, sol ventrikül kasılmasının ise %38 arttığı gösterilmiştir (40). Bu değişimler propanolol veya reserpin ile engellenemediği için karnitin hayvanlardaki etkileri katekol aminler üzerinden değildir.

İSKEMİK MİYOKARD VE KARNİTİNİN HEMODİNAMİK ETKİLERİ

Miyokardiyal iskemide oksijene bağımlı olan yağ asidi metabolizmasından enerji üretimi azalır, glukozdan elde edilen enerji artar, uzun zincirli açıl koenzimA'lar ve uzun zincirli

açilkarnitinler birikir (41). Bu durum iskemik hasarı birkaç mekanizma ile birlikte artırır:

- Yüksek konsantrasyondaki açil koenzimAlar kendi oksidasyonlarını engellerler.
- Açil koenzimA sentetaz engellenir, yağ asitleri aktiflenemez.
- Açil koenzimAlar ANTYi inhibe ettiği için ve oksidatif metabolizma yavaşladığı için sitozolde ATP azalır.
- Sitozolde ATP azalması fosfofrüktokinazı uyarır, laktat üretimi artar.

Bununla birlikte hayvan deneylerinde ve insanlarda, akut miyokard infarktüsünde karnitinin nekroz alanını sınırladığı, miyokardiyal kreatinkinaz düzeylerinde azalma olarak, gösterilmiştir (42, 43). Ayrıca hayvan deneylerinde ve insan otopsilerinde infarktli miyokardın nekrotik zonunda serbest karnitin düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (9, 44).

Eksojen verilen karnitin, iskemi nedeniyle artan uzun zincirli açil koenzimAları daha az zararlı kanda eriyebilen kısa zincirli asetil karnitine dönüştürüp eliminasyonunu sağlayarak ve laktat oluşumunu azaltarak miyokardiyal iskemik hasarı da azaltmaktadır.

AKUT İSKEMİ

Pacemaker ile hızlandırılmış kalplerde karnitin verilmesi ile laktik asit üretiminin azaldığı, yağ asidi oksidasyonunun arttığı, sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artışın engellendiği ve iskemik tipte ST çökmesinin azaldığı belirlenmiştir (45, 46, 47).

Koroner arter hastalarında ergometri sırasında karnitin verilmesiyle, ST çökmesinin azalıp egzersiz süresinin uzadığı (48), koroner kan akımının ve miyokardın yağ asiti alımının (uptake) arttığı, miyokardiyal oksijen tüketiminin sol ventrikül işine (LVWI) oranının karnitin grubunda aynı kalırken kontrol grubunda azaldığı belirlenmiştir (49). Yani karnitin etkisi ile anaerobik metabolizma yavaşlamaktadır. Yine başka bir çalışmada karnitinin, iskemi sırasındaki kontraktilite kaybını engellediği ve reperfüzyon döneminde ise kontraktiliteyi %30.2 artırdığı belirlenmiştir (50).

Koroner bypass ameliyatından 2 gün önce karnitin verilmeye başlandığında serbest karnitin ve miyokardiyal ATPnin artıp, açıl karnitinlerin ve laktik asit oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (51)

Reperfüzyon döneminde de ek hücre zedelenmesi olmaktadır. Reperfüzyon injürisi olarak iyi bilinen bu hasar;

-ultrasüruktürel hasar,

-intraseellüler biyokimyasal değişimler (prostoglandin sentezinde artma, Na^+/H^+ değişiminin artması, hücre içinde Ca^{++} birikmesi, bozulmuş mitokondri fonksiyonları)

-aritmi gelişimi ve

-kontraktilite azalması ile karakterizedir, ileri sonuç ise hücre ölümdür.

Mitokondri fonksiyonlarının karnitin ile korunması reperfüzyon injürisini de belirgin olarak azaltmaktadır. Burada temel mekanizma eksojen olarak verilen karnitin, uzun zincirli açıl koenzimA birikimini engellemesi olabilir, çünkü uzun zincirli açıl koenzimA birikimi α -1 reseptörlerini etkileyerek hücre içinde Ca^{++} birikmesine neden olmaktadır (52, 53). Reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon injürisi üzerinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. L-karnitin ve L-propionil karnitin antioksidan rollerinin de olduğu, bu etkinin hidroksil radikallerinin yapımını azaltmak veya direk antioksidan mekanizma ile olabildiği gözlenmiştir (54, 55, 56, 57).

KRONİK İSKEMİ

Semptomatik koroner arter hastalarında uzun süreli (ortalama 1 ay, 2gm/ gün) karnitin tedavisi ile prekordiyal ağrı ve çarpıntı yakınmalarında azalma, egzersiz kapasitesinde ve süresinde artış, ST çökmelerinde azalma ve ekokardiyografide sol ventrikül hareketlerinde düzelme belirlenmiştir (58, 59, 60, 61, 62). Tedaviye karnitin eklenmesiyle konjestif kalp yetmezliği bulgularında, aritmide ve digoksin ihtiyacında

azalma olduğu gösterilmiştir (63). İskemik ve hipertansif nedenli kronik kalp yetmezliğinde digital ve diüretiklere karnitin eklendiğinde sol ventrikül boyutlarında ve duvar hareketlerinde iyileşme aritmide azalma ve EKGdeki iskemi bulgularında daha fazla düzelme belirlenmiştir (13, 64).

Ayrıca kapak replasmanı uygulanan hastaların papiller kaslarında karnitin düzeyinin düşük, uzun zincirli yağ asitlerinin fazla olduğu (65), valvüler, iskemik, hipertansif kardiyomiyopatilerde endomiyokardiyal karnitinin azaldığı belirlenmiştir. Başka çalışmalarda da son dönem veya daha az şiddetli kardiyomiyopatilerde de serbest ve total karnitin kalbin tüm bölmlerinde düşük, serum karnitin düzeyinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir (12, 66).

ARİTMİ VE KARNİTİN

Miyokarda yağ asiti esterlerinin birikiminin aritmojenik olabildiği ve karnitin hayvan deneylerinde aritmi gelişimini azalttığı belirlenmiştir (13, 43, 67). α -1 adrenerjik uyarı iskemik miyokarda non-iskemik koşullara göre 2-3 kat daha çok aritmiye neden olur (68). α -1 uyarı ile reperfüzyon sırasında hücre içinde Ca^{++} birikir. İskemi ile yüzey α -1 reseptörlerinde ve uzun zincirli açıl karnitinlerde 3 kat artış olduğu, İKAT inhibisyonu ile bu artışın α -1 reseptör sayısındaki artışla birlikte engellendiği, non-iskemik koşullarda uzun zincirli açıl karnitin infüzyonu ile α -1 adrenerjik reseptör sayısının arttığı belirlenmiştir (53, 69).

Akut miyokard infarktüsünde karnitin verilmesiyle saatlik multifokal ventriküler erken vuru ve ventriküler taşikardi ataklarının sayısında belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (22). Pek çok çalışmada karnitin iskemik miyokarda aritmiyi azalttığı belirlenmiştir (42, 44, 50, 63, 70, 71, 72, 73).

Ayrıca diyaliz uygulanan olgularda diyalizat ile karnitin kaybedildiği ve karnitin yerine konulmasıyla bu hastalarda görülen kardiyomegalinin gerilediği ve aritmilerin de %60 azaldığı gözlenmiştir (74, 75, 76)

KARNİTİNİN KALP VE DAMAR HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Anginal atakları azalttığı, efor kapasitesini iyileştirdiği, kalp yetmezliği bulgularını geriletmediği, aritmileri azalttığı, serum trigliserid ve kolesterolünü düşürdüğü gerekçesiyle, pek çok araştırmacı karnitini veya bir analogu olan L-propionil karnitini standart rejimlere eklenebilecek bir ilaç olarak önermektedir (9, 48, 51, 62, 63, 64, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 82).

Ayrıca vazospastik sendromlarda ve aterosklerotik damar hastalığında da karnitin tedavisi ile semptomlarda azalma olduğu belirlenmiştir (9).

L-karnitin endojen bir madde olduğu için dışarıdan verilmesiyle ortaya çıkabilecek yan etkilerin az olması beklenir. Pekçok hastada karnitin kullanılmasıyla ortaya çıkan geçici bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal yakınmaları doz azaltılması ile düzelmiştir (9).

