

Sıçandaki renal iskemi-reperfüzyon hasarında L-karnitinin koruyucu etkisi

The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury

Dr. Ahmet ÖNAL, ¹ Dr. Hüseyin ASTARCIOĞLU, ¹ Dr. Murat ÖRMEN, ² Dr. Koray ATILA, ¹ Dr. Sülen SARIOĞLU ³

AMAÇ

Renal iskemi-reperfüzyon (İ-R) hasarı yaratılan sıçanlarda L-karnitinin etkileri incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yetmiş iki adet Wistar albino sıçan beş gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (n=8) renal İ-R hasarı uygulanmadı. Diğer gruplarda sağ nefrektomi ile birlikte sol böbreğe 60 dakika (grup 2 ve 4) ve 90 dakika (grup 3 ve 5) süreyle İ-R uygulandı. Dördüncü ve beşinci gruplara ameliyattan üç saat önce intraperitoneal 200 mg/kg karnitin verildi. Her bir deney grubundaki sıçanların yarısı (n=8) reperfüzyondan 15 dakika sonra, geri kalan sıçanlar ise yedi gün sonra histopatolojik inceleme için öldürüldü. Tüm sıçanlarda reperfüzyon sonrası 15. dakika, üçüncü ve yedinci günlerde kan üre-nitrojen (BUN) ve serum kreatinin düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR

Karnitin verildikten sonra 90 dakika İ-R uygulanan grupta sağkalım, karnitin verilmeyen gruba göre yüksek bulundu (7/8 ve 5/8). Tedavisiz 90 dakika İ-R uygulanan grupta, üçüncü gün ölçülen BUN ve serum kreatinin düzeyleri, tedavisiz 60 dakika İ-R uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0.0023, p=0.0086). Altmış dakika İ-R uygulanan iki grupta BUN ve serum kreatinin düzeyleri arasında tüm zaman aralıklarında anlamlı farklılık bulunmazken, karnitin verildikten sonra 90 İ-R uygulanan grupta üçüncü günkü BUN ve serum kreatinin düzeylerinde anlamlı düzelme görüldü (sırasıyla p=0.0063 ve p=0.0013). Karnitin verilen gruplarda 15. dakikadaki histopatolojik değişiklikler belirgin olarak daha hafif bulundu. Yedinci günde, karnitin verilen 90 dakika İ-R grubunda toplam histopatolojik skor, karnitin verilmeyen gruba oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.0078).

SONUÇ

Böbreğin iskemi-reperfüzyon hasarında L-karnitinin böbrek fonksiyonları, histopatoloji ve sağkalım değerlendirildiğinde iyileştirici etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Karnitin; iskemi; böbrek; sıçan; reperfüzyon hasarı.

BACKGROUND

We examined the effect of L-carnitine on experimental renal ischemia-reperfusion (I-R) injury.

METHODS

Seventy-two Wistar albino rats were divided into five groups, four of which underwent right nephrectomy and left renal I-R for 60 min (groups 2 and 4) and 90 min (groups 3 and 5). The sham operated group (n=8) was left as controls. Intraperitoneal carnitine (200 mg/kg) was given to groups 4 and 5 three hours before operation. For histopathologic studies, half of the rats in the study groups (n=8) and the remaining rats were sacrificed 15 min and seven days after reperfusion, respectively. Blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine levels were also measured at 15 min and on Day 3 and Day 7.

RESULTS

Concerning the 90 min I-R groups, survival was improved in carnitine-treated rats (7/8 vs 5/8). Of untreated groups, the 90 min I-R group exhibited significantly higher BUN (p=0.0023) and serum creatinine (p=0.0086) levels on Day 3. Although BUN and serum creatinine levels did not show significant differences between carnitine-treated and untreated rats in the two 60 min I-R groups throughout the study period, carnitine-treated rats in the 90 min I-R group exhibited significantly improved BUN (p=0.0063) and serum creatinine (p=0.0013) levels on Day 3. The severity of histopathologic changes was lower in all carnitine-treated rats 15 min after reperfusion. On Day 7, the mean histopathologic score was significantly lower in carnitine-treated rats in the 90 min I-R group than that of untreated rats exposed to I-R injury of same duration (p=0.0078).

CONCLUSION

Our results suggest that L-carnitine has beneficial effects on renal function, histopathologic changes, and survival in renal ischemia-reperfusion injury.

