

Kardiyopleji Sıvısına L Karnitin Eklenmesinin Miyokard Koruması Üzerine Etkileri

THE EFFECTS OF L CARNITINE AS AN ADDITIVE IN CARDIOPLEGIC SOLUTIONS FOR MYOCARDIAL PROTECTION

Eyüp Hazan, Baran Uçurlu, Kevanç Metin, *Nurten Saydam, Erdem Silistireli, Nejat Sarıosmanoğlu, **Mehmet Ateş,
*Gül Güner, Ünal Açkel, Öztekin Oto

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Kristalloid kardiyopleji sıvısına eklenen L karnitin izole kalp preparatında iskemi sonrası kardiyak fonksiyon, oksijen serbest radikal oluşumu ve iskemik hasar düzeyi üzerine etkilerini belirlemek.

Materyal ve Metod: Yeni Zelanda Albino tavşan kalpleri (10 çalışma grubunda, 10 kontrol grubunda) Langendorff yöntemi ile asılarak stabil çalışır hale getirildikten sonra 90 dakika soğuk iskemik kardiyoplejik (St Thomas II) arrest oluşturuldu. İskemik arrest sırasında kalpler buzlu su ile soğutuldu ve 20 dakikada bir soğuk kristalloid kardiyopleji tekrarlandı. Çalışma grubunda L karnitin 6 mM/L konsantrasyonunda kardiyopleji sıvısına eklendi. Ventrikül fonksiyonları, basınç ve kalp hızı ile değerlendirildi. Serbest oksijen radikal oluşumu miktarını belirlemek amacıyla iskemi sonrası kalp dokusunda malondialdehid seviyesi, GSH / GSSG oranı, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz seviyeleri saptandı. Doku hasarı perfüzyonda biriken kreatin fosfokinaz, aspartat transaminaz ve laktik dehidrogenaz seviyeleri ile belirlendi.

Bulgular: İskemi sonrası ortalama tepe basınç kontrol grubunda %23 düşerken karnitin grubunda %14 düştü ($p = 0.124$). İskemi sonrası ortalama kalp hızı kontrol (130 + 9 / dak) ve karnitin grubunda (130 + 6 / dak) benzerdi ($p = 0.820$). İskemi sonrası ortalama basınç x kalp hızı sonuçları iki grup arasında farklılık göstermiyordu ($p = 0.198$). İskemi sonrası doku ortalama malondialdehid seviyesi kontrol grubunda $0.97 + 0.14$ nmol/mg protein, karnitin grubunda $0.974 + 0.1$ nmol/mg protein seviyesindeydi ($p = 0.519$). Karnitin grubunda iskemi sonrası doku glutatyon redüktaz ($p = 0.004$) ve GSH ($p = 0.035$) anlamlı olarak daha yüksekti, ancak ortalama doku glutatyon peroksidaz seviyesi ($p = 0.82$) ve GSH / GSSG oranları ($p = 0.733$) iki grup arasında farklılık göstermiyordu. İskemi sonrası perfüzyonda bulunan kreatin fosfokinaz ($p = 0.495$), aspartat transaminaz ($p = 0.73$) ve laktik dehidrogenaz ($p = 0.788$) iki grup arasında farklılık göstermiyordu.

Sonuç: İzole kalp modelinde standard kristalloid kardiyopleji sıvısına eklenen L karnitin iskemi sonrası kalp fonksiyonlarının korunmasını, serbest oksijen radikal oluşumu ve doku hasarının önlenmesi üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Karnitin, iskemi, reperfüzyon, serbest oksijen radikali

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:131-134

Summary

Background: The purpose of this study was to determine the effects of carnitine supplementation of a crystalloid cardioplegic solution on postischemic functional recovery, oxygen free radical production and ischemic injury.