L-karnitin ülkemizde ithal edilmiş bir ilaç olarak 1 gmlık çiğneme tableti ve 1gmlık ampül formlarında (Carnitine^R, Santa Farma) bulunmaktadır. Avrupa ülkelerinde asetil ve propionil türevleri de yeni geliştirilmiştir, FDA tarafından A.B.D. de kullanımı henüz onaylanmamıştır. Önerilen doz 50-100 mg/kg/gündür. Peroral verildiğinde 2 gmlık bir doz saturasyon için yeterlidir ve maksimum serum konsantrasyonuna 3-9 saatte ulaşılır. İntravenöz yoldan 40 mg/kg dozunda verildiğinde serum düzeyleri bazal değere göre 36 kat artar, ancak bu artış 12 saatte normal düzeye iner. Normal koşullarda verilen ekzojen karnitin atılımı temel olarak böbreklerden ve değişmeden olmaktadır (9). Hayvan deneylerinde miyokard perfüzyon sıvısına 5-15 mmol/litre konsantrasyonlarında eklenmiş karnitin etkisi araştırılmış, yüksek konsantrasyonların daha etkili olduğu gözlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İSTATİSTİKLER

Her ikisi de 16 olgudan oluşan karnitin ve kontrol grupları kendi içlerinde de kapak replasmanı yapılan ve koroner bypass yapılan olgular olarak ikiye ayrıldı. Gruplar arasındaki ortalamalar CALC bilgisayar programı kullanılarak gruplu t testine göre irdelendi. Ayrıca bu yolla bulunan ortalamaların ölçüm zamanlarına bağlı grafikleri çizilerek eğri altında kalan alanlar trapezoidal kurala göre hesaplandı. Bu alanların büyüklüğü çiftli t testine göre birbirleriyle karşılaştırıldı. Metinde yer alan tüm istatistiksel olarak önemli olmayan ifadelerinde $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak önemsiz çıkan karşılaştırmalarda p değeri ayrıca belirtilmedi. İstatistiksel olarak önemli bulunan karşılaştırmalarda ise hesaplanan t ve p değerleri veya yanılma derecesi (α) ve serbestlik dereceleri (SD) ayrı ayrı belirtildi. Ameliyat çıkışında pozitif inotropik desteklere başlanması irdelenirken ise chi-kare (χ^2) testi kullanılarak, anlamlı çıkan sonuçlarda hesaplanan χ^2 değeri, SD ve α değerleri ayrı ayrı belirtildi. İstatistiksel olarak önemsiz çıkan sonuçların tümünde $\alpha = 0.05$ olarak alındı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Karnitinin akut miyokardiyal iskemide azaldığını gösteren pekçok çalışma olmakla birlikte açık kalp ameliyatlarında aortik kros klemp ve kan kardiyoplejisi uygulamasıyla karnitin düzeylerinin değişip değişmediği doğrudan irdelenmemiştir. Bu çalışmada kapak replasmanı veya koroner bypass ameliyatına alınan 28 olgu rastgele olarak kontrol ve karnitin grupları olmak üzere ikiye ayrıldı. Olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki bulgularına ait genel özellikler tablo 1 ve 2 de sunulmuştur.

Her iki grupta da eşit sayıda kapak ve koroner arter hastası bulunuyordu. Karnitin grubunda 4 erkek ve 4 kadın olguya kapak replasmanı, 2 kadın ve 6 erkek olguya ise koroner bypass ameliyatı uygulandı. 16 olgunun ortalama yaşı 44.81 ± 15.68 idi.

KARNİTİN GRUBUNDAKİ KAPAK REPLASMANI YAPILAN OLGULAR

| Olgu | | | | Ejeksiyon Fraksiyonu | | | Kardiyopleji | | | Verilen | | |
|----------|------|------|------------------|----------------------|-----------|-------------------|--------------|------------|------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| No | Cins | Yaş | Vüc. Ağırlı (kg) | Eko ile % | A.Ö. Ritm | Yapılan operasyon | Sayı | Mikt. (ml) | AKK süresi (dak) | Perf. süresi (dak) | Maks. soğuma (°C) | Toplam Karnitin (gm) |
| 1 | K | 58 | 50 | 70 | Sin. | MVR | 2 | 1500 | 32 | 63 | 31 | 3 |
| 2 | E | 37 | 54 | 60 | Sin. | MVR | 3 | 2000 | 41 | 74 | 29 | 4 |
| 3 | E | 14 | 54 | 65 | Sin. | AVR | 3 | 2000 | 52 | 81 | 29 | 4 |
| 4 | K | 48 | 56 | 57 | A.F. | AVR, MVR | 3 | 2000 | 70 | 96 | 28.5 | 4 |
| 5 | E | 29 | 65 | 65 | Sin. | MVR | 2 | 1500 | 35 | 53 | 32 | 3 |
| 6 | K | 30 | 45 | 72 | Sin. | AVR, AMK | 3 | 2000 | 47 | 75 | 28 | 4 |
| 7 | E | 46 | 82 | 57 | Sin. | AVR | 2 | 1500 | 43 | 69 | 29 | 3 |
| 8 | K | 15 | 38 | 54 | Sin. | AVR, MVR, TP | 3 | 2000 | 70 | 114 | 29 | 4 |
| Ortalama | | 34.6 | 55.5 | 62.5 | | | 2.65 | 1812 | 48.75 | 78.12 | 29.43 | 3.62 |
| + | | 15.6 | 13.3 | 6.32 | | | 0.51 | 258 | 14.33 | 19.21 | 1.34 | 0.51 |

KARNİTİN GRUBUNDAKİ KORONER BYPASS YAPILAN OLGULAR

| Olgu | | | | Ejeksiyon Fraksiyonu | | | Kardiyopleji | | | Verilen | | |
|----------------|------|------|------------------|----------------------|-----------|-------------------|--------------|------------|------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| No | Cins | Yaş | Vüc. Ağırlı (kg) | Kat ile % | A.Ö. Ritm | Yapılan operasyon | Sayı | Mikt. (ml) | AKK süresi (dak) | Perf. süresi (dak) | Maks. soğuma (°C) | Toplam Karnitin (gm) |
| 1 | E | 51 | 65 | 42 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 47 | 85 | 28 | 4 |
| 2 | K | 52 | 67 | 30 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 55 | 106 | 29 | 4 |
| 3 | E | 55 | 65 | 33 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 52 | 88 | 28 | 4 |
| 4 | K | 42 | 59 | 72 | Sin. | AKBG | 2 | 1500 | 19 | 40 | 34 | 3 |
| 5 | E | 58 | 70 | 44 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 57 | 100 | 28 | 4 |
| 6 | E | 61 | 76 | 55 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 42 | 83 | 28 | 4 |
| 7 | E | 62 | 80 | 40 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 62 | 95 | 29 | 4 |
| 8 | E | 59 | 80 | 54 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 57 | 80 | 28 | 4 |
| Ortalama | | 55.0 | 70.25 | 46.25 | | | 2.87 | 1937 | 48.87 | 84.62 | 29.207 | 3.87 |
| + | | 6.59 | 7.70 | 13.65 | | | 0.35 | 176 | 13.6 | 20.09 | | 0.35 |
| Genel Ortalama | | 44.8 | 62.8 | | | | 2.75 | 1875 | 48.81 | 81.37 | 29.21 | 3.75 |
| + | | 15.6 | 12.9 | | | | 0.44 | 223 | 13.6 | 19.7 | 1.7 | 0.44 |

⊗ : Bu olguda ameliyat öncesinde intraaortik balon yerleştirilmiştir.

TABLO 1: Olguların genel özellikleri

KONTROL GRUBUNDAKİ KAPAK REPLASMANI YAPILAN OLGULAR

| Olgu | | | | Ejeksiyon Fraksiyonu | | | Kardiyopleji | | | | |
|----------|------|------|-----------------|----------------------|------|-------------------|--------------|------------|------------------|--------------------|-------------------|
| No | Cins | Yaş | Vüç. Ağırl (kg) | Eko ile % | Ritm | Yapılan operasyon | Sayısı | Mikt. (ml) | AKK süresi (dak) | Perf. süresi (dak) | Maks. soğuma (oC) |
| 1 | E | 58 | 70 | 50 | A.F. | AVR | 3 | 2000 | 48 | 72 | 29 |
| 2 | K | 54 | 52 | 33 | A.F. | MVR | 3 | 2000 | 40 | 69 | 28 |
| 3 | K | 27 | 63 | 69 | Sin. | MVR | 3 | 2000 | 62 | 80 | 28 |
| 4 | E | 49 | 64 | 65 | A.F. | AVR, MVR | 4 | 2500 | 83 | 108 | 28 |
| 5 | K | 28 | 54 | 60 | A.F. | MVR | 3 | 2000 | 51 | 81 | 29 |
| 6 | K | 21 | 50 | 63 | Sin. | MVR | 1 | 1000 | 31 | 50 | 32 |
| 7 | K | 45 | 65 | 55 | Sin. | MVR | 1 | 1000 | 27 | 70 | 28 |
| 8 | K | 15 | 48 | 65 | Sin. | AVR | 3 | 2000 | 42 | 65 | 30 |
| Ortalama | | 37.1 | 58.2 | 57. | | | 2.62 | 1812 | 48.0 | 74.37 | 29.0 |
| ± | | 16.2 | 8.18 | 11.6 | | | 1.06 | 530 | 17.96 | 16.65 | 1.41 |

KONTROL GRUBUNDAKİ KORONER BYPASS YAPILAN OLGULAR

| Olgu | | | | Ejeksiyon Fraksiyonu | | | Kardiyopleji | | | | |
|----------------|------|------|-----------------|----------------------|------|-------------------|--------------|------------|------------------|--------------------|-------------------|
| No | Cins | Yaş | Vüç. Ağırl (kg) | Kateter ile % | Ritm | Yapılan operasyon | Sayısı | Mikt. (ml) | AKK süresi (dak) | Perf. süresi (dak) | Maks. soğuma (oC) |
| 1 | E | 58 | 59 | 53 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 61 | 90 | 28 |
| 2 | K | 62 | 58 | 63 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 56 | 107 | 28 |
| 3 | E | 61 | 70 | 45 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 48 | 82 | 29 |
| 4 | E | 54 | 79 | 78 | Sin. | AKBG | 2 | 1500 | 32 | 52 | 32 |
| 5 | E | 50 | 75 | 50 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 47 | 77 | 29 |
| 6 | E | 49 | 75 | 57 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 46 | 82 | 28 |
| 7 | E | 51 | 90 | 38 | Sin. | AKBG | 2 | 1500 | 33 | 63 | 28 |
| 8 | K | 68 | 56 | 52 | Sin. | AKBG | 3 | 2000 | 41 | 79 | 28 |
| Ortalama | | 56.6 | 70.2 | 57.0 | | | 2.75 | 1875 | 45.5 | 79.0 | 28.75 |
| ± | | 6.75 | 11.9 | 13.04 | | | 0.46 | 231 | 10.12 | 16.52 | 1.38 |
| Genel Ortalama | | 46.8 | 64.2 | | | | 2.81 | 1843 | 46.75 | 76.68 | 28.8 |
| ± | | 15.7 | 11.6 | | | | 0.54 | 396 | 14.10 | 16.2 | 1.30 |

TABLO 2: Olguların genel özellikleri

(AVR: aort valv replasmanı, MVR: mitral valv replasmanı, TP: triküspit plasti, AKBG: aortokoronar bypass)

Kontrol grubunda ise 6 kadın, 2 erkek olguya kapak replasmanı, 2 kadın, 6 erkek olguya ise koroner bypass ameliyatı uygulandı. Bu grupta ortalama yaş 46.87 ± 15.70 idi ve karnitin grubu ile arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Kapak replasmanı yapılan her iki grup olgunun ameliyat öncesinde ekokardiyografi ile ölçülmüş olan ejeksiyon fraksiyonları (EF) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, karnitin ve kontrol grubunda sırasıyla 62.5 ± 6.52 ve 57.5 ± 11.61 idi. Aynı şekilde koroner bypass ameliyatına alınan iki grup olgunun ameliyat öncesinde kardiyak kateterizasyon ile ölçülen EFları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı, karnitin grubunda ortalama EF 46.25 ± 13.63 iken kontrol grubunda 57.0 ± 13.04 idi.

