

خلاصه

مقدمه: آسیب تروماتیک مغز (TBI) می تواند با افزایش احتمال آلزایمر،

آنسفالوپاتی مزمن تروماتیک و پارکینسون همراه شود. Neuron-specific Enolase

(NSE) یک بیومارکر جهت تخمین پیش آگهی بیماران TBI می باشد. مطالعات

متعددی اثرات نوروپروتکتیو استیل ال کارنیتین را در بیماری های نورولوژیک نشان داده

اند. اثربخشی کارنیتین در بیماران TBI نیز مطرح شده است. در مطالعه حاضر ما به

ارزیابی تأثیر کارنیتین بر سطح NSE و GCS بیماران دچار TBI می پردازیم.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده ۴۰ بیمار مبتلا به TBI

شدید انتخاب شده و به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده کارنیتین ($n=20$) و

پلاسبو ($n=20$) تقسیم شدند. علاوه بر درمان های روتین، گروه اول هر ۱۲ ساعت ۱gr

ال کارنیتین به صورت گاواژ به مدت یک هفته و گروه دوم پلاسبو دریافت داشتند.

GCS، سطح NSE، یافته های حین بستری، میزان مورتالیتی بیمارستانی و خارج

بیمارستانی و نیز اطلاعات مربوط به عوارض شناختی و رفتاری پس از ترخیص در

مدت پیگیری دو ماهه ثبت و بین دو گروه مقایسه شدند.

نتایج: تفاوت آماری بارزی بین دو گروه از نظر بروز تشنج، یافته های CT مغزی،

سطح NSE و GCS طی مدت بستری وجود نداشت. بطور بارزی سطح NSE در

بیماران فوت شده بیشتر از بیماران غیر فوت شده بود ($p<0/001$). میزان مرگ بین دو

گروه کارنیتین و پلاسبو در مدت بستری برابر ۲۵٪ و ۳۰٪ و در مدت پیگیری برابر ۳٪/۱۳ و ۳٪/۱۴ بود. همچنین تفاوت آماری بارزی از نظر عوارض شناختی و رفتاری طی مدت پیگیری بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه گیری: NSE بطور بارزی در بیماران فوت شده به دنبال TBI بالاتر می باشد. کارنیتین تأثیری بر روی سطح NSE و نیز میزان مرگ و میر و عوارض شناختی و رفتاری در بیماران بعد از تروما مغزی ندارد. انجام مطالعات بیشتر در این رابطه توصیه می شود.

کلمات کلیدی: آسیب تروماتیک مغزی، ال کارنیتین، Neuron specific

enolase، پیامد بیماری

مقدمه

شیوع آسیب تروماتیک مغز (TBI) امروزه بیشتر از بیماری های کانسر سینه، AIDS، اسکروز متعدد و پارکینسون می باشد و تمامی سنین و هر دو جنس را درگیر می کند. در اروپا و آمریکا با توجه به اهمیت آن یک توجه ملی به این مساله ایجاد شده است که همراه با آگاهی عمومی می باشد. معمولاً علایم TBI خفیف تا متوسط در عرض چند روز تا چند هفته به بهبودی می گراید ولی همین آسیب ها می توانند سبب عوارض شناختی و رفتاری طولانی مدت شوند (۱). TBI می تواند با افزایش احتمال آلزایمر (۲)، آنسفالوپاتی مزمن تروماتیک (۳) و پارکینسون (۴) همراه شود.

مکانیسم های مختلفی برای پاتوفیزیولوژی TBI نظیر تغییرات نوروشیمیایی، استرس اکسیداتیو و رادیکال های آزاد و میتوکندری را به عنوان مکانیسم های پاتوژنز مسئول عوارض بعد از TBI مسئول دانسته اند. در TBI، آنزیم پیرووات دهیدروژناز به عنوان یک آنزیم متابولیک کریتیکال است که مخصوصاً در عرض چند ساعت اول بعد از آسیب مغزی به مهار شدن توسط تغییر اکسیداتیو یا فسفوریلاسیون سرین بسیار حساس است (۶ و ۵). اختلال متابولیسم هوازی در سطح آنزیم می تواند توسط مصرف یک عامل آگزوژن به عنوان انرژی از بیرون مقابله شود که شامل کتون ها، اسیدهای چرب کارنی تین می باشد که همه می توانند به استیل کوآنزیم A تبدیل شوند که محصول پیرووات دهیدروژناز و سوبسترای تشکیل سیترات در چرخه تری سیکلیک اسید می باشد (۸ و ۷).

استیل کوآنزیم A می تواند از طریق غشای سلولی و لایه داخلی میتوکندری جهت تبادل با رادیکال های آزاد با کارنیتین جابجا شود. در داخل ماتریکس میتوکندری استیل ال کارنیتین از طریق کارنیتین اسیل ترانسفراز تبدیل به استیل کوآنزیم A و کارنیتین آزاد می شود (۹).