Methods: New Zealand White rabbits (n = 10 control group, n = 10 carnitine group) were used for isolated heart, Langendorff perfusion. Isolated hearts were arrested with cold cardioplegic solution for 90 minutes and the cardioplegic solution (St Thomas) was repeated every 20 minutes. In the study group carnitine was added into the cardioplegic solution at a concentration of 6 mM/L. Ventricular function was determined by measurements of peak developed pressure and heart rate. Oxygen free radical production was determined by measuring postischemic tissue levels of malondialdehyde, GSH / GSSG ratio, glutathione reductase and peroxidase enzyme levels. Tissue injury was detected by measuring levels of creatin phosphokinase, aspartate transaminase and lactic dehydrogenase levels in the perfusate.

Results: Ischemic injury resulted in a drop in peak developed pressure of 23% in the control and 14% in the carnitine group ($p = 0.124$). Post ischemic heart rates were similar in the control (130 + 9 / min) and the carnitine (130 ± 6 / min) groups ($p = 0.82$). Post ischemic peak systolic pressure-heart rate product also did not differ ($p = 0.198$). Post ischemic tissue levels of malondialdehyde was $0.970 + 0.14$ nmol/mg protein in the control group and $0.974 + 0.1$ nmol/mg protein in the carnitine group ($p = 0.519$). Postischemic tissue levels of glutathione reductase ($p = 0.004$) and GSH ($p = 0.035$) were significantly higher in the carnitine group but post ischemic tissue levels of glutathione peroxidase ($p = 0.82$), and GSH / GSSG ratio ($p = 0.733$) did not differ. Post ischemic perfusate concentrations of creatin phosphokinase ($p = 0.495$), aspartate transaminase ($p = 0.73$), and lactic dehydrogenase ($p = 0.788$) were similar in both groups.

Conclusion: Carnitine supplementation of a standard crystalloid cardioplegic solution do not effect functional recovery, oxygen free radical production and biochemical markers of injury in the isolated heart model.

Keywords: Carnitine, ischemia, reperfusion, oxygen free radical

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:131-134

Adres: Dr. Eyüp Hazan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Balçova, İzmir

e-mail: ugurlub@yahoo.com

Giriş

L karnitin, serbest yağ asidi (YA) metabolizmasında ve glukoz oksidasyonunda önemli rol oynayan doğal bir aminoasittir [1]. Yağ asidi metabolizması üzerine temel etkisi, serbest yağ asitlerinin mitokondri içine transportunu sağlayarak β-oksidasyona uğramalarını sağlamaktır. Bunun dışında karnitin, trikarboksilik asit siklusuna metabolit girişini artırır, mitokondri iç membranından adenin nükleotidlerinin transportunu aktive eder ve mitokondriyal asetil-CoA/CoA oranını azaltarak piruvat dehidrogenaz aktivitesini indükler [2]. Karnitinin temelde serbest yağ asidi metabolizması üzerine olan etkileri sonucu mitokondriyal yüksek enerji bileşiklerinin üretimi indüklenir. Yağ asidi mitokondrideki β-oksidasyonu normal erişkin kalbinde en önemli ve etkin adenzin trifosfat (ATP) üretim kaynağıdır [3]. Geçmişte yapılan birçok çalışmada ile karnitinin iskemik miyokardın enerji üretimi ve fonksiyonları üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir. Gerek hayvan çalışmaları, gerekse miyokard enfarktüsü sonrası insanlarda yapılan çalışmalarda reperfüzyon döneminde karnitin verilmesinin olumlu hemodinamik ve metabolik etkileri gösterilmiştir.

Kalp cerrahisinin kaçınılmaz sonucu olarak iskemi ve sonrası reperfüzyon hasarı gelişir. İzole kalp preparatlarında iskemi sonrası L karnitin infüzyonunun doku karnitin seviyelerini artırdığı ve gerek sistolik, gerekse diyastolik fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [4]. Söz konusu çalışmaları büyük bir kısmında karnitin, iskemi öncesi veya sonrasında sürekli infüzyon şeklinde verilmiştir. Sürekli infüzyon, izole kalp preparatlarında iskemi sonrası karnitin seviyelerini etkin bir şekilde artırmakla birlikte bu tarz bir kullanım klinik olarak pratik olmayabilir. Literatürde karnitin infüzyonunun iskemik hasarı azaltmadaki etkinliğini gösteren birçok çalışmada olmasına karşın, günlük kalp cerrahisi uygulamalarında karnitin kullanımının son derece kısıtlı kalmasına bir yerde buna bağlı olabiliriz. Karnitinin kardiyopleji sıvılarına eklenmesi ise çoğu kalp cerrahisi için daha pratik ve kabul edilebilir bir yöntem olabilir.