Ameliyat öncesinde yalnızca her iki grubun kendi içlerinde kapak replasmanı ve koroner bypass alt gruplarının arasında yaş ve vücut ağırlığı yönünden istatistiksel farklar vardı: karnitin grubunda yaş için hesaplanan T değeri 3.38588, SD 14, $p < 0.01$; vücut ağırlığı için hesaplanan T değeri 2.70955, SD 14, $p < 0.02$; kontrol grubunda ise yaş için hesaplanan T değeri 3.12626, SD 14, $p < 0.01$; vücut ağırlığı için hesaplanan T değeri 2.34936, SD 14, $p < 0.02$ idi. Ancak her iki ana grup karşılaştırıldığında aynı ameliyat grupları ve genel ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Bunun dışındaki parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Tablolarda görüldüğü gibi kontrol grubunda 4, karnitin grubunda ise 1 olgu ameliyat öncesinde atriyal fibrilasyonda, diğer tüm olgular ise sinüs ritmindeydiler. Bununla birlikte karnitin grubunda koroner bypass yapılan bir olguya ameliyat öncesinde EF çok düşük olduğundan intraaortik balon pompası yerleştirilerek ameliyata başlanabildi.

Tüm olgular rutin hazırlıklardan sonra, aynı anestezi protokolü ile açık kalp ameliyatına alındılar. Monitörizasyon amacıyla tüm olgularda radyal arter ve 7.5 Fr.lik bir sheet ile vena jugularis interna kateterizasyonu uygulandı, juguler vendeki sheetten 7 Fr. kalınlığında bir Swan-Ganz (Baxter-Edwards^R) kateteri wedge konumuna gelene dek itilerek pulmoner artere yerleştirildi. Basınç transducerlerine bağlanan bu kateterler

yardımı ile Cardiac Output Computer-2 (Baxter-Edwards^R) cihazı kullanılarak hemodinamik ölçümler yapıldı.

Tüm ameliyatlarda mediyan sternotomi sonrasında aortik ve bikaval kanulasyon uygulanarak kardiyopulmoner bypassa geçildi ve orta derecede genel vücut hipotermisi uygulandı. Tüm olgularda yüksek potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ve aortik kros klemp kaldırılmadan önce uygulanan sıcak kan kardiyoplejisi (hot shot) yöntemi kullanıldı. İlk doz kardiyoplejide 3/7 oranında kan ve Plegisol (Abbott^R) solusyonu karışımına, diğer dozlarda ise perfüzyon kanından hazırlanan kardiyoplejiye yüksek doz (18-20 mEq/l) potasyum eklendi ve 30 dakikada bir + 6-8°C de verildi. Son doz "hot shot" kardiyopleji ise 37°C sıcaklığındaki perfüzyon kanına düşük doz (8-10 mEq/l) potasyum eklenerek hazırlandı ve aortik kros klemp kaldırılmadan hemen önce verildi. Karnitin grubundaki hastaların kardiyoplejik solusyonlarının tümüne 1mg/ml dozunda (6.16 mM konsantrasyonda) L-karnitin eklendi. Kardiyopleji sayısı ve miktarı, iskemik arrest ve perfüzyon süreleri ile hipotermimin derecesi arasında her iki grubun kendi içinde, kapak replasmanı ve koroner bypass alt gruplarında, ve genel ortalamaları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca karnitin grubundaki iki alt grup arasında verilen toplam karnitin miktarı yönünden fark belirlenemedi. Bu parametrelere ait değerler tablo 1 ve 2de sunulmuştur.

Tüm olgularda ameliyat öncesinde ve sonrasında 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinde CPK, CPK-MB, SGOT ve LDH düzeyleri ölçüldü.

Ayrıca ilk ve son "hot shot" kardiyoplejilerin bitmesine yakın ve her iki vena kava çevresindeki snerler sıkılı durumdayken sağ atriyumdan kan örnekleri alındı. Bu örneklerde laktik asit düzeyi ve ABL-4 (Radiometer Copenhagen^R) cihazı ile oksijen içeriği ölçüldü.

Son olarak tüm olgularda vena kava superiyorun kanülasyonu sırasında ve dekanülasyon aşamasında yarı iskemik arrest döneminden sonra sağ atriyumlardan doku örnekleri alındı ve soğuk zincir (- 20 °C) içinde saklanarak bu örneklerin karnitin düzeyi spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

SONUÇLAR

HEMODİNAMİK ÖLÇÜMLER

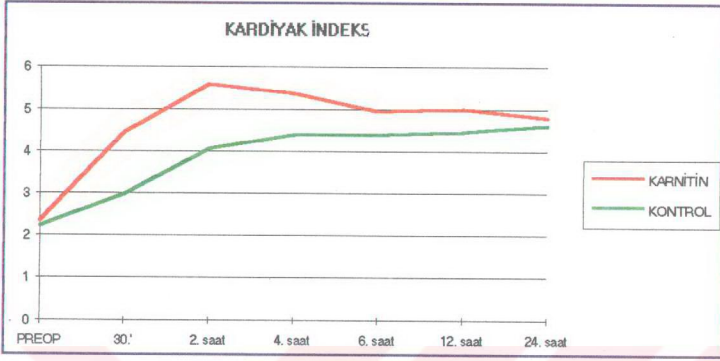
Tüm olgularda ameliyat öncesinde entubasyondan sonra, kros klemp kaldırıldıktan 30' sonra, postoperatif 2., 4., 6., 12., ve 24. saatlerde kardiyak indeks (Kİ) ve sol ventrikül stroke work indeks (LVSWI) değerleri ölçüldü, gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Kİ ortalamaları tablo 3 te sunulmuştur.

| ORTALAMA KARDİYAK İNDEKS DEĞERLERİ (Lt/ dak/ m ²) | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|----------|-------------------|-------------------|----------|
| Ölçüm Zamanı | KARNİTİN GRUBU | | | KONTROL GRUBU | | |
| | Kapak Replasm. | Koroner Bypass | GENEL | Kapak Replasm. | Koroner Bypass | GENEL |
| Preop. | 2.37+0.6 | 2.33+0.5 | 2.35+0.7 | 2.39+0.8 | 2.09+0.2 | 2.23+0.6 |
| 30. dak. | 4.68+0.9 | 4.31+0.6 | 4.49+0.9 | 2.84+0.6 | 3.08+0.6 | 2.97+0.7 |
| 2. saat | 5.94+1.5 | 5.29+1.6 | 5.59+1.6 | 3.01+0.7 | 4.18+1.5 | 4.05+1.1 |
| 4. saat | 5.61+0.4 | 4.93+2.9 | 5.36+1.1 | 4.35+3.0 | 4.44+2.3 | 4.39+2.0 |
| 6. saat | 5.23+1.8 | 4.70+1.6 | 4.94+1.7 | 4.04+3.4 | 4.64+2.1 | 4.38+1.8 |
| 12. saat | 4.52+0.8 | 5.38+1.6 | 4.99+1.4 | 5.14+4.9 | 4.05+0.9 | 4.46+1.3 |
| 24. saat | 5.40+0.8 | 4.19+1.6 | 4.80+1.3 | 5.28+1.8 | 3.79+2.8 | 4.61+1.6 |

TABLO 3: Ortalama Kİ değerleri

Her iki grubun ameliyat öncesinde ölçülen Kİ değerleri arasında istatistiksel yönden önemli bir fark yoktur. Ameliyat sonrasında ise 30. dakikada ve 2. saatte ölçülen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur: 30.' için hesaplanan $t = 4.88394$, $SD = 30$, $p < 0.01$; 2. saat için hesaplanan $t = 2.73437$, $SD = 30$, $p < 0.02$. 4. saatten sonra ise ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemini yitirmektedir. Ancak 24 saatlik ölçümlerin zamana bağlı Kİ değerlerinin grafiği çizildiğinde (tablo 4) karnitin grubuna ait eğrinin altında kalan alan 119.9675 iken kontrol grubunda bu alan

99.029 olarak hesaplanmıştır. Bu alanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($t = 4.40815$, $SD = 5$, $p < 0.05$).