Key Words: Carnitine; ischemia; kidney; rat; reperfusion injury.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ²Biyokimya Anabilim Dalı, ³Patoloji Anabilim Dalı, İzmir.

Departments of ¹General Surgery, ²Biochemistry, and ³Pathology, Medicine Faculty of Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey.

«letiflim (Correspondence): Dr. Ahmet Önal, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 35340 «nciraltı», İzmir, Turkey. Tel: +90 - 232 - 259 59 59 / 2932 - 2901 Faks (Fax): +90 - 232 - 277 26 66 e-posta (e-mail): aonal@isbank.net.tr

İskemî, hücrede enerji düzeyinin düşmesine ve toksik metabolitlerin dokuda birikmesine yol açarak hücre disfonksiyonu ve sonrasında hücre ölümüne kadar gidebilen bir dizi biyokimyasal reaksiyonu başlatır.^[1] İskemik ortamda doku adenozin trifosfat (ATP) düzeyi azalmakta, asidoz oluşmakta ve uzun iskemî sürelerinin ardından gelen reperfüzyon sonrası boşalan ATP depoları organ canlılığını sürdürmek için yeterli miktarda doldurulamamaktadır. Reperfüzyon sonrası ortama gelen nötrofiller ve bunlarda açığa çıkan mediatörlerin zararlı etkileri de eklenince organ veya doku ölümü kaçınılmaz olmaktadır.^[2-5]

Böbrekte, sistemik hipotansiyon, hipovolemik şok, kardiyak arrest, renovasküler cerrahi, aortun klempajı ve organ hasadı gibi klinik durumlar sırasında sıcak iskemî-reperfüzyon hasarı oluşabilmektedir.^[6,7] Bu hasarın şiddeti iskemî süresine paralel olarak artmakta, sonuçta belirgin doku hasarı olmaksızın gelişen prerenal azotemiden, tübüler veya kortikal nekroza bağlı ciddi akut böbrek yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolar karşımıza çıkabilmektedir.^[7,8]

Karnitin, -hidroksi-4-N-trimetilammonyobutanoat yapısında olan, memeli metabolizmasında enerji üretimi ve organik asitlerin detoksifikasyonunda ve mitokondri membranından uzun zincirli yağ asitlerinin transportunda görev alan temel bir taşıyıcıdır.^[9] İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi yavaşlamakla birlikte, ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır. İskemik metabolizmadaki karnitinin yararlı etkisi oksidasyonun yavaşlaması sonucu biriken açıl (acyl) CoA ile tepkimeye girip açıl gruplarının anoksik hücrenin dışına çıkarılmasına dayanır. İntramitokondriyal açıl CoA düzeyi azalır; adenin nükleotid translokaz (ANT) serbest kalır; ATP ve CoA düzeyleri artar; asetil CoA/CoA oranı azalır; alfa-ketoglutarat

Krebs siklusunda, piruvat ise oksidatif olarak kullanılır; sonuçta, laktik asit üretimi düşer ve asidoz azalmış olur. Bunlara ek olarak, L- ve D-propionil karnitin, fenton sisteminde hidroksil radikal üretimini durdurur.^[10,11] Sonuçta hücresel hasar daha azaltılmış olur.

Bu çalışmada renal iskemî-reperfüzyon (İ-R) hasarında L-karnitinin olası yararlı etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 72 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Sağ nefrektomi sonrasında, sol renal pediküle 60 ve 90'ar dakikalık sıcak iskemî-reperfüzyon (İ-R) uygulandı.

Çalışma grupları

Grup 1: Kontrol (n=8): Renal İ-R uygulanmayan deneklerde yalnızca iki böbrek pedikülü eksplore edildi.

Grup 2: 60' iskemî (n=16): Sağ nefrektomi ile birlikte sol böbreğe 60 dakikalık İ-R uygulandı.

Grup 3: 90' iskemî (n=16): Sağ nefrektomi ile birlikte sol böbreğe 90 dakikalık İ-R uygulandı.

Grup 4: 60' iskemî+karnitin (n=16): Ameliyattan üç saat önce intraperitoneal (İP) 200 mg/kg karnitin verildikten sonra, sağ nefrektomi ile birlikte sol böbreğe 60 dakikalık İ-R uygulandı.

