

Kardiyoplejik Solüsyonlara Eklenen Karnitinin Miyokard Koruması Üzerindeki Etkileri

Uz. Dr. Hüdaı ÇATALYÜREK, Y. Doç. Dr. Eyüp HAZAN, Y. Doç. Dr. Baran UĞURLU,
Doç. Dr. Ünal AÇIKEL, Prof. Dr. Öztekin OTO

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Kardiyopleji sıvılarına 1mg/ml dozunda eklenen karnitin, miyokard koruması üzerindeki etkileri aortokoroner bypass ve kapak replasmanı uygulanan toplam 32 olgu üzerinde metabolik, hemodinamik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırıldı. Kardiyopleji sıvılarına karnitin eklenmediğinde, iskemik arrest dönemi sonunda, atriyumdan alınan doku örneklerinde karnitin düzeylerinde artış olduğu ve buna paralel olarak kontrol grubuna göre daha az laktik asit oluştuğu belirlendi. Karnitin grubundaki olgulardan ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinde miyokardiyal kreatinfosfokinaz (CPK-MB) düzeylerinin daha az yükseldiği saptandı. Karnitin grubundaki olgularda miyokardın oksijen tüketimindeki artış oranı kontrol grubuna göre iki kat fazla oldu. Ameliyat sonrası dönemde ölçülen kalp indeksi (Kİ) ve sol ventrikül atım iş 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.

Anahtar kelimeler: Karnitin, miyokard korunması.

Karnitin veya L-propionil karnitin, günümüzde anginal atakları azalttığı, efor kapasitesini iyileştirdiği, kalp yetmezliği bulgularını geriletmediği, aritmileri azalttığı, serum trigliserid ve kolesterolünü düşürdüğü gerekçesiyle, standart rejimlere eklenebilecek bir ilaç olarak önerilmektedir (1,2,3,4,5,6). Bununla birlikte, açık kalp ameliyatlarında mevcut miyokardiyal korunma yöntemlerine karşın, aortik kros klemp ve kan kardiyoplejisi uygulamasıyla miyokardiyal karnitin düzeylerinin değişip değişmediği doğrudan irdelenmemiştir. Bu çalışmamızda açık kalp ameliyatına alınan olgularda miyokardiyal karnitin düzeylerinin, aortik kros klemp konulmasıyla başlayan iske-

mik arrest döneminde değişip değişmediği ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek metabolik, biyokimyasal ve hemodinamik etkilerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kapak replasmanı veya koroner bypass ameliyatına alınan 32 olgu rastgele ve sayıca eşit olarak kontrol ve karnitin grupları olmak üzere ikiye ayrıldı. 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. 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.

Her iki grupta kapak replasmanı yapılan 8er olgunun ameliyat öncesinde ekokardiyografi ile ölçülmüş olan ejeksiyon fraksiyonları (EF) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, karnitin ve kontrol grubunda sırasıyla 62.4 ± 6.52 ve 57.5 ± 11.61 idi. Aynı şekilde koroner bypass ameliyatına alınan her iki gruptaki olguların 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 5.70 ± 13.04 idi.

Tüm olgularda Cardiac Output Computer-2 (Baxter-EdwardsR) cihazı kullanılarak hemodinamik ölçümler yapıldı.

Tüm ameliyatlarda median sternotomi sonrasında aortik ve bikaval kanulasyon uygulanarak kardiyopulmoner bypassa geçildi ve orta derecede genel vücut hipotermisi uygulandı. Tüm olgularda soğuk kan kardiyoplejisi ve aortik kros klemp (AKK) kaldırılmadan önce uygulanan sıcak kan kardiyoplejisi (hot shot) yöntemi kullanıldı. Karnitin grubundaki hastaların kardiyoplejik solüsyonlarının tümüne 1mg/ml dozunda (6.16 mM konsantrasyonda) L-karnitin eklendi. İlk rakamlar karnitin grubuna ait olmak üzere kardiyopleji sayısı ($2.75 \pm 0.44 / 2.81 \pm 0.54$) ve miktarı ($1875 \pm 223 / 1843 \pm 396$ cc), iskemik arrest $48.81 \pm 13.6 / 46.75 \pm 14.1$ dakika ve perfüzyon süreleri ($81.37 \pm 19.7 / 76.68 \pm 16.2$ dakika) ile hipotermiminin ($29.21 \pm 1.7 / 28.8 \pm$