TABLO 4: Ortalama KI değerleri

| ORTALAMA SOL VENTRİKÜL STROKE WORK İNDEKS DEĞERLERİ ($gm \cdot m / m^2$) | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Ölçüm Zamanı | KARNİTİN GRUBU | | | KONTROL GRUBU | | |
| | Kapak Replasm. | Koroner Bypass | GENEL | Kapak Replasm. | Koroner Bypass | GENEL |
| Preop. | 22.3 + 5.84 | 37.9 + 12.92 | 30.15 + 12.62 | 20.82 + 7.65 | 25.05 + 7.53 | 23.08 + 7.63 |
| 30. dak. | 41.15 + 7.35 | 51.27 + 20.33 | 46.21 + 15.67 | 30.90 + 9.45 | 28.11 + 9.46 | 29.41 + 9.22 |
| 2. saat | 50.46 + 12.09 | 48.1 + 19.52 | 49.19 + 15.90 | 35.81 + 9.67 | 35.5 + 16.81 | 35.65 + 13.08 |
| 4. saat | 52.26 + 12.06 | 39.97 + 19.43 | 47.35 + 15.29 | 40.50 + 12.71 | 36.2 + 6.75 | 38.65 + 10.10 |
| 6. saat | 47.83 + 45.41 | 42.1 + 14.26 | 44.74 + 14.12 | 33.90 + 6.02 | 41.58 + 13.34 | 38.7 + 11.3 |
| 12. saat | 47.83 + 45.41 | 55.82 + 30.65 | 51.02 + 25.48 | 34.76 + 4.96 | 39.26 + 2.48 | 37.57 + 4.0 |
| 24. saat | 44.91 + 9.32 | 40.75 + 13.12 | 42.83 + 11.07 | 40.94 + 21.22 | 40.37 + 18.92 | 40.68 + 18.96 |

TABLO 5: Ortalama LVSWI değerleri

Kİ ölçümlerinde olduğu gibi LVSWİ ölçümlerinde de (tablo 5) her iki grubun ameliyat öncesi ortalamaları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktur. Ancak ameliyat sonrası 30. dakika ve 2. saatte yapılan ölçümlerin, karnitin grubunda daha yüksek olmak üzere, arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir: 30.' için hesaplanan $t = 3.72724$, $SD = 32$, $p < 0.01$; 2. saat için hesaplanan $t = 2.31544$, $SD = 32$, $p < 0.05$.

Yine zamana bağımlı olarak çizilen çizilen LVSWİ eğrilerinin (tablo 6) altında kalan alanlar ise karnitin grubunda 1113.054, kontrol grubunda ise 872.39 olarak hesaplanmıştır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemlidir: $t = 4.529$, $SD = 5$, $p < 0.01$. 4.saatten sonra yapılan hemodinamik ölçümlerdeki ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da karnitin grubu lehine bir artış olduğu gözlenmektedir. Kontrol grubunda 2. saatten sonra gözlenen artış, olgularda anestezinin etkisinin azalmasına bağlı olabilir.



TABLE 6: LVSWİ Eğrileri

Ayrıca pompadan ayrılma sırasında miyokard fonksiyonlarının bir göstergesi olarak, ameliyat sırasında pozitif inotropik ajanlara başlanması da, gruplar ve alt gruplar arasında χ^2 testine göre ayrı ayrı irdelenmiştir. "ameliyat sırasında pozitif inotropik ajanlara başlanma"dan söz edilirken, Anabilim Dalımızda ısıtma sırasında rutin olarak uygulanan tek başına herhangi bir vazodilatör kullanımı bu kavramın dışında

tutulmuştur. Bu istatistikte kullanılan veriler, yani gruplara ve başlanan destek sayısına göre olgu sayıları, tablo 7 de sunulmuştur. Bu tablodaki veriler farklı şekillerde kullanılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

| AMELİYAT ÇIKIŞINDA FARMAKOLOJİK DESTEK | | | | | | | | | |
|--|------------------|----------------|---|---|---|---------------|---|---|---|
| | | KARNİTİN GRUBU | | | | KONTROL GRUBU | | | |
| | DESTEK SAYISI | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| ALT GRUP | Kapak Replasmanı | 3 | 2 | 3 | 0 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| | Koroner Bypass | 6 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 3 | 1 |

TABLO 7: Pompa çıkışında pozitif inotropik destek gereksinimi.

-Ameliyat çıkışında farmakolojik destek gereksinimi karnitin grubunda 7, kontrol grubunda ise 13 olguda gerekmiştir (tablo 8). Buna göre yapılan 2x2 lik tabloda (tablo 7) $\chi^2 = 4.800$, $SD = 1$ ve $\alpha = 0.05$ olmak üzere sonuç anlamlıdır. Yani karnitin kullanımı pozitif inotropik destek gereksinimini anlamlı olarak azaltmıştır.

| | DESTEK GEREKSİNİMİ | | Toplam |
|----------------|--------------------|-----|--------|
| | Var | Yok | |
| Karnitin Grubu | 13 | 3 | 16 |
| Kontrol Grubu | 7 | 9 | 16 |
| Toplam | 12 | 20 | 32 |

TABLO 8: Genel Destek Gereksinimi

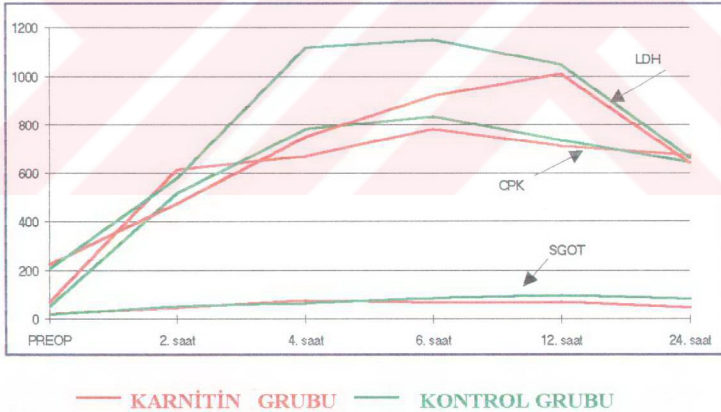
Karnitin grubundaki iki alt grubu kendi arasında incelemek amacıyla yapılan 2x2 lik ve 2x3 lük tabloların (tablo 7) χ^2 değeri sırasıyla 2.28571 ve 3.200'dür. Bu sonuçlar 1 ve 2 serbestlik derecelerinde iki alt grup arasında bu açıdan fark olmadığını göstermektedir. Aynı şekilde kontrol grubundaki alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında da çok daha küçük χ^2 değerleri elde edilmektedir. Yani karnitin kullanılmayan olgularda

farmakolojik destek gereksinimi, genel olarak karnitin kullanılanlara göre daha fazla olmuş, ancak alt gruplar arasında fark olmamıştır. Koroner bypass yapılan 16 olgu arasında karnitin kullanımının farmakolojik destek gereksinimi açısından fark yaratıp yaratmadığını anlamak için kurulan tablonun χ^2 değeri 5.445, serbestlik derecesi 1 olup $\alpha = 0.05$ düzeyinde sonuç anlamlıdır. Oysa aynı yöntemle yapılan istatistikte kapak replasmanı uygulanan bütün olgular arasında karnitin kullanımının pozitif inotropik destek gereksinimini azalttığı yönünde istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

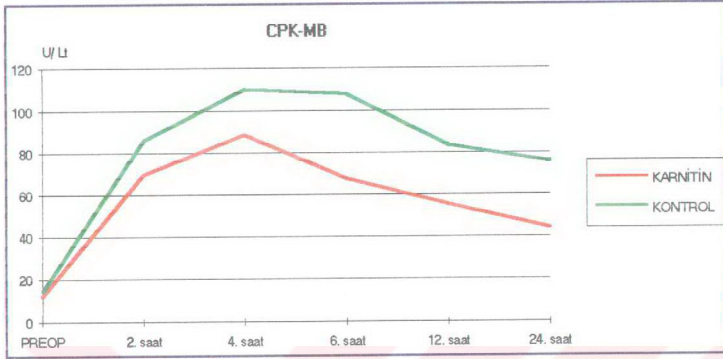


BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Tüm olgularda ameliyat öncesinde ve sonrasında 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinde CPK, CPK-MB, SGOT ve LDH ölçüldü. İki grup arasında ameliyat öncesinde yapılan ölçümlerde 4 parametre yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark yoktu. Ameliyat sonrasında ise tüm biyokimyasal parametrelerde kontrol grubunda daha çok olmakla birlikte artışlar gözlemlendi ve bu artışlar 24. saatten sonra düşme eğilimi gösterdi. Ancak CPK, SGOT ve LDH ölçümlerinin zamana bağımlı çizilen eğrilerinin (tablo 9) altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Yalnızca karnitin grubunda CPK-MB değerlerindeki artışın kontrol grubuna göre daha az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak yüksek oranda önemli olduğu belirlendi: $t = 6.81$, $SD = 32$, $p < 0.01$ (Tablo 10).



TABLO 9: Enzim düzeyleri



TABLO 10: CPK-MB değerleri

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi ameliyat sonrası dönemde miyokardiyal kreatinkinaz düzeyleri karnitin kullanılan grupta, istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere, daha düşük olmuştur. Çizilen bu eğrilerin altında kalan alanlardan karnitin grubuna ait olanın büyüklüğü 1475 ünite saattir. Oysa kontrol grubunda bu alanın büyüklüğü 2101 ünite saattir. Karnitin kullanılmasıyla CPK-MB ölçümlerinde gözlenen bu farklılık, ameliyat sonrası ilk 24 saatlik dönem boyunca istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır.

