

# Köpeklerde Akut Koroner Arter Oklüzyonlarında Miyokardiyal Metabolizmanın Retrograd Koroner Sinüs Perfüzyonu ve L-Karnitin ile Korunması

Dr. Binali MAVİTAŞ, Dr. Zafer İŞCAN, Dr. Birol YAMAK, Dr. Tulga ULUS, Zülfikar SARITAŞ\*, Dr. S. Fehmi KATIRCIOĞLU, Dr. Oğuz TAŞDEMİR

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, \*Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Ankara

## ÖZET

*Nekroz, akut koroner oklüzyon sonrası gelişen miyokard iskemisinin kaçınılmaz sonucudur. Antegrad reperfüzyon zaman alıcı olacağından, dolaşımın retrograd yoldan sağlanması nekrozu azaltıp, kan akımını tekrar düzenleyerek enfarkt alanını küçültecektir.*

*Biz yaptığımız çalışmada, basitleştirilmiş retroperfüzyon sistemine, piruvat dehidrogenazı aktive ederek glikozun aerobik kullanımını arttıran L-karnitini ekleyerek, retrograd yoldan L-karnitin infüzyonu yaptık. On adet sokak köpeği üzerinde yapılan çalışmada denekler, eşit olarak retroinfüzyonlu (R) karnitin ve kontrol gruplarına ayrıldılar. Bazal değerlerin alınmasından sonra, sol ön inen arter oklüzyonu yapıldı. Onbeşinci dakikada oklüzyon sonlandırılmadan, R-karnitin grubuna 0.15 mmol/kg dozunda karnitin retroinfüzyonu yapıldı. Kontrol grubuna retroinfüzyon veya medikal tedavi uygulanmadı. Hemodinamik ve biyokimyasal ölçümler 120. dakika sonuna kadar yapıldı.*

*Sonuç olarak, R-karnitin grubunda kalp debisi (1375±50 ml/dk kontrol, 1625±75 ml/dk R-karnitin grubu, p<0.05), kalp indeksi (62.5±2.3 ml/kg/dk kontrol, 81.25±3.7 ml/kg/dk R-karnitin grubu, p<0.05), ortalama arteriyel basınç (71±6 mmHg kontrol, 89±5 mmHg R-karnitin grubu, p<0.05), ortalama pulmoner arter basıncı (33±6 mmHg kontrol, 25±4 mmHg R-karnitin grubu, p<0.05), miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu (% 59±3 kontrol, % 50±2 R-karnitin grubu, p<0.05) ve miyokardiyal laktat ekstraksiyonu (-0.19±0.05 mmol/dk kontrol, -0.09±0.03 mmol/dk R-karnitin grubu, p<0.05) kontrol sonuçlarına göre, istatistik olarak anlamlı farklar elde edildi. Çalışmamızda, retrograd perfüzyonla sağlanan kan akımına ek olarak, miyokardiyal metabolizmaya destek olarak uyguladığımız L-karnitin, iskemik miyokardiyal metabolizma üzerinde koruyucu etkilere sahip olup, klinik kullanıma sunulması için ileri çalışmalara gerek vardır.*

**Anahtar kelimeler:** L-Karnitin, miyokardiyal iske mi, retrograd koroner perfüzyon.

Akut koroner oklüzyonu sırasında hızla azalan kan akımı, miyokardın distal bölümünde kalan bölgedeki metabolizmayı olumsuz olarak etkiler. Miyokard is-