Alındığı tarih: 1 Nisan 1996,
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hüdaı Çatalyürek Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir
Tel.: (0 232) 259 59 59 Faks : (0 232) 277 21 65
XI Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur.
Türk Kardiyoloji Derneği 1995 Genç Araştırmacı Teşvik Ödülü Birincisi

13.°C) derecesi yönünden gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktu. Karnitin grubundaki olgulara 3.75 ± 0.440 gram karnitin verildi.

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 dönemde koroner sinüsten alınan kan örneklerinde laktik asit düzeyi ve ABL-4 (radiometer CopenhagenR) cihazı ile oksijen kontenti ölçüldü. Son olarak tüm olgularda vena kava superiyorun kanülasyonu sırasında ve dekanülasyon aşamasında yani iskemik arrest döneminden sonra sağ atriyumlardan doku örnekleri alındı ve soğuk zincir (-20° C) içinde saklanarak bu örneklerin karnitin düzeyi spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

İstatistikler

İstatistiksel karşılaştırmalarda gruplu ve çiftli t testi veya chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Tüm "istatistiksel olarak önemsiz" ifadelerinde p veya $\alpha > 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak önemli bulunan karşılaştırmalarda ise p değerleri veya yanılma derecesi (α) ayrı ayrı belirtildi.

BULGULAR

Hemodinamik Ölçümler

Tüm olgularda ameliyat öncesinde entübasyondan sonra ve kros klemp kaldırıldıktan" sonra ilk 24 saatte belirli aralıklarla kardiyak indeks (Kİ) ve sol ventrikül atım iş indeksi (LVSWİ) değerleri ölçüldü. Her iki grubun ameliyat öncesinde ölçülen Kİ değerleri arasında istatistiksel yönden önemli bir fark yoktu (kontrol: 2.23 ± 0.6 lt/dk/m², karnitin: 2.35 ± 0.7). Ameliyat sonrasında ise 30. dakikada (kontrol: 2.97 ± 0.7 , karnitin: 4.49 ± 0.9) ve 2. saatte (kontrol: 4.05 ± 1.1 , karnitin: 5.59 ± 1.6) ölçülen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. 30.' için $p < 0.01$; 2. saat için $p < 0.02$. 4. saatten sonra ise karnitin grubuna ait olan ölçümler daha yüksek olmakla birlikte ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemini yitirmektedir. Ancak 24 saatlik Kİ ölçümlerinin zamana bağlı grafiği çizildiğinde 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 ($p < 0.05$).

Kİ ölçümlerinde olduğu gibi LVSWİ ölçümlerinde de her iki grubun ameliyat öncesi ortalamaları ara-

sında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktur (karnitin: 30.15 ± 12.62 gm-m/m², kontrol: 23.08 ± 7.63) Ancak ameliyat sonrası yapılan ölçümlerde ilk rakamlar karnitin grubuna ait olmak üzere 30. dakikada (46.21 ± 15.67 , 29.41 ± 9.22) ve 2. saatte (49.19 ± 15.90 , 35.65 ± 13.08), karnitin grubunda daha yüksekti, aradaki fark istatistiksel olarak önemliydi: 30.' için $p < 0.01$; 2 saat için $p < 0.05$. Yine zamana bağımlı olarak çizilen LVSWİ eğrilerinin altında kalan alanlar ise karnitin grubunda 1113.054, kontrol grubunda ise 872.39 olarak hesaplanmıştır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.01$). Kontrol grubunda 2. saatten sonra gözlenen artış, olgularda anestezinin etkisinin azalmasına bağlı olabilir.