METABOLİK ÖLÇÜMLER

1- Karnitin Düzeylerindeki Değişmeler

Total karnitin düzeyleri, aortik kros klemp başlangıcında ve bitişinde alınan örneklerdeki ölçümlerin birbirine oranlanması olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde elde edilen oranlar tablo 11'de sunulmuştur. Bu oranlar arasındaki fark ise çiftli t testine göre irdelendiğinde karnitin grubundaki total karnitin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ($t = 3.28172$, $SD = 15$, $p < 0.01$), kontrol grubundakilerin ise azaldığı ($t = 3.50701$, $SD = 13$, $p < 0.01$) belirlendi.

| KARNİTİN DÜZEYLERİNDE DEĞİŞME | | | | | |
|-------------------------------|-------------|------|---------------|-------------|------|
| KARNİTİN GRUBU | | | KONTROL GRUBU | | |
| OLGU NO: | KAPAK REPL. | AKBG | OLGU NO: | KAPAK REPL. | AKBG |
| 1 | 1.66 | 1.19 | 1 | 0.42 | 0.24 |
| 2 | 1.41 | 2.36 | 2 | 0.76 | 0.14 |
| 3 | 1.13 | 3.80 | 3 | | 0.09 |
| 4 | 0.40 | 2.68 | 4 | 0.50 | 0.13 |
| 5 | 2.68 | 2.50 | 5 | 0.25 | 0.41 |
| 6 | 1.06 | 2.41 | 6 | | 0.25 |
| 7 | 12.74 | 2.33 | 7 | 0.77 | 0.42 |
| 8 | 1.20 | 3.80 | 8 | 0.56 | |

TABLO 11

2- Laktik Asit Ölçümleri

Laktik asit ölçümlerine ait sonuçlar tablo 12 ve 13 te sunulmuştur. Tablo 12 de görüldüğü gibi karnitin grubunda laktik asit düzeyleri koroner bypass ve kapak replasmanı alt gruplarının ikisinde de artış göstermiştir.

| KARNİTİN GRUBU: LAKTİK ASİT DÜZEYLERİ (mg/dL) | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------------------------|-------------|--------------|
| KAPAK REPLASMANI YAPILAN OLGULAR | | | KORONER BYPASS YAPILAN OLGULAR | | |
| OLGU NO: | AKK ÖNCESİ | AKK SONRASI | OLGU NO: | AKK ÖNCESİ | AKK SONRASI |
| 1 | 11.5 | 13.27 | 1 | 7.1 | 11 |
| 2 | 17.1 | 30.2 | 2 | 13.1 | 17.1 |
| 3 | 8.67 | 14.2 | 3 | 11.2 | 15.3 |
| 4 | 7.3 | 28.8 | 4 | 11.4 | 24.4 |
| 5 | 19.6 | 37 | 5 | 14.7 | 21.7 |
| 6 | 8.5 | 17.6 | 6 | 10.14 | 13.8 |
| 7 | 19.1 | 27 | 7 | 18.1 | 23.6 |
| 8 | 8.5 | 10.8 | 8 | 5.67 | 8.87 |
| ORTALAMA | 12.53 + 5.20 | 22.35 + 9.59 | ORTALAMA | 11.41 + 4.0 | 16.96 + 5.81 |
| 16 OLGUNUN | AKK ÖNCESİ | | AKK SONRASI | | |
| GENEL ORTALAMASI | 11.96 + 4.53 | | 19.65 + 8.15 | | |

TABLO 12

Kapak replasmanı yapılan olgularda %78.37 oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur: $t = 2.54571$, $SD = 14$, $p < 0.05$. Koroner bypass uygulanan olgularda ise %48.64 lük bir artış olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak genel ortalamadaki %64.29 luk artış istatistiksel olarak anlamlıdır: $t = 3.29509$, $SD = 30$, $p < 0.01$.

Kontrol grubuna ait laktik asit ölçümleri ise aşağıdaki tablo 13 te görülmektedir. Bu grupta kapak replasmanı alt grubunda yer alan 3 nolu olguya ait anormal yüksek sonuçlar çıkarılarak yapılan istatistiklerde bu alt grupta AKK öncesi 12.80 ± 4.89 olan laktik asit düzeyi AKK sonrasında %82.57 lik bir artışla 23.37 ± 5.41 'e yükselmektedir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur: $t = 3.82642$, $SD = 12$, $p < 0.01$.

Karnitin grubunun aksine bu grupta koroner bypass uygulanan olgularda görülen %60.58 lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur: $t = 2.56727$, $SD = 14$, $p < 0.0595$.

| KONTROL GRUBU: LAKTİK ASİT DÜZEYİ | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| KAPAK REPLASMANI YAPILAN OLGULAR | | | KORONER BYPASS YAPILAN OLGULAR | | |
| OLGU NO: | AKK ÖNCESİ | AKK SONRASI | OLGU NO: | AKK ÖNCESİ | AKK SONRASI |
| 1 | 15.8 | 27.9 | 1 | 31.2 | 45 |
| 2 | 19.2 | 19.8 | 2 | 10.83 | 18.5 |
| 3 | 46.3 | 89.6 | 3 | 21.2 | 32.4 |
| 4 | 16.1 | 24.5 | 4 | 16.1 | 25.5 |
| 5 | 14.7 | 24.6 | 5 | 9.6 | 21.9 |
| 6 | 6.6 | 30.3 | 6 | 7.5 | 22 |
| 7 | 10.4 | 13.8 | 7 | 21 | 33 |
| 8 | 6.86 | 22.7 | 8 | 25.5 | 31.2 |
| ORTALAMA | 16.99 + 12.67 | 31.60 + 23.90 | ORTALAMA | 17.86 + 8.32 | 28.68 + 8.53 |
| 16 OLGUNUN | AKK ÖNCESİ | | AKK SONRASI | | |
| GENEL ORTALAMASI | 17.42 + 10.37 | | 30.16 + 17.43 | | |

TABLO 13

Yine genel ortalamalarda 3 nolu kapak replasmanı olgusu çıkarılarak 15.5 ± 7.20 den 26.2 ± 7.51 'e yükselen laktik asit düzeyindeki %69.03 lük artış istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı bulunmuştur: $t = 3.98313$, $SD = 28$, $p < 0.001$. Karnitin ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise AKK öncesi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AKK sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır: $t = 2.045$, $SD = 29$, $p < 0.0595$. Bir başka deyişle, karnitin kullanılmadığında miyokarda daha çok laktik asit oluşmuştur.

3- Oksijenizasyon Ölçümleri

Olgularda ayrıca ilk ve son kardiyoplejiler verilmeden hemen önce, kardiyopleji sıvısının içerdiği total oksijen kontenti hesaplanarak laktik asit ölçümü için alınan kan örneğindeki oksijen kontenti ile arasındaki fark kardiyopleji verilme süresine bölünerek her kalbin 1 dakikada tükettiği total oksijen miktarları hesaplandı. Olguların kalp ağırlıkları ölçülemediğinden, dakikada tüketilen total oksijen miktarını karşılaştırılabilir hale getirmek amacıyla son "hot shot", yani miyokardın oksijen kullanımını arttırmak amacıyla uygulananan, kardiyopleji verildiğinde hesaplanan değer, baz olarak alınan ilk kardiyopleji verildiğinde hesaplanan değere bölündü. Bu şekilde elde edilen oranlar tablo 14 te sunulmuştur:

| MİYOKARDIN OKSİJEN TÜKETİMİNDEKİ ARTIŞ ORANI | | | | | |
|--|------------------------|----------------------|----------------|------------------------|----------------------|
| KARNİTİN GRUBU | | | KONTROL GRUBU | | |
| Olgu No | Kapak Replasmanı Grubu | Koroner Bypass Grubu | Olgu No | Kapak Replasmanı Grubu | Koroner Bypass Grubu |
| 1 | 7.5949 | 3.4590 | 1 | 1.3793 | 1.7826 |
| 2 | 4.3800 | 5.2918 | 2 | 4.0072 | 3.7210 |
| 3 | 6.7501 | 6.002 | 3 | 1.2578 | 1.3157 |
| 4 | 3.2190 | 2.6315 | 4 | 5.4933 | 3.9259 |
| 5 | 3.3333 | 3.3661 | 5 | 1.2064 | 2.4250 |
| 6 | 5.6363 | 10.7440 | 6 | 3.9849 | 1.000 |
| 7 | 4.9203 | 4.1857 | 7 | 5.0808 | 2.1784 |
| 8 | 10.3304 | 15.2154 | 8 | 2.000 | 1.5729 |
| ORTALAMA | 5.7702 + 2.3969 | 6.3616 + 4.3902 | ORTALAMA | 3.0507 + 1.7883 | 2.2397+ 1.0770 |
| GENEL ORTALAMA | 6.0663 ± 3.4303 | | GENEL ORTALAMA | 2.6455 ± 1.4866 | |

TABLO 14

Tabloda görülebileceği gibi karnitin grubundaki olgulardaki oksijen tüketimindeki artış oranı kontrol grubunun iki katından fazladır ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıdır: $t = 3.66044$, $SD = 30$, $p < 0.01$. Yine her iki grup arasında kapak replasmanı ve koroner bypass uygulanan olgular birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında, karnitin kullanımının miyokardın oksijen kullanımını alt gruplar arasında da istatistiksel olarak önemli oranda arttırdığı belirlenmiştir: Kapak replasmanı grubunda $t = 2.5724$, $SD = 14$, $p < 0.05$; koroner bypass grubunda ise $t = 2.5790$, $SD = 14$, $p < 0.05$ olmuştur.

TARTIŞMA

Genel bilgiler bölümünde yer alan daha önceki çalışmalarda akut veya kronik iskemide miyokardiyal karnitin düzeylerinin azaldığı, yağ asiti kullanımının azaldığı, açil koenzim Aların ve uzun zincirli açil karnitinlerin mitokondri ve hücre zarları içinde biriktiği, glukozun anaerobik kullanımının arttığı tüm bunların sonucunda miyokardın enerji üretiminin azaldığı, ultrastrüktürel yapısının bozulduğu ve kasılma gücünün azalıp aritmi sıklığının arttığı belirlenmişti. Ameliyat öncesi karnitin verilmesi ile koroner arter hastalarından preoperatif dönemde alınan doku örneklerinde serbest karnitin düzeylerinin normale gelmesi ile miyokardiyal metabolizma parametrelerinin düzeldiği gösterilmiştir (51).