Bu çalışmada ile karnitin kardiyopleji sıvılarına eklenerek verilmesinin reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerini izole kalp modeli üzerinde göstermeyi amaçladık. Reperfüzyon hasarının hemodinamik ve biyokimyasal etkileri dışında ek olarak serbest oksijen radikalleri oluşumu üzerine olan etkilerini de belirlemeyi hedefledik.

Materyal ve Metod

1500-2000 gram arası ağırlıkta Yeni Zelanda albino tavşanlar intravenöz sodyum pentotal (40 mg/kg) verilmesini takiben heparinize edildi (700 U/kg intravenöz). Tavşanlara sternotomi yapıldıktan sonra hızla kalpleri eksize edildi ve buzlu serum fizyolojik solüsyonuna konuldu. Aort Landendorff askısına asıldıktan sonra %95 oksijen ve %5 karbondioksit ile perfüze edilmiş 37°C'de Krebs-Henseleit solüsyonu ile 60 mmHg basınçla perfüzyona başlandı. Sıvı ile doldurulmuş lateks bir balon sol atriyum aracılığı ile sol ventrikül içine yerleştirildi. Balonun hacmi 5 mmHg diyastolik basınç oluşturacak şekilde ayarlandı. Balon bir basınç transdüserine bağlandı ve basınç trasesi Grass poligraf ile kaydedildi. Kalp böylece serbest bir şekilde çalışır duruma getirildi.

Deney Protokolü

15 dakikalık stabilizasyon dönemi takiben hemodinamik ölçümler kaydedildi ve kalpten gelen sıvıdan örnek alındı. Aortik akım durdurularak iskemi sağlandıktan sonra kalbe 30 ml St Thomas kardiyopleji sıvısı (NaCl 110 mM/L, NaHCO₃ 10 mM/L, KCl 16 mM/L, MgCl₂ 1.2 mM/L, Plegisol® Abbot) verildi. Kalp 90 dakika iskemik bırakıldı, bu esnada kalp buzlu serum fizyolojik içinde soğuk olarak tutuldu ve kardiyopleji sıvısı 20 dakikada bir tekrarlandı. İskemik dönemin sonunda kalp 37°C'de serum fizyolojik ile sıvı ve 37°C Krebs-Henseleit sıvısı ile perfüzyona başlandı. İlk perfüzyon ile birlikte kalpten gelen efüzet toplanmaya başlandı. Optimal kardiyak aktivitenin sağlanmasından sonra hemodinamik ölçümler kaydedildi. Askıdan hızla alınan kalp süratle donduruldu ve -70°C'de saklandı.

Çalışma grubunda 10 adet kalp vardı. Bu grupta kardiyopleji sıvısına L karnitin 6 mM/L konsantrasyonu oluşturacak şekilde eklendi. Kontrol grubundaki 10 kalpde ise kardiyopleji sıvısına herhangi bir eklenti yapılmadı.

Biyokimyasal Analiz

İskemi öncesi ve sonrası biriktirilen efüzatta kreatin fosfokinaz, aspartat transaminaz ve laktik dehidrogenaz seviyeleri bir otoanaliz sistemi ile tespit edildi (DACOS, U.S.A.)

Doku çalışmaları için kalpler çözdürüldükten sonra 10 mM potasyum fosfat tamponlu sıvı ile homojenize edildi ve 105.000 g'de 20 dakika santrifüj edildi. Kalan supernatant içindeki protein seviyeleri Lowry yöntemi ile tespit edildi ve konsantrasyonları nmol/mg protein (nmol/mg prt) cinsinden ifade edildi.