Grup 5: 90' iskemî+karnitin (n=16): Ameliyattan üç saat önce intraperitoneal (İP) 200 mg/kg karnitin verildikten sonra, sağ nefrektomi ile birlikte sol böbreğe 90 dakikalık İ-R uygulandı.

Ameliyat sonrası dönemde böbrek fonksiyonları, sağkalım oranları, kan üre-nitrojen (BUN) ve se-

Tablo 1. Histopatolojik skorlama

Histopatolojik bulgu	Skorlar			
	0	1	2	3
Tübüler nekroz	Yok	Fokal	Multifokal	Difüz
Tübüler atrofi	Yok	<%25	%25-50	>%50
Rejeneratif atipi	Yok	Fokal	Multifokal	Difüz
Hidropik dejenerasyon/vakuolizasyon	Yok	Fokal	Multifokal	Difüz
İnterstisyel fibrozis	Yok	Fokal	Multifokal	Difüz
Fırçamsı kenar kaybı	Yok	Fokal	Multifokal	Difüz

Tablo 2. Sağkalım oranları

Gruplar	1		2		3		4		5	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Sağkalım	8/8	100	8/8	100	5/8	62.5	8/8	100	7/8	87.5

rum kreatinin düzeyleri ve histopatolojik değişiklikler değerlendirildi.

Sağkalım analizi

Sıçanların reperfüzyon sonrasında yedi gün yaşamları sağkalım ölçütü olarak kabul edildi. Her bir deney grubunda sekiz sıçan sağkalımın değerlendirilmesi amacıyla yedi gün süreyle gözlemlendi. Geride kalan sekiz sıçan ise reperfüzyondan 15 dakika sonra, BUN ve serum kreatinin düzeylerinin ölçülmesi ve histopatolojik incelemeler için yüksek doz eter anestezisi ile öldürüldü.

Böbrek fonksiyon testleri

Femoral venden alınan örneklerde, reperfüzyon sonrası 15. dakikada, üçüncü günde ve sağkalımı olan sıçanlarda yedinci günlerde BUN ve serum kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Histoloji

Reperfüzyondan 15 dakika sonra ve sağkalımı olan sıçanlarda yedinci günde sol nefrektomi uygulanarak, histopatolojik incelemeye gönderildi. Böbrek dokuları pelvisten geçecek şekilde kesilerek, en geniş kesit yüzeyleri işleme alındı. Daha sonra hematoxilen-eozin, periyodik asit Schiff ve Masson trikrom yöntemleri ile boyama yapıldı. Preparatlar incelenirken, her olguda 100 adet glomerül değerlendirilerek tübüler nekroz ve atrofi, rejeneratif atipi, hidropik dejenerasyon, interstisyel fibrozis ve fırçamsı kenar kaybı semikantitatif ola-

rak 0'dan +3'e kadar skorlandı (Tablo 1). Buna göre 0, patoloji yok; +1, hafif (fokal); +2, orta (multifokal); +3, şiddetli (difüz) patolojik değişiklikler olarak ifade edildi. Analizler çift kör olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme

Histopatolojik hasarların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri; böbrek fonksiyon testlerinin düzeyleri arasındaki farklılık Kruskal-Wallis (ikiden fazla grubun ortalamaları), Mann-Whitney U (iki grubun ortalamaları) ve Wilcoxon (tekrarlayan ölçümler) testleri; sağkalım analizleri ise Kaplan-Meier testi kullanıldı. P=0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Sağkalım analizi

Gruplardaki sağkalım oranları Tablo 2'de gösterildi. Doksan dakikalık iskemi uygulanan gruplarda karnitin verilen (grup 5) ve verilmeyenler (grup 3) karşılaştırıldığında sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme gözlemlendi (7/8 ve 5/8).

Böbrek fonksiyon testleri

Gruplarda, tüm zaman aralıklarında ölçülen BUN ve serum kreatinin düzeyleri Tablo 3'te gösterildi. Çalışma gruplarında ölçülen BUN ve serum kreatinin düzeyleri, tüm zaman aralıkların-

Tablo 3. Kan üre nitrojen (BUN) ve serum kreatinin sonuçları

Gruplar	Sayı	15. dakika		3. gün		7. gün	
		BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
1	8	13.1±1.2	0.71±0.13	13.7±1.13	0.75±0.14	13.5±1.3	0.72±0.16
2	16	19.1±3.6	0.96±0.13	77.0±83.9 ⁺	2.1±2.6 §	30.5±7.4	0.97±0.14
3	16	22.0±4.3	1.05±0.19	267.1±64.7 ^{*+}	6.8±1.7 †§	34.5±5.4	0.98±0.14
4	16	16.8±2.1	0.87±0.19	78.6±65.1	1.7±1.2	32.8±4.6	0.93±0.13
5	16	20.6±3.2	0.93±0.18	113.2±94.3 [*]	2.6±1.4 †	36.5±3.8	0.97±0.13

*: p=0.0063; +: p=0.0023; †: p=0.0013; §: p=0.0086.