Bu çalışmada ise ameliyat öncesi karnitin düzeyi ne olursa olsun, aortik kros klemp konulmasıyla başlayan iskemik arrest sürecinde, gelişmiş miyokardiyal korunma yöntemlerine karşın, miyokardiyal karnitin düzeylerinde değişme olup olmadığı doğrudan araştırılmış, miyokard işlevleri çeşitli yöntemlerle değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmanın sonuçları üç grup altında irdelenebilir:

- A. Metabolik
- B. Hemodinamik
- C. Biyokimyasal

A. Metabolik Ölçümler:

1. Karnitin düzeyleri:

Tablo 11 de sunulan ölçümlerde görüldüğü gibi, kardiyopleji sıvısına karnitin eklenmediğinde miyokardiyal karnitin düzeyleri kendi bazal değerinin altına düşmüştür. Kontrol grubunda görülen miyokard dokusundaki total karnitin düzeylerindeki azalma, birden çok sayıda kardiyopleji uygulamaları nedeniyle, serbest karnitin ve esterlerinin miyokarddan yıkılıp gitmesine bağlı olabilir. Çalışmanın sonuçlarına göre, iskemik

arrest ve reperfüzyon süresince, tüm kardiyoplejilere karnitin eklenmesiyle miyokardın serbest karnitine olan gereksiniminin karşılandığı söylenebilir. Karnitin eklenmesiyle elde edilen bu artış, diğer metabolik, hemodinamik ve biyokimyasal ölçümlerdeki olumlu sonuçlarla uyum içindedir.

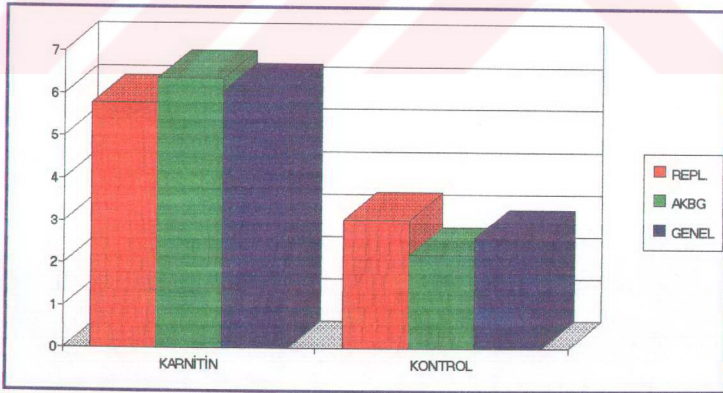
2. Laktik asit düzeyleri:

Her iki grupta da laktik asit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı artışlar göstermiştir. Her iki grupta da kapak replasmanı yapılan 16 olguda laktik asit düzeylerinde benzer yükselmeler görülmüştür: karnitin grubunda %78.37, kontrol grubunda %82.57. Her iki yükseliş te istatistiksel olarak anlamlıdır. Oysa grupların kendi içlerine bakıldığında kontrol grubunun her iki alt grubundaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı iken, karnitin grubunda ise yalnızca koroner bypass uygulanan olgularda anlamlı değildir. Kontrol grubunda koroner bypass uygulanan olgularda görülen %60.58 lik artış istatistiksel olarak anlamlıdır. Oysa karnitin grubunda koroner bypass uygulanan olgularda ise %48.64 lük bir artış olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ya da bir başka deyişle, laktik asidoz açısından, bu sonuçlarla karnitin miyokardiyal metabolizmayı koruyucu etkisinin koroner bypass uygulanan olgularda, yani kronik miyokardiyal iskemide, ortaya çıktığı söylenebilir. Literatürde de pek çok çalışmada akut iskemi ve koroner arter hastalığı ile karnitin ilişkisi araştırılmış ve karnitin olumlu etkisi gösterilmiştir (27, 35, 38, 49, 50, 51, 73, 80, 81, 82, 83, 84, 85).

3. Oksijenizasyon Ölçümleri:

Yerel soğutma, değişik sıcaklıkta verilen kan kardiyoplejileri gibi gelişmiş miyokardiyal korunma yöntemlerine karşın, aortik kros klemp uygulaması ve kros klempin kaldırılması miyokardda iskemik ve reperfüzyon hasarlarına yol açmaktadır. Kardiyopleji solusyonlarının miyokard metabolizmasının değişik ara ürünleriyle zenginleştirilmesiyle reperfüzyon döneminde oksidatif metabolizmayı hızlandırmak,

yani miyokardın oksijen alımını ve kullanımını arttırmak için çalışmalar önerilmekte ve yapılmaktadır (86, 87, 88). Burada temel beklenti, reperfüzyon döneminde oksidatif metabolizmanın hızlanması ve serbest oksijen radikallerinin engellenmesiyle miyokardın ultrastrüktürel hasarının azalacağıdır (89, 54, 55, 57, 83, 90). Son yıllarda dünyada miyokardın oksijen kullanımını arttırmak amacıyla yaygın olarak "hot shot" kardiyopleji uygulanmaktadır. Bu çalışmada da, hot shot kardiyopleji verilmesi sırasındaki miyokardın oksijen alımının oksidatif metabolizmayı iyi bir şekilde yansıttığı düşüncesiyle, bu süredeki oksijen kullanımını bazal değer olarak kabul edilen ilk doz kardiyopleji sırasında ölçülen değere oranlanarak elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Bilindiği gibi normal çalışan kalbin oksijen tüketimi potasyumlu kardiyoplejilerle durdurulmuş kalbin oksijen tüketiminin yaklaşık 5 katıdır (91). Bu çalışmada elde edilen artış oranları ise karnitin grubunda 6.06, kontrol grubunda ise 2.64 olmuştur (Tablo 15). Bu sonuçlar ayrıca karnitinin oksijen kullanımını belirgin bir şekilde arttırdığını ortaya koyan diğer çalışmalarla uygunluk içindedir ve reperfüzyon döneminde miyokardiyal oksijen kullanımını normal çalışan kalbinkine kadar arttırdığını göstermektedir.



TABLO 15: Miyokardın Oksijen Kullanımındaki Artış Oranları

Karnitin kullanılmayan grupta miyokardiyal oksijen kullanımındaki artış kapak replasmanı yapılan olgularda koroner bypass yapılanlara göre daha çoktur, ya da bir başka deyişle oksijen kullanımındaki en az artış karnitin kullanılmayan koroner bypass uygulanan olgularda olmuştur. Bu sonuç 16 olgudan oluşan kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, oksijen kullanımındaki en büyük artışın karnitin kullanılan ve koroner bypass uygulanan olgularda olması ile birlikte düşünüldüğünde dikkat çekicidir. Lapenna ve arkadaşlarınca yüksek karnitin konsantrasyonlarının koroner kan akımını arttırdığı belirlenmiştir (84), bir başka grup tarafından da L-karnitin bir analogu olan L-propionil karnitin reperfüzyondaki kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (92). Koroner arter hastalığı nedeniyle kan akımının azalmış olması sonuçlardaki bu farkı doğurmuş olabilir ve buradan yola çıkarak, kronik miyokardiyal iskemisi olup ta açık kalp ameliyatına alınan olgularda oksijen kullanımını arttıran bir metabolik substrata daha fazla gereksinim olduğundan söz edilebilir.

B. Hemodinamik Ölçümler

Karnitin iskemi ve reperfüzyonda kalbin kasılma gücünü arttırdığı daha önceki çalışmalarla gösterilmişti (50, 87, 78). Bu çalışmada da karnitin ameliyat sonrasındaki ilk 24 saatte KI ve LVSWI değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı, bu farkın en büyük nedeninin ise ilk 2 saatteki artışlar olduğu belirlendi. Bir başka deyişle hastanın pompadan ayrılmaya çalışıldığı ve reperfüzyon hasarının en etkili olduğu ilk saatlerde, karnitin ventrikül fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemektedir. Bu sırada hastada doğan pozitif inotropik destek gereksinimi de karnitin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azdır ve bu istatistiksel farkı yaratan da koroner bypass uygulanan olgulardır. Kapak replasmanı yapılan olgularda karnitin verilmesi, farmakolojik destek gereksinimini etkilememiştir. Bu sonuç laktik asit düzeylerinin sonuçlarıyla yapılan istatistiklerle uyum içindedir. Hatırlanacağı gibi laktik asit

bypass uygulanan olgulardı. Aynı şekilde oksijen kullanımındaki artış karnitin kullanılmayan gruptaki koroner bypass uygulanan olgularda en az düzeyde gerçekleşmişti.

C. Biyokimyasal Ölçümler

Çalışmaya alınan 32 olguda da CPK, CPK-MB, SGOT ve LDH değerlerinde, kontrol grubunda daha çok olmak üzere, yükselmeler görülmekle birlikte yalnızca CPK-MB değerlerindeki artışların karnitin verilmesiyle istatistiksel olarak azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç diğer çalışmalarla ancak bu yönden benzerlik göstermektedir (10, 42).

Özet olarak kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmesiyle; iskemik arrest süresince miyokardiyal karnitin düzeylerinde görülen azalma engellenmiş hatta artış sağlanmış, miyokardın oksijen kullanabilme kapasitesi belirgin bir şekilde artırılarak salt bu amaçla verilen hot shot kardiyoplejiden daha çok yarar sağlanmıştır. Bu da daha az laktik asit ve CPK-MB değerlerinin oluşmasıyla gösterilmiştir. Tüm bu metabolik değişmelerle ortaya çıkan net sonuç, karnitin kullanımı ile daha iyi hemodinamik performansın elde edilmesi olmuştur. Bu nedenle, açık kalp ameliyatlarında daha iyi bir miyokard korunması sağlamak amacıyla, özellikle kronik iskemisi olan ya da ventrikül ventrikül skoru düşük olan koroner arter hastalarında, kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmesinin yararlı olacağı kamsındayım.