Lipid peroksidasyonu seviyesini belirlemek amacıyla doku malondialdehit seviyeleri tespit edildi. Glutatyon potent bir serbest oksijen radikali toplayıcıdır. Serbest oksijen radikallerinin oluşum seviyelerini belirlemek amacıyla iskemi sonrası doku glutatyon (GSH), okside glutatyon (GSSG) ve glutatyon redüktaz ve peroksidaz enzim seviyeleri belirlendi.

İstatistiksel Analiz

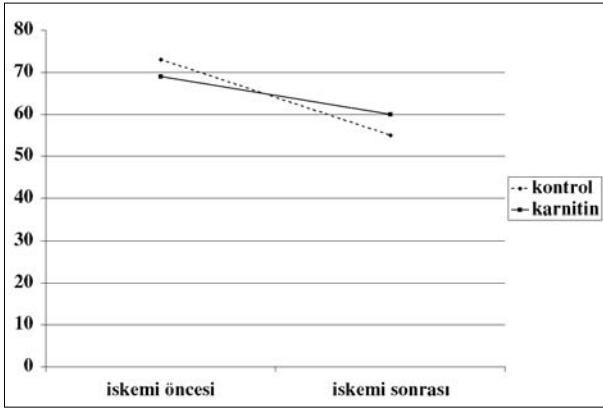
Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi ve "SPSS® for Windows 10.0" programı ile analiz edildi. Bağımsız değişkenler Mann-Whitney U testi ile, bağımlı değişkenler Wilcoxon matched pairs testi ile analiz edildi. Sonuçlar p değeri olarak ifade edildi.

Bulgular

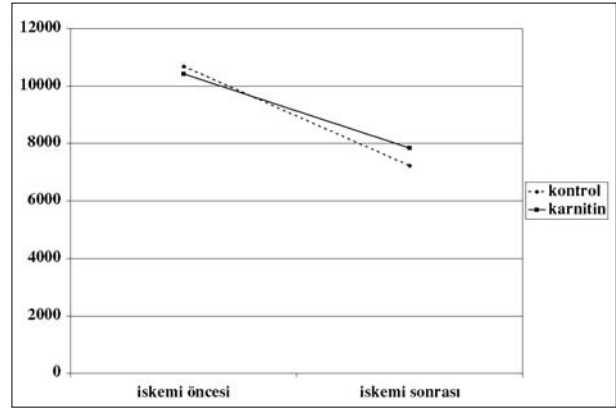
Sol Ventrikül Mekanik Fonksiyonları Üzerine Etkiler

İskemi öncesi peak sistolik basınç (PSB) kontrol grubunda 72 ± 7.1 mmHg, karnitin grubunda ise 68.8 ± 6.1 mmHg idi (p = 0.197). Doksan dakikalık iskemi takiben ortalama PSB kontrol grubunda %23'lük bir düşüşle 55.4 ± 8 mmHg'ye karnitin grubunda ise %14'lük bir düşüşle 60.5 ± 6.9 mmHg'ye düştü. İskemi sonrası basınçlar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.197).

İskemi öncesi kalp hızları kontrol grubunda 146 ± 8 / dak, karnitin grubunda 151 ± 9 / dak idi (p = 0.471). İskemi sonrası kalp hızları her iki grupta da iskemi öncesi değerlere ulaştı ve kontrol ve karnitin gruplarında 130 ± 9 / dak ve 132 ± 6 / dak olarak saptandı (p = 0.82). İskemi sonrası peak sistolik basınç



Şekil 1. Ortalama pik sistolik basıncı iskemide sonrasındaki değeri.



Şekil 2. Kalp hızı x pik sistolik basınç çarpımı (PSB x KH) değerleri.

Tablo 1. İskemik hasarın biyokimyasal göstergeleri.