kemisi doku adeno zin trifosfat düzeyinde hızla azalmaya neden olur ve anaerobik metabolizma başlar. Hücre içi kalsiyum dengesi bozulur. İskemik miyokarda kan akımı tekrar sağlanmazsa hücre bütünlüğü bozulur, sonuçta hücre ölümü görülür. Kan akımının yeniden sağlanması, temel tedavidir. Ancak antegrad perfüzyon istenildiği kadar çabuk sağlanamayabilir. Hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda mekanik destek de gerekebilir. Klinikte bu amaçla en çok intraaortik balon pompası kullanılır, fakat bu destek şekli ile distal perfüzyon sağlanamaz. Yeterli distal perfüzyon için retrograd koroner sinüs perfüzyon sistemi kolay ve çabuk sağlanabilirliği sebebiyle kullanılmaktadır. Koroner venöz retroperfüzyonunun, iskemik miyokardın kan akımını tekrar düzenleyerek infarkt alanında küçülme ve sol ventriküler pompa fonksiyonunda düzelme sağladığı bilinmektedir (1-4). Koroner sinüs retroperfüzyonu iskemik miyokardı retrograd yolla perfüze eder. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, koroner sinüs retroperfüzyonunun etkinliğini desteklemektedir (5-8). Bu uygulama pahalı ve karmaşık bir sistem kullanımı ile mümkün olmaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalarda, basitleştirilmiş retroperfüzyon sistemi kullanımı ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir (8,9). Bu sisteme, piruvat dehidrogenazı aktive ederek glikozun aerobik kullanımını arttıran L-karnitini (Sigma-Tau, Rome-Italy) ekleyerek L-karnitin retroinfüzyonu yaptık.

Yaptığımız bu çalışmanın amacı, basitleştirilmiş retroinfüzyon ile L-karnitin kullanımının miyokardiyal metabolizma üzerindeki etkilerinin deneysel olarak araştırılmasıdır.

## MATERYEL ve METOD

Tüm hayvanlara, National Society for Medical Research tarafından belirlenen "Principles of Laboratory Animal

Alındığı tarih: 21 Ağustos 1997, revizyon 24 Şubat 1997  
Yazışma adresi: Dr. Binali Mavitaş, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği 06100, Sıhhiye, Ankara  
Tel: (0 312) 310 30 80 Fax: (0 312) 312 41 22

Care" ve Intitute of Laboratory Animal Resources tarafından hazırlanıp, National Institutes of Health (NIH publication no 86-23, revised 1985) tarafınca yayınlanan "Guide for the care and use of Laboratory Animals"a uygun olarak muamele edildi. Bu araştırma için Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden etik onay alındı.

Deneyel çalışmalar 10 köpekte gerçekleştirildi (ortalama ağırlık 23±5 kg). Köpekler, Xylasine hidroklorid (2 mg/kg intramusküler) ve pentobarbital sodyum (10 mg/kg intravenöz) ile uyutuldu. Anestezinin devamı pentobarbital sodyum ile sağlandı. Köpekler anestezi cihazı ile ventile edildi (PCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg, 16 solunum/dk). EKG monitörizasyonu yapıldı. Heparin (1000 U/kg) ve Lidokain (100 mg) uygulandı. Ortalama arteriyel basıncı (MAP) ve sağ atriyal basıncı (RAP) ölçmek için femoral arter ve ven kateterleri yerleştirildi. Kalp debisi ve PCWP ölçümleri için pulmoner artere bir termodilüsyon kateteri konuldu. Dördüncü interkostal aralıktan sağ torakotomi yapılarak sağ atriya ulaşıldı. Koroner sinüse retrograd perfüzyon kateteri ve aortaya purse dikişi sonrası bir kanül (7.5 French) yerleştirildi. Aort ve koroner sinüs kanülleri bir üç yollu aracılığı ile birbirine bağlandı. Üç yollu kullanımı ile koroner sinüse kan akımı sağlamanın yanı sıra karnitin infüzyonu yapmak da mümkün oldu. Retrograd koroner sinüs perfüzyonu 1±6 ml/dakikalık akım ile başlatıldı.

Sol ön inen arter dikkatli bir şekilde diseke edilerek komşu venadan ayrıldı, diagonal arterin hemen üzerinden bir ipekle dönüldü ve oklüzyonu sağlandı. Denekler kontrol (n:5) ve retroinfüzyonlu karnitin (n:5) olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 1 saatlik oklüzyon sonrası herhangi bir işlem yapılmadı. R- karnitin grubuna ise oklüzyona başladıktan 15 dk sonra, retroperfüzyon ile L-karnitin infüzyonu yapıldı. L-Karnitin 0.15 mmol/kg dozunda devamlı olarak verildi ve bu uygulamaya 120 dakika devam edildi (10,11). Oklüzyon her iki grupta da 60 dakika boyunca gerçekleştirildi. Her iki grupta oklüzyon öncesinde ve oklüzyona başladıktan sonra 15., 30., 60., 120. dakikalarda; kalp debisi (CO), kardiyak indeks (CI), ortalama arteriyel basınç (MAP), ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP), kalp hızı (HR), pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP), sağ atrium basıncı (RAP), miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu (MOE), ve miyokardiyal laktat ekstraksiyonu parametrelerine bakıldı. Bu uygulamaya, gözlem periyodu sonuna (120. dakika) kadar devam edildi.

Miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu şu formülle hesaplandı.

$$MOE = (Ca - Cv) / Ca$$

Burada Ca, arterial oksijen içeriği; Cv, koroner sinüs oksijen içeriğidir. Aorta ve koroner sinüsün oksijen içeriği otomatik olarak Radiometer OSM 3 Hemoximeter kullanılarak ölçüldü.

Miyokardiyal laktat ölçümü için kan örnekleri hızla perklorik asit içine kondu ve aynı gün içinde enzimatik spektrofotometrik değerlendirme yapılmak üzere saklandı. Laktat ekstraksiyonu şu formülle hesaplandı.

$$MLE = (AoL - CsL) / AoL$$

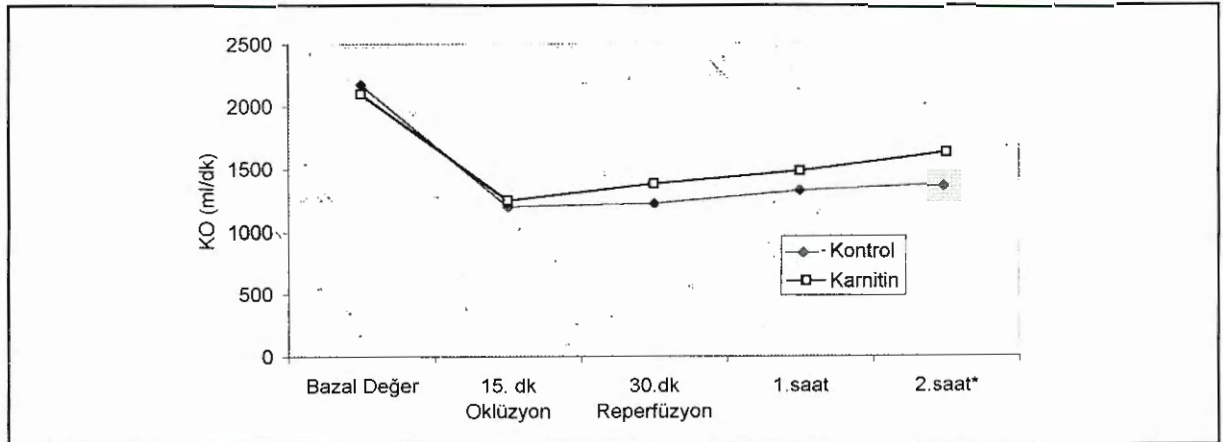
Burada AoL, aortik laktat içeriği; CsL, koroner sinüs laktat içeriğidir.

İstatistiksel analizde farkların hesaplanmasında, 2 yollu ANOVA'nın tekrarlayan ölçümleri ve Wilcoxon ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Seçilmiş zaman intervallerinde, her iki grup arasında istatistiksel fark Student t-test ile belirlendi. P değeri, 0.05'den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün değerler ortalama±standart sapma olarak belirtildi.