LİTERATÜR

- 1: Harper P, Waldström C, Cederbald G. Carnitine Measurements in Liver, Muscle Tissue and Blood in Normal Subjects. *Clinical Chemistry*, 1993; 39(4): 592-9.
- 2: Petrykowski WV, Ketellsen UP, Schimidt-Summerfield E, Penn D, Sawicka E, Struck E, Lehnert W, Haap K, Strassburg HM. Primary systemic carnitine deficiency under successful therapy: clinical, biochemical, ultrahistochemical and renal clearance studies. *Clinical Neuropathology*, 1985; 4(2): 63-71.
- 3: İno T, Sherwood G, Benson LN, Wilson G, Freedom R, Rowe RD. Cardiac manifestations in disorders of fat and carnitine metabolism in infancy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1301-8.
- 4: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy*. Academic Press Ltd. London, 1992, sayfa 5.
- 5: Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, Policicchio A, Neveola E, Rossini A, Attisano T, Ambrosio G, Siliprandi N, Angelini C. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation* 1988; 77(4): 767-773.
- 6: De Ritis G, Picardo S, Brancadoro D, Falcone M, Miletta M, Brugnoli L, Quaglione R. The effect of carnitine in patients using artificial pacemakers. *Current Therapeutic Research*, 1989 Dec.; 46(6): 1027-33.
- 7: Spagnoli LG, Palmieri G, Mauriello A, Vaccha GM, D'Iddio S, Giorelli G, Corsi M. Morphometric Evidence of the Trophic Effect of L-Carnitine on Human Skeletal Muscle. *Nepron* 1990; 55: 16-23.
- 8: Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, Di Lisa F. Carnitine: metabolism and clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta*, 1989;183: 3-12.

- 9: Pepine CJ. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clinical Therapeutics*, 1991; 13(1): 3-22.
- 10: Laschi R. L-Carnitine and Ischemia. *Fondazia Sigma-Tau*. 1987.
- 11: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy. *Academic Press Ltd. London*, 1992, sayfa 22.
- 12: Pierpont ME, Judd D, Goldenberg IF, Ring WS, Olivieri MT, Pierpont GL. Myocardial carnitine in end stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989 Jul 1; 64(1): 56-60.
- 13: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy. *Academic Press Ltd. London*, 1992, sayfa 403-409.
- 14: Schulz H. Regulation of fatty acid oxidation in heart. *J Nutr* 1994 Feb; 124(2): 165-70. (özet)
- 15: Tripp ME. Developmental cardiac metabolism in health and disease. *Pediatr Cardiol*. 1989 Summer; 10(3): 150-8.
- 16: Natali A, Santoro D, Brandi LS, Faraggiana D, Ciociaro D, Pecori N, Buzzigoli G, Ferrannini E. Effects of acute hypercarnitinemia during increased fatty substrate oxidation in man. *Metabolism*. 1993 May; 42(5): 594-600.
- 17: Matheus CK, Van Holde KE. *Biochemistry. The Benjamin/ Cummings Publishing Comp. Inc.* 1990. Sayfa 578.
- 18: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy. *Academic Press Ltd. London*, 1992, sayfa 13-33.

- 19: De-Leonardis V, Neri B, Bacalli S, Cinelli P. reduction of cardiac toxicity of anthracyclines by L-carnitine: preliminary overview of clinical data. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1985; 5(2): 137-42.
- 20: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy.* Academic Press Ltd. London, 1992, sayfa 14.
- 21: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy.* Academic Press Ltd. London, 1992, sayfa 31.
- 22: Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopio A, Bagiella E, Corsi M. High doses of L- carnitine in acut myocardial infarction: Metabolic and antiarrhythmic effects. *European Heart Journal* 1989; 10: 502-8.
- 23: Williams DL, Marks V. *Biochemistry In Clinical Practice.* Londra, William Heinemann Medical Books Ltd; sayfa 441, 1983.
- 24: Scott T, Eagleson M. *Concise Encyclopedia Biochemistry, Second Ed.* Berlin; Walter de Gruyter; sayfa 511, 1988.
- 25: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G, Laschi R. *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy.* Academic Press Ltd. London, 1992, sayfa 405.
- 26: Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Molecular Cell Biology.* New York; Scientific American Books Inc; sayfa 880, 1986.
- 27: Duncker DJ, Saessen LM, Bartels GL, van- Meegen JR, McFalls EO, Krams R, Bezstarosti K, Larners JM, Verdouw PD. L- propionylcarnitine does not effect myocardial metabolic or functional response to chronotropic and inotropic

- situmulation after repetitive ischemia in anesthized dogs. *J Cardivasc Pharmacol.* 1993 Sep; 22(3): 488-98.
- 28: Glatz JF, Vork MM, van-der-Vusser GJ. Significance of cytoplasmic fatty acid binding protein for the ischemic heart. *Mol Cell Biochem.* 1993 Jun. 9-23; 123(1-2):167-73 (özet).
- 29: Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Molcular Cell Biology.* New York; Scientific American Bokks Inc; sayfa 87, 1986.
- 30: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. Laschi R. *L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function To Therapy.* Academic Press Ltd. London, 1992, sayfa 14.
- 31: Bloom & Fawchett. *A Textbook of Histology,* 11. Ed. WB Saunders Comp; sayfa 3-5, 1986.
- 32: Silvestri F, Bussani R. Hypoxic Right ventricular cardiomyopathy. A morphological and pathogenetic study om the myocardial atrophy and fatty inhibition. *Pathologica.* 1990 Nov-Dec; 82(1082): 593-616 (özet).
- 33: Bressler R, Goldman S. A role of fatty acid oxidation in cardiac hypertrophy. *Cardioscience* 1993 Sep; 4(3): 133-42 (özet).
- 34: Micheletti R, Di-Paola ED, Schiavone A, English E, Benatti P, Capasso JM, Anversa P, Bianchi G. Propionyl L-carnitine limits chronic ventricular dilatation after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol.* 1993 Apr; 264(4 pt 2) : H 1111-7 (özet).
- 35: Wu J, Corr PB. Influence of long chain acylcarnitines on voltage dependent calcium current in adult ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1992 Aug; 263(2 pt 2): H410-7 (özet).
- 36: Duran M, Loof NE, Ketting D, Dorland L. Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990 May; 28(5): 359-63 (özet).

- 37: Pauly DF, Kirk KA, McMillin JB. Carnitine palmitoyltransferase in cardiac ischemia. A potential site for altered fatty acid metabolism. *Circ Res.* 1991 Apr; 68(4): 1085-94.
- 38: Yokota S, Hironaka Y, Ohara N. Effects of L-carnitine on membrane potential derangements induced by palmitoylcarnitine and anoxia in isolated superfused guinea pig papillary muscle. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989 Nov; 66(2): 179-90 (özet).
- 39: Suzuki Y, Kamikawa T, Yamazaki N. Effect of L-carnitine on cardiac hemodynamics. *Jpn Heart J.* 1981 Mar; 22(2): 219-25 (özet).
- 40: Brooks Y, Goldberg R, Holland R. Carnitine induced effects on cardiac and peripheral hemodynamics. *J Clin Pharmacol.* 1977; 17: 561-8.
- 41: Bressler R, Gay R, Copeland JG, Bahl JJ, Bedotto J, Goldman S. Chronic inhibition of fatty acid oxidation: new model of diastolic dysfunction. *Life Sci.* 1989; 44(25): 1897-906 (özet).
- 42: Di Biase M, Biasco G, Rizzon P. The role of metabolic therapy in myocardial infarct. *Cardiologia.* 1991 Dec; 36(12 suppl 1): 389-92 (özet).
- 43: Fujisawa S, Tachikawa N, Murakami E, Masuda M, Mizutani S, Mizutani M, Hirose Y, Yamada H, Fujita K, Hasabe T. Limitation of experimental infarct size by levo-carnitine chloride, a new mitochondrial function reactivating agent. *Nippon Yakirugaku Zasshi.* 1990 Nov; 96(5): 227-42 (özet).
- 44: Kobayashi A, Suzuki Y, Kamikawa T, Hayashi H, Masamura Y, Nishihara K, Abe M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias after coronary reperfusion. *Jpn Circ J.* 1983 May; 47: 536-42.

- 45: Giordano MP, Corsi M, Roncarolo P, Falcone M, Gabasio C. Effects of L-carnitine on systolic time intervals in coronary artery disease. *Current Therapeutic Research* 1983 Feb; 33(2).
- 46: Ferrari R, Cucchini F, Visioli O. The metabolic effects of L-carnitine in angina pectoris. *Int J Cardiol.* 1984 Feb; 5(2): 213-6.
- 47: Referzo G, Bessone A, Rebaudo F, Tibaldi M. Effects of high dose L-carnitine on myocardial lactate balance during pacing induced ischemia in ageing subjects. *Current Therapeutic Research*, 1986 Aug; 40(2): Reprint.
- 48: Chechi A, Lai C, Onnis E, Orani E, Pirisi R, Pisano MR, Soro A, Corsi M. Propionyl L-carnitine in stable effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990 Apr; 4(2): 481-6.
- 49: Fujiwara M, Nakano T, Tamoto S, Yamada Y, Fukai M, Takada K, Ashida H, Shimada T, Ishihara T, Seki T. Effect of L-carnitine in patients with ischemic heart disease. *J Cardiol.* 1991 Nov; 21(2): 493-504 (özet).
- 50: Duan JM, Karmazyn M. Effect of D,L-carnitine on the response of the isolated heart of the rat to ischemia and reperfusion. *Br J Pharmacol.* 1989 Dec; 98(4): 1319-27.
- 51: Bohles H, Noppeney T, Akçetin Z, Rein J, Von Der Emde J. The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Current Therapeutic research*, 1986 Mar; 39(3): 429-35.
- 52: Karmazyn M. Ischemic and reperfusion injury in the heart. Cellular mechanisms and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991 Jun; 69(6): 719-30 (özet).