Ayrıca pompadan ayrılma sırasında miyokard fonksiyonlarının bir göstergesi olarak, ameliyat sırasında pozitif inotropik ajanlara başlanması (karnitin grubunda 7, kontrol grubunda ise 13 olgu) irdelendiğinde, karnitin kullanımının genelde pozitif inotropik destek gereksinimini anlamlı olarak azalttığı ($\alpha = 0.05$), bu azalmanın koroner bypass yapılan olgulardaki azaltmaya ($\alpha = 0.05$) bağlı olduğu belirlendi. Oysa aynı yöntemle yapılan istatistikte kapak replasmanı uygulanan bütün olgular arasında karnitin kullanımının pozitif inotropik destek gereksinimini azalttığı yönünde istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Biyokimyasal Ölçümler

Tüm olgularda ameliyat öncesinde ve sonrasındaki ilk 24 saatte 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 2.4 saatten sonra düşme eğilimi gösterdi. Ancak CPK, SGOT ve LDH ölçümlerinin zamana bağımlı çizilen eğrilerinin altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Yalnızca karnitin grubunda CPK-MB değerlerindeki artışın (2101) kontrol grubundaki artışa (1475) göre daha az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak yüksek oranda önemli olduğu belirlendi ($p < 0.01$).

Metabolik Ölçümler

1 - Karnitin düzeylerindeki değişmeler

Total karnitin düzeyleri, aortik kros klemp başlangıcında ve bitişinde alınan örneklerdeki ölçümlerin birbirine oranlanması olarak değerlendirilmiştir. Kros klemp sonrası ölçümlerin başlangıçtaki bazal değerlere olan oranlarının ortalaması karnitin grubunda 2.04 ± 0.55 iken kontrol grubunda ise 0.38 ± 0.13 olmuştur. Bu oranlar arasındaki fark ise çiftli t testine göre irdelendiğinde karnitin grubundaki total karnitin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ($p < 0.01$), kontrol grubundakilerin ise azaldığı ($p < 0.01$) belirlendi.

2 - Laktik asit ölçümleri

Karnitin ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise AKK öncesi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (karnitin: 11.96 ± 4.53 , kontrol: 15.5 ± 7.20). Ancak AKK sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (karnitin: 19.56 ± 8.15 , kontrol: 26.2 ± 7.51 , $p < 0.05$). Bir başka deyişle, karnitin kullanılmadığında miyokarda daha çok laktik asit oluşmuştur.

3 - Oksijenizasyon ölçümleri

Olgularda ayrıca ilk ve son kardiyoplejiler sırasında 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 uygulanan, kardiyopleji verildiğinde hesaplanan değer, baz olarak alınan ilk kardiyopleji verildiğinde hesaplanan değere bölündü. Karnitin grubundaki olgulardaki oksijen tüketimindeki artış oranı (6.0663 ± 3.4303) kontrol grubundakinin (2.6455 ± 1.4866) iki katından fazladır ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıdır. $p < 0.01$. 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. İlk rakamlar karnitin grubuna ait olmak üzere kapak replasmanı grubunda (5.7702 ± 2.3969 ve 3.0507 ± 1.7883) $p < 0.05$ koroner bypass grubunda ise

(6.3616 ± 4.3902 ve 2.2397 ± 1.0770) $p < 0.01$ olmuştur.