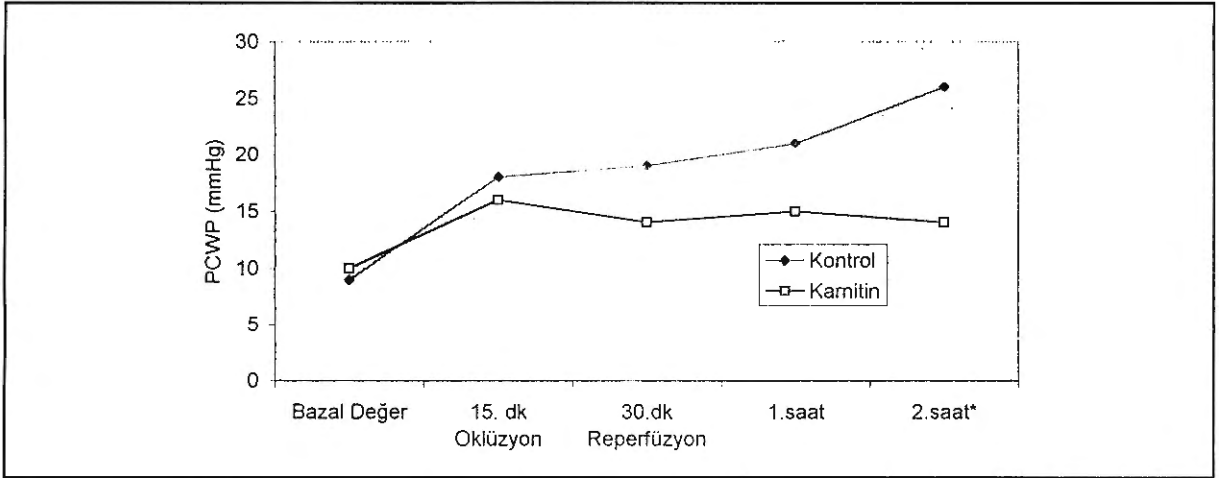
## BULGULAR

Gruplar arasındaki hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması sonucunda; CO'ta her iki grupta da oklüzyon başladıktan sonra 15. dakikada belirgin düşüş olup, 120. dakikada, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (R-karnitin grubunda 1625±75 ml/dk, kontrol grubunda 1375±50 ml/dk, p<0.05) (Şekil 1). CI ölçümünde de 120. dakikada, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (R-karnitin grubunda 31.25±3.7 ml/kg/dk, kontrol grubunda 62.5±2.3 ml/kg/dk, p<0.05).

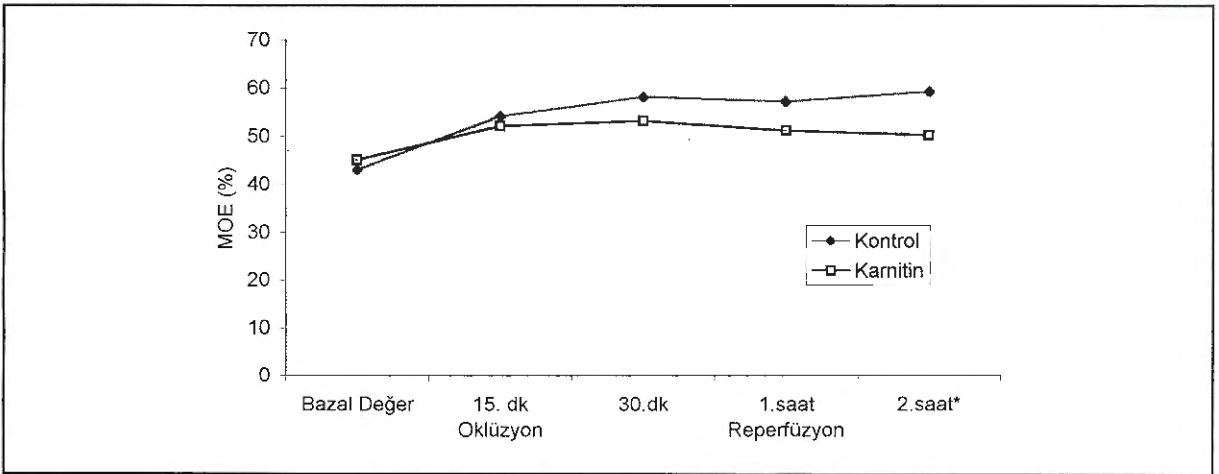
MAP takibinde oklüzyon sonrası her iki grupta da 15. dakikada düşüş gözlenmiş olup 120. dakika so-



Şekil 1. Akut koroner arter oklüzyonu sırasında gruplar da kardiyak output değişimi (\* p<0.05).



Şekil 2. Akut koroner arter oklüzyonu sırasında gruplarda PCWP değişimi (\* p<0.05) (PCWP; Pulmoner kapiller wedge basıncı)



Şekil 3. Akut oklüzyonu sırasında gruplarda MOE değişimi (\* p<0.05) (MOE; Myokardial oksijen ekstraksiyonu)

nunda, R-karnitin grubunda istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır (kontrol grubunda  $71 \pm 6$  mmHg, R-karnitin grubunda  $89 \pm 5$  mmHg,  $p < 0.0$ ).