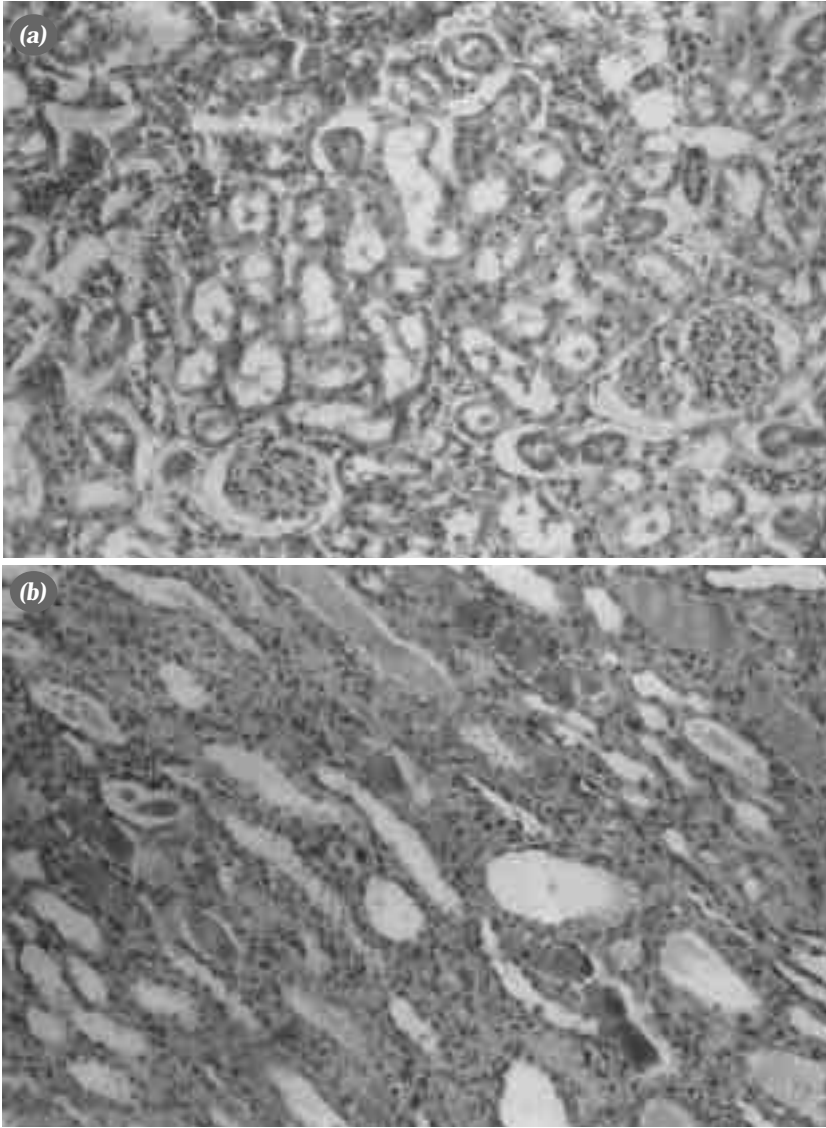
Tablo 4. Grupların ortalama histopatolojik skorları

Reperfüzyon	2. grup		3. grup		4. grup		5. grup	
	15 dak	7 gün	15 dak	7 gün	15 dak	7 gün	15 dak	7 gün
Skor	8.2±0.7 (\$ +)	4.8±1.1 (+)	8.7±1.0 (#)	9.2±0.8 (*)	7.0±0.7 (\$ †)	4.0±1.0 (†)	7.6±0.9 (#)	7.7±0.8 (*)

§: p=0.0083; #: p=0.0435; *: p=0.0078; +: p=0.011; †: p=0.017.