TARTIŞMA

Metabolik ölçümler

1. Karnitin düzeyleri:

Tablo 7 de sunulan ölçümlerde görüldüğü gibi, kardiyopleji sıvısına karnitin eklenmediğinde miyokardiyal karnitin düzeyleri kendi başlangıç değerinin altına düşmüştür. Kontrol grubunda görülen miyokard dokusundaki total karnitin düzeylerindeki azalma, birden çok sayıda kardiyopleji uygulamaları nedeniyle, serbest karnitin ve esterlerinin miyokardan yıkanıp gitmesine bağlı olabilir. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmakla birlikte hemodiyaliz uygulanan olgularda diyalizat ile karnitin kaybedildiği ve karnitin yerine konulmasıyla bu hastalarda görülen kardiyomegalinin gerilediği ve aritmilerin de % 60 azaldığı gözlenmiştir (7,8,9). İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi, yavaşlamakla birlikte ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır. Akut ya da kronik iskemide miyokardiyal serbest karnitin düzeyleri belirgin olarak azalmaktadır, Duncker ve arkadaşları 10 dakikalık iskemide miyokardiyal serbest karnitin düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (10). Wu ve Corr ise 2 dakikalık iskemide acil karnitin birikiminin 3.5 kat arttığını belirlemişlerdir (11). Beta oksidasyonun optimal hızı için dokudaki karnitin düzeyinin yeterli olması gerektiği bilinmektedir (12). L-karnitin verilmesiyle dokudaki karnitin düzeylerinde iskemiyeye bağlı olan azalma engellenmektedir (13). Miyokardiyal iskemide oksijene bağımlı olan yağ asidi metabolizmasından enerji üretimi azalır, glukozdan elde edilen enerji artar, uzun zincirli açıl koenzim-A'lar ve uzun zincirli açıl-karnitinler birikir (14). Eksojen verilen karnitin, iske mi nedeniyle artan uzun zincirli açıl koenzim A ları daha az zararlı kanda eriyebilen kısa zincirli asetil karnitine dönüştürüp eliminasyonunu sağlayarak ve laktat üretimini azaltarak miyokardiyal iskemik hasarı da azaltmaktadır. Mitokondri fonksiyonlarının karnitin ile korunması reperfüzyon injurisini de belirgin olarak azaltmaktadır. Burada temel mekanizma eksojen olarak verilen karnitin, uzun zincirli açıl koenzim-A birikimini engellemesi olabilir, çünkü uzun zincirli açıl koenzim-A birikimi α -1 resp-

törlerini etkileyerek hücre içinde Ca^{++} birikmesini neden olmaktadır (15). Reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon injurisi üzerinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. L-karnitin ve L-propionil karnitinin antioksidan rollerinin de olduğu, bu etkinin hidroksil radikallerinin yapımını azaltmak veya direk antioksidan mekanizma ile olabildiği gözlenmiştir (16,17,18). Bu 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 artmıştır. 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 de istatistiksel olarak anlamlıdır. 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 karnitinin olumlu etkisi gösterilmiştir (6,10,11,19,20).

3. Oksijenizasyon ölçümleri

Günümüzde 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 (21,23). Burada temel beklenti, reperfüzyon döneminde oksidatif metabolizmanın hızlanması ve serbest oksijen radikallerinin engellenmesiyle miyokardın ultrastrüktürel hasarının azalacağıdır (16,18,24). Son yıllarda 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 kullanımı 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 (25). Bu çalışmada elde edilen artış oranları ise karnitin grubunda 6.06, kontrol grubunda ise 2.64 olmuştur. Bu sonuçlar ayrıca karnitin oksijen kullanımını belirgin bir şekilde arttırdığını ortaya koyan diğer çalışmalarla uygunluk içindedir ve reperfüzyon döneminde miyokardiyal oksijen kullanımını normal çalışan kalbinki kadar arttırdığını göstermektedir.

16 olgudan oluşan kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, oksijen kullanımındaki en büyük artışın karnitin kullanılan ve koroner bypass uygulanan olgularda olması dikkat çekicidir. Lapenna ve arkadaşlarınca yüksek karnitin konsantrasyonlarının koroner kan akımını arttırdığı belirlenmiştir (20), bir başka grup tarafından da L-karnitin bir analogu olan L-propionil karnitin reperfüzyondaki kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (26). Koroner arter hastalığı nedeniyle kan akımının azalmış olması sonuçlardaki bu farkı doğurduğu ve kronik miyokardiyal iskemisi olup ta açık kalp ameliyatına alınan olgularda oksijen kullanımını arttıran bir metabolik subsrata daha fazla gereksinim olduğundan söz edilebilir.