MPAP takibinde oklüzyon sonrası her iki grupta da 15. dakikada yükselme gözlenmiş olup, gözlem periyodu sonunda iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (kontrol grubunda  $33 \pm 6$  mmHg, R-karnitin grubunda  $25 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.0$ ).

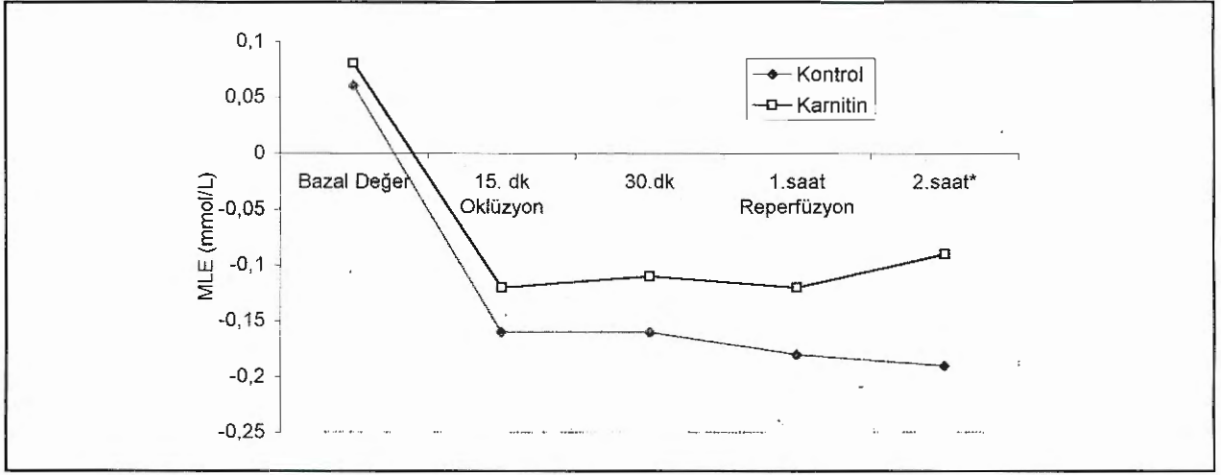
HR, PCWP (Şekil 2) ve RAP sonuçlarında her iki grupta da artış gözlenmiş olup, parametrelerin takibi sonrasında R-karnitin grubu, oklüzyon öncesi değerlere daha yakın bulunmuştur, ancak istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

MOE sonuçlarında, parametrelerin takibi sonrasında, her iki grup arasında R-karnitin grubu lehine, istatis-

tiki olarak anlamlı fark gözlenmiştir (kontrol grubunda  $\% 59 \pm 3$ , R-karnitin grubunda  $\% 50 \pm 2$ ,  $p < 0.05$ ) (Şekil 3). MLE 120. dakika sonuçlarında, her iki grup arasında R-karnitin grubu lehine, istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (kontrol grubunda  $-0.19 \pm 0.05$  mmol/L, R-karnitin grubunda  $-0.09 \pm 0.03$  mmol/L,  $p < 0.05$ ) (Şekil 4).

Sol ön inen arter oklüzyonu ile yapılan miyokardiyal iskemi sonrasında her iki gruptaki hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin seyirleri, R-karnitin retroinfüzyonu yapılan grupta, retroinfüzyon yapılmayan gruba göre hemodinamik fonksiyonların daha iyi korunduğunu göstermiştir ve 120. dakikadaki; CO, CI, MAP, MPAP, MOE ve MLE sonuçları istatistiki olarak anlamlı fark göstermiştir. Çalışmada takibi yapılan tüm parametrelerin sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.