da kontrol grubuna oranla anlamlı yükseklikte bulundu. Tedavisiz gruplarda 60 ve 90 dakikalık iskemî süreleri karşılaştırıldığında, 90 dakikalık iskemide, reperfüzyon sonrası üçüncü gün ölçülen BUN ve serum kreatinin düzeyleri 60 dakikalık iskemîye oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0.0023, p=0.0086). Altmış dakika

iskemîli gruplarda (grup 2 ve 4) BUN ve serum kreatinin düzeyleri arasında tüm zaman aralıklarında anlamlı farklılık bulunmadı. Doksan dakika İ-R uygulanan gruplarda ise, karnitin tedavisi görenlerde üçüncü gün bakılan BUN ve serum kreatinin düzeylerinde anlamlı düzelme görüldü (sırasıyla p=0.0063 ve p=0.0013).



Şekil 1. Doksan dakika iskemî ardından 15 dakika reperfüzyon uygulanan gruplarda: (a) Karnitin tedavisi görmeyen grupta akut tübüler nekroz alanları ve belirgin fırçası kenar kayıpları ile birlikte yaygın hidropik dejenerasyon gözleniyor; (b) karnitin tedavisi gören grupta ise tübüler nekroz bir miktar azalırken, fırçası kenar kaybında belirgin gerileme olduğu görülüyor (H-E x 4).

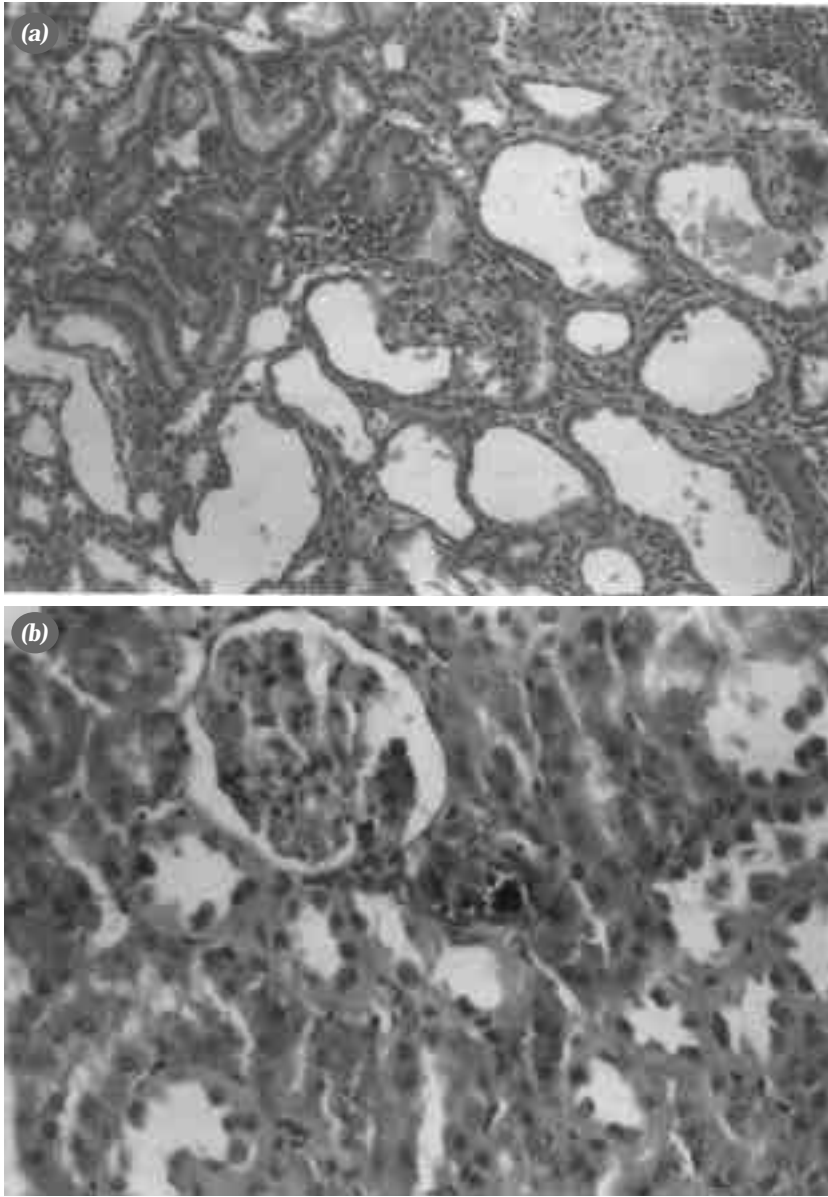
Histopatoloji

Histopatolojik verilere ait ortalama skorlar Tablo 4'te gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tüm çalışma gruplarında reperfüzyon sonrası gerek 15. dakikada gerekse yedinci günde belirgin fırçamsı kenar kaybı, ileri derecede tübüler nekroz ve yaygın hidropik dejenerasyon geliştiği gözlemlendi.