	İskemi öncesi			İskemi sonrası		
	Kontrol	Karnitin	P	Kontrol	Karnitin	P
Kreatin fosfokinaz (U/L)	7.1 ± 1.1	7.5 ± 1.7	0.41	44.6 ± 8.7	43 ± 7.4	0.495
Aspartat transaminaz (U/L)	15.5 ± 1.8	15.9 ± 1.6	0.73	26.2 ± 4.4	24.1 ± 2.3	0.287
Laktik dehidrogenaz (U/L)	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.6	0.788	8.4 ± 1.9	7.8 ± 1	0.511

kalp hızı çarpımı (PSB x KH) her iki grupta da anlamlı olarak azaldı. Kontrol grubunda PSB x KH 10688 ± 1328'den 7220 ± 983'e ($p = 0.005$), karnitin grubunda da 10424 ± 1085'den 7839 ± 809'a düştü ($p = 0.005$). PSB ve PSB x KH değerleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Doku Malondialdehit Seviyeleri ve Glutatyon Metabolizması Üzerine Olan Etkiler

İskemide sonrasındaki doku malondialdehit seviyeleri kontrol grubunda 0.971 ± 0.14 nmol/mg protein, karnitin grubunda da 0.974 ± 0.1 nmol/mg protein seviyelerindeydi. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.519$).

İskemide sonrasındaki GSH seviyeleri karnitin grubunda 12.5 ± 1.9 nmol/mg'de ve kontrol grubundan (10.5 ± 1.7 nmol/mg) daha yüksekti ($p = 0.035$). İskemide sonrasındaki GSSG seviyeleri de kontrol grubunda (0.42 ± 0.14 nmol/mg prt) karnitin grubuna göre (0.51 ± 0.16 nmol/mg prt) daha düşüktü. Bu nedenden dolayı GSH / GSSG oranları kontrol (25.7) ve karnitin (24.3) gruplarında oldukça benzerdi ($p = 0.733$).

İskemide sonrasındaki doku glutatyon peroksidaz enzim seviyeleri kontrol (137 ± 10 nmol/mg prt) ve karnitin (138 ± 11 nmol/mg prt) gruplarında benzerdi ($p = 0.82$). Glutatyon redüktaz enzim seviyelerinde ise kontrol grubunda (80.4 ± 8 nmol/mg prt) karnitin grubuna (68.1 ± 6 nmol/mg) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.004$).

Doku Hasar Belirleyicileri Üzerine Etkiler

İskemi öncesi kreatin fosfokinaz (CPK) seviyeleri kontrol grubunda 7.1 ± 1.1 U/L ve karnitin grubunda 7.5 ± 1.7 U/L seviyelerindeydi ($p = 0.41$). İskemide sonrasındaki CPK seviyeleri her iki grupta da anlamlı olarak yükseldi ve kontrol grubunda 5.5 kat artarak 44.6 ± 8 U/L seviyesine, ve karnitin grubunda 5.4 kat artarak 43.8 ± 7 U/L seviyesine ulaştı. İki grup iskemide

sonrasındaki CPK seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.495$).

Aspartat transaminaz ve laktik dehidrogenaz seviyelerinde de iskemide sonrasındaki anlamlı yükselme oldu, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadı. Her iki grup için enzim düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tartışma

İskemik kardiyoplejik arrestin miyokard serbest yağ asidi metabolizmasını bozduğu bilinmektedir [2]. İskemide sonrasındaki yağ asitlerinin mitokondriyel β-oksidasyonu belirgin olarak azalır ve doku yağ asidi seviyeleri ile birlikte karnitin metabolizmasının ara ürünleri olan açıl-CoA ve açıl karnitin seviyeleri iskemik dokuda artar [5,6]. Yağ asitleri ve bu ara ürünler, adenilat translokaz inhibisyonuna yol açarak ATP miktarını azaltarak ve piruvat dehidrogenaz inhibisyonuna yol açarak miyokard glukoz kullanımını azaltırlar, miyokardiyal iskemik hasarı artırır [4,6].