- 53: Corr PB, Healers GP, Yamada KA. Mechanisms contributing to the arrhythmogenic influences of alpha 1 adrenergic stimulation in the ischemic heart. *Am J Med.* 1989 Aug 16; 87(2A): 19S-25S (özet).
- 54: Pecker L, Valenza M, Serbinova E, Starke-Reed P, Frost K, Kagan V. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionylcarnitine against ischemia-reperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys.* 1991 Aug 1; 282(2): 533-7 (özet).
- 55: Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am Heart J.* 1992 Jun; 123(6): 1726-7 (let.).
- 56: Ferrari-R; Ciampalini-G; Agnoletti-G; Cargnoni-A; Ceconi-C; Visioli-O. Effect of L-carnitine derivatives on heart mitochondrial damage induced by lipid peroxidation. AD: University of Brescia, *Pharmacol-Res-Commun.* 1988 Feb; 20(2): 125-32
- 57: Reznick AZ, Kagan V, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova E, Pecker L. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys.* 1992 Aug 1; 296(2): 394-401 (özet).
- 58: Canale C, Terrachini V, Biagini A, Vallebona A, Masperone MA, Valice S, Castellano A. Bicycle ergometer and echocardiographic study in healthy subjects and patients with angina pectoris after administration of L-carnitine: semiautomatic computerized analysis of M-mode tracing. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988 Apr.; 26(4): 211-4.
- 59: Chechi A, Lai C, Angelino F, Trucco G, Caponetto S, Mereto E, Rosolen G, Manzoli U, Schiovani G, Reale A, Romeo F, Rizzon P, Sorgente L, Strano A, Novo S, Immordino R. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985; 23(10): 569-572.

- 60: Orlando G, Rusconi C. Oral L-carnitine in the treatment of chronic cardiac ischemia in elderly patients. *Clin Trials J.* 1986; 23: 338-44.
- 61: Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, Hayashi H, Masamura Y, Nishihara K, Abe M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J.* 1984 Jul; 25(4): 587-97.
- 62: Raziola R, Scrutinio D, Mangini SG, Ricci A, Mastropasqua F, Valentini G, Ramunni G, Tatoro-Fila G, Rizzon P. Propionyl L-carnitine: a new compound in the metabolic approach to the treatment of effort angina. *Int J Cardiol.* 1992 Feb; 34(2): 167-72.
- 63: Pepine CI. New thought of pathophysiology and therapy of ischemic heart disease. *Cardiologia* 1991 Dec; 36(12 Suppl 1): 373-7 (özet).
- 64: Ghidini-O; Azzurro-M; Vita-G; Sartori-G. Evaluation of the therapeutic efficacy of L-carnitine in congestive heart failure. *Int-J-Clin-Pharmacol-Ther-Toxicol.* 1988 Apr; 26(4): 217-20.
- 65: Masamura Y, Kobayashi A, Yamazaki N. Myocardial free carnitine and acylcarnitine levels in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J.* 1990 Dec; 54(12): 1471-6 (özet).
- 66: Regitz V, Bossaller C, Strasser R, Muller M, Shug AL, Fleck E. Metabolic alterations in and stage and less severe heart failure- myocardial carnitine decreases. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990 Sep; 28(9): 611-7 (özet).
- 67: Hayashi-H; Suzuki-Y; Masamura-Y; Kamikawa-T; Kobayashi-A; Yamazaki-N. Effects of L-carnitine on action potential of canine papillary muscle impaired by long chain acyl carnitine. *Jpn-Heart-J.* 1982 Jul; 23(4): 623-30 (özet).
- 68: Kurz T, Yamada KA, Da Torre SD, Corr PB. Alpha 1 adrenergic system and arrhythmias in ischemic heart disease. *Eur Heart J.* 1991 Dec; 12 Suppl F: 88-98.

- 69: Allely MC, Brown CM, Kenny BA, Kilpatric AT, Martin A, Spedding M. Modulation of alpha 1 adrenoceptors in rat left ventricle by ischemia and acyl carnitines: protection by Ranazolone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993 Jun; 21(6): 869-73 (özet).
- 70: Duan JM, Moffat MP. Protective effects of D,L-carnitine against arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or reperfusion. *Eur J Pharmacol.* 1991 Jan 17; 192(3): 355-63.
- 71: Palazzuoli V, Modillo S, Faglia S, D'Aprile N, Camporeale A, Gennari C. Ther evaluation of antiarrhythmic activity of L-carnitine and propafenone in ischemic cardiopathy. *Clin Ther.* 1993 Feb; 142(2): 155-9 (özet).
- 72: Gasparetto A, Corbucci GG, De Blasi RA, Antonelli M, Bagiella E, D'Iddio S, Trevisani J. Influence of acetyl L-carnitine infusion on hemodynamic parameters and survival of circulatory shock patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1991; 11(2): 83-92 (özet).
- 73: Da Torre SD, Creer MH, Pogwizd SM, Corr PB. Amphiphatic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart. *J Moll Cell Cardiol.* 1991 Feb; 23 Suppl 1: 11-22 (özet).
- 74: Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N. effect of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J.* 1982; 23: 349-59 (özet).
- 75: Savica V, Bellinghieri G, Di Stefano C, Corvaja E, Consolo F, Corsi M, Maccari F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G. Plasma and muscle carnitine levels in hemodialysis patients with morphological- ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron,* 1983; 35: 232-36 (özet).
- 76: Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Iimura O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J.* 1985 Dec; Vol 1 (özet).

- 77: Ferrari R, Ceconi R, Curello S, Pasini E, Visioli O. Protective effect of propionyl L-carnitine against ischemia and reperfusion damage. *Moll Cell Biochem.* 1989 jun27-jul 24; 88(1-2): 161-8 (özet).
- 78: Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, Schonfeld DH, Cox PH, Kruijssen HA, Knufman NM. Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionyl carnitine in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992 Jul; 20(1): 157-64 (özet).
- 79: Ferrari-R; Cucchini-F; Visioli-O. The metabolical effects of L-carnitine in angina pectoris. *Int-J-Cardiol.* 1984 Feb; 5(2): 213-6 (özet).
- 80: Davini P, Bigiagli A, Lamanna f, Boem A. Controlled study on L-carnitine in post infarction. *Drugs Exp Clin Res.* 1992, 18(8): 355-65 (özet).
- 81: Pucciarelli G, Mastursi M, Latte S, Sacra C, Setaro A, Lizzadro A, Nolfè G. The clinical and hemodynamic effects of propionyl L-carnitine in the treatment of congestive heart failure. *Clin Ter.* 1992 Nov; 141(11): 379-84 (özet).
- 82: Mancini M, Rengo F, Lingetti M, Sorrentino GP, Nolfè G. Controlled study on the therapeutic efficiency of propionyl L-carnitine in patients with congestive heart failure. *Arzneimittelforschung.* 1992 Sep; 42(9): 1101-4(özet).
- 83: QWu J, McHowat J, Saffitz JE, Yamada KA, Corr PB. Inhibition of gap junctional conductance by long chain acyl carnitines and their preferential accumulation in junctional sarcolemma during hypoxia. *Circ Res.* 1993 Apr, 72(4): 879-89.
- 84: Lapenna D, Porreca E, Mezetti A, De Gioia S, Marzio L, Cuccurullo F. Hypoxia induced coronary flow changes in the perfused rat heart: effects of high L-carnitine concentrations. *Gen Pharmacol.* 1993 Jan; 24(1): 211-5 (özet).

- 85: Fernandez C, Proto C. L-carnitine in the treatment of chronic myocardial ischemia. An analysis of 3 multicenter studies and bibliographic review. Clin Ter. 1992 Apr; 140(4): 353-77 (özet).
- 86: Rosenkranz-ER; Okamoto-F; Buckberg-GD; Robertson-JM; Vinten-Johansen-J; Bugyi-HI. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg. 1986 Mar; 91(3): 428-35.
- 87: Julia P, Young HH, Buckberg GD, Kofsky ER, Bugyi HI. Studies of myocardial protection in the immature heart IV.. Improved tolerance of immature myocardium to hypoxia and ischemia by intravenous metabolic support. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991 Jan; 101(1): 23-32.
- 88: Baue AE (editör). Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Printice Hall International Inc. Connecticut, 1990, sayfa 1436.
- 89: Broderick TL, Quinney HA, Barker CC, Lopaschuk GD. Beneficial effect of carnitine on mechanical recovery of rat hearts reperfused after a transient period of global ischemia is accompanied by a stimulation of glucose oxidation. Circulation 1993 Mar; 87(3): 972-81.
- 90: Bertelli A, Conte A, Ronca G, Segnini D, Yu G. Protective effect of carnitine against peroxidative damage to arterial endothelium membranes. Int HJ Tissue React. 1991; 13(1): 41-3 (özet).
- 91: Baue AE (editör). Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Printice Hall International Inc. Connecticut, 1990, sayfa 1353.
- 92: Sassen LM, Bezstarosti K, Van der Giessen WJ, Lamers JM, Verdouw PD. L-propionylcarnitine increases postischemic blood flow but does not affect recovery of energy charge. Am J Physiol. 1991 Jul; 261 (1 Pt 2): H172-80.