Tedavili (grup 4 ve 5) ve tedavisiz (grup 2 ve 3) gruplar karşılaştırıldığında, 15. dakikada tedavili gruplarda, aynı iskemi süreli tedavisiz gruplara oranla belirgin olarak daha az tübüler nekroz ve fırçamsı kenar kaybının olduğu izlendi (Şekil 1),

(grup 2 ve 4, $p=0.0083$; grup 3 ve 5, $p=0.435$). Reperfüzyon sonrası yedinci gündeki histopatolojik incelemelerde ise, 90 dakika iskemili tedavi edilen grupta (grup 5), tedavi edilmeyen gruba oranla (grup 3) fırçamsı kenar kaybının belirginleştiği; buna karşın, tübüler atrofi ve hidropik dejenerasyonun azaldığı, rejeneratif atipinin ise bir miktar gerilediği, kast yapılarında da azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca, toplam histopatolojik skor anlamlı düzeyde düşük bulundu (Şekil 2) ($p=0.0078$).

Grupların kendi içinde 15. dakika ve yedinci gündeki histopatolojik skorlamaları incelendiğinde, 60 dakikalık iskemi gruplarında yedinci günde-



Şekil 2. Doksan dakika iskemi ardından 15 dakika reperfüzyon uygulanan gruplarda yedinci gün: (a) Karnitin tedavisi görmeyen grupta tübüler dilatasyon alanlarında sitoplazma azalmış, atrofiye doğru gidiyor ve ileri derecede dejeneratif atipi gözleniyor; (b) karnitin tedavisi gören grupta ise fırçamsı kenar kaybının korunmuş olmasına karşın tübüler atrofi ve hidropik dejenerasyonun belirgin derecede azalmış olduğu, ayrıca rejeneratif atipinin bir miktar gerilediği gözleniyor (H-E x 4).

ki histopatolojik skor, 15. dakikaya oranla anlamlı düzelme gösterirken (grup 2 için 15 dk ve 7 gün, p=0.011; grup 4 için 15 dk ve 7. gün, p=0.017), 90 dakika iskemili gruplarda herhangi bir iyileşme gözlenmedi.

TARTIŞMA

Renal kan akımındaki azalma veya kesilme ve sonradan oluşan reperfüzyon ile birlikte organda çeşitli derecelerde non-immünolojik doku hasarı gelişir.^[6-8] Renal kan akımındaki ciddi azalma, yüksek enerjili fosfat tüketilmesi ve bunu izleyen hücre membranının ana fizyolojik iyonlara geçirgenliğinin bozulması hücre hasarına yol açmaktadır. Bu hasarın derecesi iskeminin süresine ve uygun kollateral dolaşımın varlığına göre değişiklik göstermektedir. Paradoks gibi görünse de, kan akımının tekrar düzenlenmesi, reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan daha fazla hücre hasarına neden olmaktadır.^[7] Böbrek kanlanması azalmasıyla, akım iskemiyeye metabolik olarak daha hassas olan medullaya yönelir. Bunun sonucunda, değişik oranlarda kortikal nekroz ve glomerüler filtrasyonda azalma meydana gelir. Bunların ardından oksijenlenmiş kan ile reperfüzyon uygulanması, serbest radikallerin oluşmasına, lipid peroksidasyonuna, polisakkarit depolimerasyonuna ve deoksiribonükleik asit degradasyonuna neden olur.^[7] Hasarlanmış endotel vazodilate olamaz; vasküler düz kaslar etkili vazokonstriktörler salgılar ve şişer bunun sonucunda da vasküler geçirgenlik artar. Vazokonstrüksiyon, hücre şişmesi, ekstraselüler ödem ve sonrasında lökosit ve trombositlerin endotele yapışmasıyla doku perfüzyonu daha da bozulur. İnsan böbreğinde bir saatten az süren sıcak iskemi, geçici disfonksiyondan fazla hasar yapmazken, üç saat ve daha fazla süren sıcak iskemi ise onarılmaz hasara neden olmaktadır.^[6,12]