Karnitin yağ asidi metabolizmasındaki temel fonksiyonu uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matriks üzerinden β-oksidasyon bölgesine taşınmasını sağlamaktır. Ayrıca iskemik miyokarda karnitin palmitiltransferaz I aktivitesini artırarak karnitin ve asetil CoA'nın toksik esterlerinin birikmesini önler [6]. Karnitin, miyokardiyal mitokondrilerin içindeki CoA seviyelerinin artmasını, buna karşın asetil CoA seviyelerinin azalmasını sağlar ve böylece asetil karnitin mitokondriye'ne yönlendirilmesini sağlar. Asetil karnitin mitokondriye'ne geçmesi piruvat kompleks aktivitesini stimüle eder ve böylece yağ asitlerinin yol açtığı glukoz oksidasyon inhibisyonu engellenir [6,7].

Gerek hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, gerekse insanlarda yapılan gözlemler iskemide sonrasındaki reperfüzyon

döneminde yapılan karnitin infüzyonunun miyokardiyal hasar azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, karnitinin kardiyopleji sıvılarına eklenmesi ile yapılan çalışmalar ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [8]. Soğuk kardiyoplejik arrest ile miyokard metabolizmasının en aza indirgenmesinin karnitinin koruyucu etkisinin ortaya çıkmasını engellediği düşünülebilir. Kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmesinin toksik etkileri bile olabileceği bildirilmiştir [9]. Diğer bir düşünce de iskemi sırasında, tekrarlayan dozlarda karnitin verilmesinin iskemi sonrası doku karnitin seviyelerini arttıracağı ve böylece reperfüzyon döneminde karnitinin yağı asidi metabolizması ve glukoz oksidasyonu üzerine olan olumlu etkilerinden yararlanılabileceği eklindedir.

Bu çalışmada iskemik hasar, kalp cerrahisi klinik uygulamalarına benzer bir şekilde oluşturuldu. İskemi süresi 90 dakikada tutulurken iskemi sırasında kalp soğuk olarak korundu ve kardiyopleji dozları tekrarlandı. Kardiyopleji sıvısına karnitin eklenmesi ile hemodinamik olarak belirgin bir avantaj sağlanamadı. İskemi sonrası peak sistolik basıncıda her iki grupta da belirgin düşüş oldu, fakat gerek kalp hızı gerekse peak sistolik basıncı iskemiden sonra karnitin ve kontrol gruplarında benzer değeriyleydi. Miyokard hasarını biyokimyasal parametrelerle karşılaştırıldığında gene karnitin ve kontrol grupları arasında belirgin bir farklılık olmadı gözlemlendi. Kalpten geri gelen sıvıdan bakılan kreatin fosfokinaz, aspartat transaminaz ve laktik dehidrogenaz enzimlerinin seviyeleri her iki grupta da iskemi sonrası belirgin artış gösterdi. Ancak iki grup arasında enzim seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi.

Reperfüzyon ile birlikte oluşan serbest oksijen radikalleri, reperfüzyon sonrası oluşan miyokard hasarından büyük ölçüde sorumludur. Reperfüzyon döneminde verilen karnitin serbest oksijen radikal oluşumu üzerine de etkili olduğunu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir [10]. Doku malondialdehit seviyeleri serbest oksijen radikalleri oluşumu sonucu gelişen lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir [11]. Bu çalışmada reperfüzyon sonrası kalp dokusunda bakılan malondialdehit seviyeleri karnitin ve kontrol grupları arasında fark göstermedi. Karnitin grubunda elde edilen redükte glutatyon seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın, kontrol grubunda okside glutatyon seviyeleri de benzer şekilde düşük olduğu için redükte/okside glutatyon oranı iki grup arasında farklılık göstermedi.