Şekil 4. Akut koroner arter oklüzyonu sırasında grublarda MLE değişimi (\*p<0.05) (MLE; Myokardial laktat ekstraksiyonu)

## TARTIŞMA

Akut koroner oklüzyonu sırasında tedavinin esas temeli, kan akımının hızla yeniden düzenlenmesidir. Ventrikül fonksiyonları, koroner oklüzyonun derecesine bağlı olarak değişik düzeylerde bozulur. Miyokard iskemisi yüksek enerjili fosfatlarda hızlı bir azalmaya neden olur, laktat konsantrasyonunda artma ve hücre içi kalsiyum regülasyonunda bozulma sonrası enzimatik reaksiyonlar ile hücre ölümü meydana gelir. Miyokardiyal nekroz bölgesinin azaltılması için koroner kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) çok önemlidir. Bu amaçla bir çok reperfüzyon metodu geliştirilmiştir (1-4). Antegrad reperfüzyon sağlanması zaman alıcı bir işlem olduğundan, veya bunun yetersiz kaldığı durumlarda, antegrad yerine dolaşımın retrograd olarak sağlanması nekrozu azaltıcı etki gösterebilir. Akut koroner oklüzyon sırasında koroner sinüs retroperfüzyonunun kullanılması iskemik miyokardın bölgesel mekanik fonksiyonunu korur ve risk altındaki bölgede infarkt alanını küçültür (12,13). Yapılan çalışmalarda retrograd perfüzyonun miyokardiyal hemodinamiyi düzenlediği, bu şekilde komplike anjiyoplasti işlemlerinin uygulanmasının mümkün olabileceği bildirilmiştir (12,13).

Biz, deneysel olarak başlattığımız retroperfüzyon çalışmalarında olumlu sonuçlar aldık (9). Bu çalışmalarda gözönünde bulundurulan bir diğer nokta, retroperfüzyonun sağladığı kan akımı dışında başka bir metabolik destek yönteminin kullanılmamış olmasıdır. Bu çalışmada biz retrograd perfüzyonla sağlanan kan akımına ek olarak, miyokardiyal metabolik des-

tek olarak da L-karnitin (Sigma-Tau, Rome-Italy) kullandık. Bilindiği gibi, iskemi sonrası dönemde serbest karnitin miktarı önemli ölçüde azalmaktadır. Karnitin uygulaması ile bu eksilmenin de önüne geçilir.

L-Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal membrandan geçişinde kofaktördür ve böylece  $\beta$ -oksidasyon ile enerji açığa çıkışında rol oynar. L-Karnitin reaksiyonlar sonrasında serbest koenzim A (Co A) üretir ve asetil Co A / Co A oranını azaltır. Bu azalma, piruvat dehidrogenaz aktivitesini uyarır ve glikozun oksidatif kullanımını artırır (14-17).

Konjestif kalp yetersizliği, efor kapasitesi, aritmiler, anjinal ataklar üzerine olumlu etkileri olan karnitin, postiskemik miyokardiyal fonksiyonlarda düzelme ve iskemide azalma sağladığı gösterilmiştir (18-22). İskemi sonrası verilen L-karnitin hücreyi serbest oksijen radikallerinin (SOR) etkisinden koruduğu, preiskemik dönemde verilen L-karnitin ise, doza bağımlı olarak, bu etkisinin yanında yüksek enerjili fosfatların eksilmesini önlediği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (23-29). Reperfüze olan miyokarda süratle SOR'leri oluşur, düşük akımda bile olsa koroner sinüs retroperfüzyonunun bu toksik maddelerin uzaklaştırılmasını arttırdığı gözlenmiştir (8). Akut miyokard iskemisindeki yararlı etkilerine rağmen koroner sinüs retroperfüzyonu, oklüzyon öncesindeki kan akımının ancak % 20-60'ını sağlayabilir (30,31). Bu da avantajlıdır, çünkü, iskemik miyokardın tam olarak reperfüzyonu, oluşabilecek ödem ve hemoraji nedeniyle ek miyo-

**Tablo 1. Kontrol ve karnitin gruplarında, akut koroner arter oklüzyonu sırasındaki hemodinamik ve biyokimyasal değerler.**