Böbrekteki İ-R hasarının engellenmesinde serbest radikalleri temizleyici birçok ajan kullanılmıştır (allopürinol, glutasyon, prostaglandinler, süperoksit dismutaz, alfatokoferol, deferoxamin, trimetazidin, vb.).^[13] Karnitin ise bu ajanlardan farklı olarak anti-iskemik bir etkiye sahiptir; bu etkisi deneysel olarak miyokard ve iskelet kası üzerinde gösterilmiştir. Ancak, karnitinin böbrek İ-R hasarı üzerindeki etkileri üzerine bilimsel veriler yeterli değildir.^[13] Karnitin, iskemik süreçte yavaşlayan mitokondriyal enerji üretimini, yağ asitlerinin mi-

tokondrilere transferini ve burada oksidasyonunu indükleyerek artırır. Sonuçta, daha fazla ATP üretilir; laktik asit üretimi, asidoz ve dolayısıyla hücrel hasar azalmış olur.^[10,11,13]

Siliprandi ve ark.^[14] klinikteki kimyasal ve metabolik önemini, Ferrari ve ark.^[10] da işlevlerini belirleyerek karnitin modern tıpta tedavideki yerini göstermişlerdir. Tanphaichitr ve ark.^[15] ise insanda karnitin eksikliğine bağlı metabolik değişiklikleri incelemişlerdir. Başka çalışmalarda da karnitin miyokard infarktüsünde, kalp iskemi reperfüzyonu hasarında, beyin iskemi hasarında, hepatik hücre hasarında ve iskelet kasında yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.^[16-20]

Çalışmamızda, sağkalım oranları dikkate alındığında, 90 dakika iskemili modelde karnitin verilen sıçanlarda verilmeyenlere oranla anlamlı olmayan artma gözlenmiştir. İskemi süresi 60 dakika olan gruplarda ise sağkalım oranlarında önemli bir değişim olmamıştır. Diğer parametrelerde de benzer bir durum saptanmıştır. Dolayısıyla, bir saatlik iskemi süresini böbrek açısından kritik bir süreç olarak kabul edebiliriz.

Altmış ve 90 dakikalık iskemi, 15 dakikalık reperfüzyon sonrası alınan böbrek biyopsileri karnitin verilmemiş gruplarda böbrek dokusunda iskemiden dolayı şiddetli hasar oluştuğunu göstermektedir. Bu hasar, 90 dakika iskemi uygulanmış grupta daha belirgin idi. Aynı süreyle iskemi uygulanan ancak karnitin verilen gruplarda aynı zaman aralığında alınan biyopsiler incelendiğinde ise, karnitin ile erken dönem tübül hasarının belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Tüm bu histopatolojik değişiklikler skorlandığında, gerek 60 dakika gerekse 90 dakika iskemi sürelerinde, karnitin erken dönemde (15. dakika) böbrek doku hasarını anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır.

Altmış ve 90 dakika iskemi sonrası yedinci gün alınan biyopsi örnekleri karşılaştırıldığında, 90 dakika iskemi uygulanan grupta anlamlı bulunan doku hasarındaki artış, böbrek dokusunun ve özellikle tübüllerin, iskemi süresinin uzamasına paralel olarak onarılmaz derecede hasara uğradığını göstermiştir.

Altmış dakika iskemi uygulanmış gruplardan yedinci gün alınan biyopsi örneklerinde karnitin anlamlı bir farka yol açmadığı görüldü. Bu durumun, 60 dakikalık iskeminin tolere edilebilir ve ha-

sarın önemli bir bölümünün geç dönemde onarılabılır olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Doksan dakika iskemi uygulanmış sıçanların yedinci gün örneklerinde ise, karnitin verilen grupta hasarın anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p=0.0078$). Bu durum, iskemi süresinin uzamasıyla onarılmaz olması beklenen böbrek doku hasarının, karnitin verilmesiyle belirgin oranda azaltılabileceğini göstermiştir.