Bu çalışma sonucunda kardiyopleji sıvısına karnitin eklenmesi ile belirgin bir hemodinamik avantaj sağlanamadı. Doku hasarını gösteren enzim seviyeleri kontrol grubuyla benzer seviyelerdeydi. Serbest oksijen radikal oluşumuna bağlı lipid peroksidasyonu ve glutatyon metabolizması etkilenmedi. Çalışmamızda karnitinin gözlenen etkisizliği reperfüzyon sırasında sürekli verilme yerine kardiyoplejiye eklenmesi yolu ile verilmesine bağlı olabileceği gibi çalışma ile ilgili diğer faktörler de bu sonucu etkilemiş olabilir. Bu faktörlerden biri verilen karnitin dozu olabilir. Yapılan bir çalışmada karnitin fizyolojik konsantrasyonunun 10 kat miktarlarda verilmesinin olumlu etkileri gözlenirken, çalışmamızda kullanılan fizyolojik konsantrasyonun 100 kat dozlarında bu olumlu etkinin ortadan kaybolduğu saptanmıştır [12]. Sonucu etkileyen bir diğer faktör de iskemik hasarın derecesi olabilir. Çalışmamızda uygulanan 90 dakikalık soğuk arrest ve tekrarlayan kardiyopleji dozları ile oldukça iyi miyokard korunması sağlanmıştır. Çalışmamızda, iskemi sonrası elde edilen basıncı ve kalp hızı değerleri, daha uzun süreli ve sıcak iskemik dönemlerin uygulandığı çalışmalara

göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen iskemik hasar derecesinin nisbeten daha az olduğu karnitin olumlu etkilerinin gözlenmesine olanak tanımamış olabilir. Sonuç olarak standart bir kristalloid kardiyopleji sıvısına çalışmadaki konsantrasyonlarda karnitin eklenmesinin kalp cerrahisi uygulamalarında karşılaşılan tarzda bir iskemik hasar azaltmada belirgin bir etkisi olmadı gözlemlendi. Karnitin infüzyonu yapılan grupta doku GSH ve glutatyon redüktaz seviyeleri daha yüksek olarak saptandı ancak bu bulgunun ne derece anlamlı olduğunu belirlemek mümkün olmamıştır. Çalışmamızda kullanılan doz ve şekilde karnitin kullanımının iskemik reperfüzyon döneminde olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir.

Kaynaklar

1. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1421-80.
2. Nemoto S, Aoki M, Dehua C, Imai Y. Effects of carnitine on cardiac function after cardioplegic ischemia in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 2001;71:254-9.
3. Neeley JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of the heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974;36:413-54.
4. Paulson DJ, Traxler J, Schmidt M, Noonan J, Shug AL. Protection of the ischemic myocardium by L-propionyl carnitine: Effects on the recovery of cardiac output after ischemia and reperfusion, carnitine transport, and fatty acid oxidation. *Cardiovasc Res* 1986;20:536-41.
5. Whitmer JT, Idell-Wenger JA, Rovetta MJ, Neely JR. Control of fatty-acid metabolism in ischemic and hypoxic hearts. *J Biol Chem* 1978;253:4305-9.
6. Broderick T, Quinney A, 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;87:972-81.
7. Loster H, Kellet T, Gronmisch J, Grunder W. Effects of L-carnitine and its acetyl and propionyl esters on ATP and PCr levels of isolated rat hearts perfused without fatty acids and investigated by means of ³¹P-NMR spectroscopy. *Mol Cell Biochem* 1999;200:93-102.
8. Aoyagi T, Sugiura S, Eto Y et al. Inhibition of carnitine synthesis protects against left ventricular dysfunction in rats with myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:468-74.
9. Hearse DJ, Shattock MJ, Manning AS, Brainbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest: Possible toxicity of carnitine in cardioplegic solutions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:253-8.
10. Packer L, Valenza M, Serbinova E, et al. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl carnitine against ischemia reperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991;288:533-7.
11. Loster H, Bohm U. L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions. *Mol Cell Biochem* 2001;217:83-90.
12. Sakamoto T, Aoki M, Imai Y, Nemoto S. Carnitine affects fatty acid metabolism after cardioplegic arrest in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 2001;71:648-53.