Hemodinamik Ölçümler

Karnitin iskemi ve reperfüzyonda kalbin kasılma gücünü arttırdığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (5,22). Bu çalışmada da karnitin ameliyat sonrasındaki ilk 24 saatte Kİ ve LVSWİ 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 replas-

manı yapılan olgularda karnitin verilmesi, farmakolojik destek gereksinimini etkilememiştir. Bu sonuç laktik asit düzeylerinin sonuçlarıyla yapılan istatistiklerle uyum içindedir. Hatırlanacağı gibi laktik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız olan tek farklılık karnitin verilen ve koroner bypass uygulanan olgulardır. Aynı şekilde oksijen kullanımındaki artış karnitin kullanılmayan gruptaki koroner bypass uygulanan olgularda en az düzeyde gerçekleşmişti.

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 (13,27).

Özet olarak kardiyopleji sınırlarına 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 kullanımını 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 skoru düşük olan koroner arter hastalarında, kardiyopleji sınırlarına karnitin eklenmesinin yararlı olacağı kanısındayım.

KAYNAKLAR

1. **Pepine CJ**: The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clinical Therapeutics* 1991; 13: 3-22
2. **Cherchi A, Lai C, Onnis E, et al**: Propionyl L-carnitine in stable effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4:481-6
3. **Raziola R, Scrutinio D, Mangini SG, et al**: Propionyl L-carnitine: a new compound in the metabolic approach to the treatment of effort angina. *Int J Cardiol* 1992; 34:167-72.
4. **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; 26: 217-20

5. **Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, et al**: Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionyl carnitine in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:157-64

6. **Mancini M, Rengo F, Lingetti M, Sorrentino GP, Nolfo G**: Controlled study on the therapeutic efficiency of propionyl L-carnitine in patients with congestive heart failure. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 1101-4

7. **Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N**: Effect of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J* 1982; 23: 349-59

8. **Savica V, Bellinghieri G, Di Stefano C, et al**: Plasma and muscle carnitine levels in hemodialysis patients with morphological- ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 1983; 35: 232-36

9. **Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Limura O**: The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic haemodialysis. *Jpn Circ J* 1985; Vol 1

10. **Duncker DJ, Saessen LM, Bartels GL, et al**: L-propionyl carnitine does not effect myocardial metabolic or functional response to chronotropic and inotropic stimulation after repetitive ischemia in anesthized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 488-98

11. **Wu J, Corr PB**: Influence of long chain acylcarnitines on voltage dependent calcium current in adult ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: H410-7

12. **Duran M, Loof NE, Ketting D, Dorland L**: Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 359-63

13. **Laschi R**: L-Carnitine and ischemia. *Fondazia Sigma-Tau* 1987.

14. **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: 1897-906

15. **Karmazyn M**: Ischemic and reperfusion injury in the heart. Cellular mechanisms and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 719-30

16. **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 1; 282: 533-7

17. **Arduini A**: Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am Heart J* 1992, 123: 1726-7 (let.)

18. **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

19. **Bohles H, Noppeney T, Akçetin Z, Rein J, Von Der Emde J**: The effect of preoperative L-carnitine supplementation myocardial metabolism during aorto-coronary

bypass surgery. *Current Therapeutic Research* 1986; 39: 429-35

20. 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; 24: 211-5

21. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, et al: 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; 91: 428-35

22. 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; 101: 23-32

23. Baue AE (ed). Glenn's Thoracic and Cardiovascular

Surgery. Prentice Hall International Inc. Connecticut, 1990, p. 1436.

24. 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; 87: 972-81

25. Baue AE (ed): Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Prentice Hall International Inc. Connecticut, 1990, p. 1353

26. Sassen LM, Bezstarosti K, Van der Giessen WJ, Lamers JM, Verdouw PD: L- propionyl carnitine increases postischemic blood flow but does not affect recovery of energy charge. *Am J Physiol* 1991; 261: H172-80

27. Di Biase M, Biasco G, Rizzon P: The role of metabolic therapy in myocardial infarct. *Cardiologia* 1991; 36(suppl 1): 389-92