Reperfüzyon sonrası değişik zaman aralıklarında, böbrek fonksiyonları serum BUN ve kreatinin düzeyleri temelinde incelendiğinde, tüm gruplarda kontrol grubuna oranla tüm zaman aralıklarında (grup 4'te reperfüzyon sonrası 15. dakikadaki değerler hariç) serum BUN ve kreatinin değerleri anlamlı derecede yükselmiştir. Bu durum, sıcak iskemiyin uzama süresine paralel olarak böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda, böbrek fonksiyon testlerinin reperfüzyondan hemen sonra bozulmaya başladığını; üçüncü günde BUN ve kreatinin değerlerinin en yüksek düzeye ulaştığını ve birinci hafta sonunda fonksiyon testlerinde belirgin iyileşme olmakla birlikte yine de yüksek kaldığını saptadık. Altmış dakikalık iskemik sürecin böbrek fonksiyonlarını belirgin olarak bozmakla birlikte, böbrek canlılığını kritik olarak etkilemediği; dolayısıyla, bu süreç sonunda karnitin ile tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında sağkalım ve böbrek fonksiyon testleri yönünden anlamlı fark olmadığı ortaya çıktı. Ancak, incelediğimiz parametrelerde de görüldüğü gibi, iskemi süresi uzadıkça (90 dakika) böbrek canlılığı geridönüşümsüz olarak bozulmaktadır.

Çalışmamızda, karnitin ile tedavi edilen iki grup sağkalım, böbrek fonksiyon testleri ve histopatolojik bulgular açısından karşılaştırıldığında, uzamış iskemiye rağmen böbrek canlılığında anlamlı bir bozulmanın olmadığı, karnitin tedavisinin 90 dakika iskemi uygulanan grupta bile üçüncü günde anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür. Karnitin bu yararlı etkileri, 90 dakikalık iskemi sonucunda hücre ATP düzeylerinin iyice azalmış olmasına karşın, intramitokondriyal açıl CoA düzeyinin azaltılıp ANT'nin serbest kalmasıyla ortamdaki ATP'nin artmasına bağlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia

reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78:651-5.

2. Thornton MA, Winn R, Alpers CE, Zager RA. An evaluation of the neutrophil as a mediator of in vivo renal ischemic-reperfusion injury. *Am J Pathol* 1989;135:509-15.

3. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987;253(3 Pt 2):H699-703.

4. Granger, DN, Benoit, JN, Suzuki, M, Grisham MB. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1989;257(5 Pt 1):G683-8.

5. Vedder NB, Fouty BW, Winn RK, Harlan JM, Rice CL. Role of neutrophils in generalized reperfusion injury associated with resuscitation from shock. *Surgery* 1989;106:509-16.

6. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1996;83:162-70.

7. Woolfson RG, Millar CG, Neild GH. Ischaemia and reperfusion injury in the kidney: current status and future direction. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1529-31.

8. Dosluoglu HH, Aktan AO, Yegen C, Okboy N, Yalcın AS, Yahn R, et al. The cytoprotective effects of verapamil and iloprost (ZK 36374) on ischemia/reperfusion injury of kidneys. *Transpl Int* 1993;6:138-42.

9. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998;18:39-61.

10. Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood WG, editors. L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Press; 1991.

11. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H. Effect of L-carnitine and palmitoyl-L-carnitine on erythroid colony formation in fetal mouse liver cell culture. *Am J Nephrol* 1998;18:355-8.

12. Gunal O, Aktan AO, Yegen C, Kurtel H, Yalin R. Captopril prevents the oxidative damage to proteins after renal ischemia reperfusion injury: role of endothelin-1. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;56:23-7.

13. Ergun O, Ulman C, Kilicalp AS, Ulman I. Carnitine as a preventive agent in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Urol Res* 2001;29:186-9.

14. Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, Di Lisa F. Carnitine: metabolism and clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1989;183:3-11.

15. Tanphaichitr V, Leelahagul P. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. *Nutrition* 1993;9:246-54.

16. Garcia-Rubio L, Garcia-Abad AM, Soler F, Miguez MP. Cytotoxicity of paraquat in freshly isolated rat hepatocytes: effects of L-carnitine. *Biofactors* 1998;8:59-64.

17. Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenti V, Campisi A, Castorina C, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal

- muscle. *Neurochem Res* 1993;18:1157-62.
18. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* 1989;10:502-8.
19. Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, et al. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992;296:394-401.
20. Akisu M, Kultursay N, Coker I, Huseyinov A. The effect of L-carnitine on platelet activating factor concentration in the immature rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Acta Med Okayama* 1998;52:183-7.