	Oklüzyon		Reperfüzyon		
	Bazal değer	15. dk	30. dk	1. saat	2. saat
CO (ml/dk)					
Kontrol	2175±50	1200±75	1225±35	1325±50	1375±50*
Retro-Karnitin	2100±75	1250±25	1380±40	1480±75	1625±75
CI (ml/kg/dk)					
Kontrol	98.9±2.5	54.5±3.4	55.7±1.6	60.2±2.3	62.5±22.3*
Retro-Karnitin	95.6±3.4	56.8±1.1	69±2	74±3.7	81.25±3.7
MAP (mmHg)					
Kontrol	105±7	63±5	69±7	73±9	71±6*
Retro-Karnitin	109±11	68±8	78±5	82±4	89±5
MPAP (mmHg)					
Kontrol	16±4	28±4	31±5	34±3	33±6*
Retro-Karnitin	18±3	27±3	31±4	29±6	25±4
Kalp hızı (atım/dk)					
Kontrol	121±6	142±11	130±9	127±5	126±4
Retro-Karnitin	119±7	137±6	131±6	133±4	130±6
PCWP (mmHg)					
Kontrol	9±3	18±5	19±5	21±6	26±5
Retro-Karnitin	10±4	16±4	14±3	15±4	14±4
RAP (mmHg)					
Kontrol	3±2	5±2	6±3	6±3	6±2
Retro-Karnitin	2±2	4±3	5±1	6±2	4±1
MOE (%)					
Kontrol	43±3	54±3	58±4	57±5	59±3*
Retro-Karnitin	45±5	52±5	53±3	51±4	50±2
MLE (mmol/L)					
Kontrol	0.06±0.03	-0.16±0.08	-0.16±0.07	-0.18±0.09	-0.19±0.05*
Retro-Karnitin	0.08±0.04	-0.12±0.06	-0.11±0.03	-0.12±0.04	-0.09±0.03

Retro: Retroinfüzyon \*; p<0.05

kard hasarına (reperfüzyon hasarı) neden olabilir (32,33).

Koroner venöz retroperfüzyonun, iskemik miyokardın kan akımını tekrar düzenleyerek infarkt alanında küçülme ve sol ventriküler pompa fonksiyonunda düzelme sağladığı bilinmektedir. Koroner sinüs retroperfüzyonunun etkisinin mekanizması, metabolik yan ürünlerin iskemik alandan uzaklaştırılması ve miyokarda kas fonksiyonunu ve canlılığını arttıracak oksijenlenmiş kan sağlanmasıdır (34,35). Koroner sinüs retroperfüzyonu akut olarak iskemide kalan miyokarda ilave kan akımı sağlar.

Bu çalışma sonunda, L-karnitin ile yaptığımız koroner sinüs retroperfüzyonunun, miyokardın hemodinamik ve biyokimyasal fonksiyonlarında belirgin düzelme sağladığı, bunu da miyokardın iskemik ha-

sarının derecesini azaltarak gerçekleştirdiği kanısına vardık.

*Not: Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Departmanı'ndan sayın Kenan Köse'ye istatistiksel analizleri ile çalışmamıza yapmış olduğu katkıları için teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

1. Lazar HL, Treanor P, Yang XM, et al: Enhanced recovery of ischemic myocardium by combining percutaneous bypass with intraaortic ballon pump support. Ann Thorac Surg 1994; 57: 663-8
2. Felf S, Ekas RD, Felli P, Amirian J ve Smalling RW: Differential effects of synchronized coronary sinus retroperfusion on regional myocardial function during brief occlusion of the left anterior descending and circumflex coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn 1994;32:70-78
3. Carr ML: Catheterization curriculum. Newer emer-

gency reperfusion techniques in acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 14: 172-205

4. **Figulla HR:** Circulatory support devices in clinical cardiology. *Cardiology* 1994; 84: 149-155

5. **Nanto S, Nishida K, Hirayama A, et al:** Supported angioplasty with synchronized retroperfusion in high-risk patients with left main trunk or near left main trunk obstruction. *Am Heart J* 1993; 125: 301

6. **Lazar HL:** Coronary sinus interventions during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 475-482

7. **Ropchan GV, Feindel CM, Wilson GJ, Boylen P ve Sandhu R:** Salvage of ischemic myocardium by nonsynchronized retroperfusion in the pig. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 619-25

8. **Aldea GS, Zhang X, Rivers S ve Shemin RJ:** Salvage of ischemic myocardium with simplified and even delayed coronary sinus retroperfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 9-15

9. **Katircioğlu SF, Küçükaksu DS, Gökçe P, et al:** Coronary sinus retroperfusion combined with intraaortic balloon pumping to perfuse the acutely ischemic myocardium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42: 330-332

10. **Dubelaar ML, Lucas CMBH, Hülsmann WC:** The effect of L-Carnitine on force development of the latissimus dorsi muscle in dogs. *J Card Surg* 1991; 6 (Suppl): 270-275

11. **Dubelaar ML, Lucass CMBH, Hülsmann WC:** Acute effect of L-carnitine on skeletal muscle force tests in dogs. *Am J Physiol* 1991; 260: 189-193

12. **Wakida Y, Nordlander R, Kobayashi S, et al:** Short-term synchronized retroperfusion before reperfusion reduces infarct size after prolonged ischemia in dogs. *Circulation* 1993; 88 (part 1): 2370-2380

13. **Mohl W, Glogar DH, Mayr H, et al:** Reduction of infarct size induced by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am J Cardiol* 1984; 53: 923-928

14. **Firtz IB:** Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv Lipid Res* 1963; 1: 285

15. **Randle PJ:** Pyruvate-dehydrogenase complex: Metabolous regulator of glucose disposal in animals. *Trends Biochem Sci* 1978; 3: 217-225

16. **Bieber LL, Emaus R, Valkner K, et al:** Possible functions of short-chain and medium-chain carnitine acyltransferase. *Fed Proc* 1982; 41: 2858-2862

17. **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al:** The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-789

18. **Pepine CJ:** The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clinical Therapeutics* 1991; 13: 3-22

19. **Ghidini O, Azzuro M, Vita G, et al:** Evaluation of the therapeutic efficacy of L-carnitine in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26: 217-220

20. **Raziola R, Scurutimo D, Mangini SG, et al:** Propionyl L-carnitine: a new compound in the metabolic appro-

ach to the treatment of effort angina. *Int J Cardiol* 1992; 34: 167-172

21. **Bartels GL, Rehime WJ, Pillay M, et al:** Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionyl carnitine in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 157-164

22. **Çatalyürek H, Hazan E, Uğurlu B, et al:** Kardiyoplejik solüsyonlara eklenen karnitin miyokard koruması üzerindeki etkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 399-404

23. **Laschi R:** L-carnitine and ischemia. *Fondana Sigma-Tau*. 1987.

24. **Karmazyn M:** Ischemic and reperfusion injury in the heart: cellular mechanism and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 719-730

25. **Arduini A:** Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants. *Am Heart J* 1992; 123: 1726-1727

26. **Pecker I, Valenza M, Serbinova E, et al:** Free-radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl carnitine against ischemia-perfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 282: 533-537

27. **Reznick AZ, Kagan V, Ramsey R, 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

28. **Broderick TL, Quinney HA, Barker CC, et al:** Beneficial 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: 972-981

29. **Lapenna D, Porreca E, Mezetti A, et al:** Hypoxia induced coronary flow changes in the perfused rat heart: effects of high L-carnitine concentrations. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 211-21

30. **Berdeaux A, Farcot JC, Bourdarias JP, et al:** Effects of diastolic synchronized retroperfusion on regional coronary blood flow in experimental myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1033-1040

31. **Farcot JC, Berdeaux A, Giudicelli JF, Vilaine JP, Bourdarias JP:** Diastolic synchronized retroperfusion versus reperfusion: effects on regional left ventricular function and myocardial blood flow during acute coronary occlusion in dogs. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1414-1421

32. **Haendchen RV, Corday E, Torres M, et al:** Increased regional end-diastolic wall thickness early after reperfusion: a sign of irreversibly damaged myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1984; 6: 1444-1453

33. **Bresnahan GF, Roberts R, Shell WE, et al:** Deleterious effects due to hemorrhage after myocardial reperfusion. *Am J Cardiol* 1974; 33: 82-86

34. **Mohl W, Punzengruber C, Moser M, Kenner T:** Effects of pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion on regional ischemic myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 939-47

35. **Kenner T, Moser M, Mohl W:** Arteriovenous difference of the blood density in the coronary circulation. *Proc Am Soc Mech Eng* 1983; 67-70