مطالعات متعددی اثرات محافظتی مغزی استیل ال کارنیتین آگزوژن را در بیماری های نورولوژیک نشان داده اند (۸-۱۱). استیل ال کارنیتین می تواند در آستروسیت ها و نورون به انرژی تبدیل شود (۱۳ و ۱۲). در مرحله حاد و اضافه کردن ALCAR به رژیم درمانی سبب بهبود پیش آگهی رفتاری و کاهش حجم آسیب بافتی می شود (۱۴).

در سالهای اخیر استفاده از بیومارکرهای بیوشیمیایی برای ارزیابی شدت آسیب مغزی افزایش و در تشخیص سریع و پروگنوز بیماری مورد استفاده قرار می گیرد. یکی از بهترین بیومارکرها جهت تخمین پیش آگهی بیماران ترومای مغزی NSE (Neuron specific enolase) می باشد (۱۵). NSE یک آنزیم مربوط به خانواده گلیکولیتیک ها می باشد که اکثراً در نورونها و سلولهای نورواکتودرمال وجود دارد و به عنوان مارکری از آسیب نورونی عمل می کند. افزایش غلظت NSE در CSF و خون پس از آسیب مغزی به عنوان یک عامل پیش گویی کننده سریع در پیش آگهی بیماران می باشد (۲۰-۱۶). بنابراین با توجه به اثرات مفید ال کارنی تین بر روی میتوکندری ها پس از آسیب و همچنین اهمیت NSE در پیش آگهی بیماران مغزی، ما بر آن شدیم تا اثر این دارو را بر سطح NSE و GCS بیماران دچار ترومای حاد مغزی بررسی نماییم.

هدف کلی طرح:

تأثیر ال کارنی تین روی بیومارکر التهابی (NSE (Neuron Specific Enolase

بیماران با حادثه تروماتیک حاد مغزی

اهداف اختصاصی طرح:

۱. تعیین تأثیر ال کارنی تین بر روی GCS بیماران با TBI

۲. تعیین تأثیر ال کارنی تین بر روی سطح NSE بیماران با TBI

اهداف کاربردی:

در صورت حصول نتایج مثبت این طرح می‌توان از ال کارنی تین همراه درمان

استاندارد در بیماران با حادثه تروماتیک مغزی استفاده نمود.

فرضیات یا سؤالات:

- ال کارنی تین سبب بهبود GCS بیماران با حادثه تروماتیک حاد مغزی می‌شود.
- ال کارنی تین سبب بهبود سطح NSE بیماران با حادثه تروماتیک حاد مغزی می‌شود
- Primary out come: ضریب هوشیاری بیماران
- Secondary out come: سطح NSE بیماران

مروری بر متون

آسیب تروماتیک مغزی (TBI) یک مشکل عمده اجتماعی اقتصادی و سلامت عمومی در سراسر جهان می باشد. TBI علت عمده مرگ و ناتوانی های تهدید کننده حیات بویژه در بین بالغین جوان می باشد (۲۱). علیرغم پیشرفت ها در درمان TBI در ICU و ایجاد گایدلاین های استاندارد شده، مرگ و میر در این بیماران همچنان بالا می باشد (۲۲). تعیین زودهنگام پیش آگهی این بیماران بر اساس یافته های اپیدمیولوژیک در بهبود سطح مراقبتی این بیماران کمک کننده می باشد (۲۳).

امروزه TBI بر اساس GCS طبقه بندی می شود که در آن بر پایه معیار های بالینی بیمار به انواع خفیف (MILD) با ۱۵-۱۳:GCS، متوسط (moderate) با ۱۲-۹:GCS و نوع شدید (severe) با $GCS < 9$ طبقه بندی می شوند (۱).

بسیاری افراد TBI که زنده می مانند دچار ناتوانی هایی در دراز مدت می شوند که می تواند همراه با اختلال درک، مشکل در تمرکز، خستگی مزمن و سردرد باشد. نشان داده شده است که ICP بالا با میزان مرگ و پیامد نامناسب در بیماران TBI همراه می باشد (۲۴).

طی چند سال گذشته بیومارکر های آسیب مغزی بطور وسیعی به عنوان عوامل بالقوه در ارزیابی پیش آگهی مورد ارزیابی قرار گرفته اند (۲۴). NSE، یک سیسوانزیم دیمریک ۷۸-kDa (گلیکولیتیک آنزیم انولاز) می باشد، که بیشتر در سیتوپلاسم نورو

ها قرار داشته و در انتقال آهسته axoplasmic شرکت دارد (۲۵ و ۲۴). NSE بطور معمول ترشح نمی شود ولی وقتی آکسون ها تخریب می شوند، NSE برای حفظ هموستاز ترشح می شوند (۲۴). از اینرو، NSE تنها مارکری است که بطور مستقیم آسیب عملکردی به نورون ها را مورد ارزیابی قرار می دهد.

برای بسیاری بیماران TBI، بویژه TBI شدید، مقدار NSE بالا بوده و یا بطور ثانویه افزایش می یابد و منجر به افزایش ثانویه ناشی از آسیب ثانویه مغزی می شود. به علاوه، در بیماران با آسیب مغزی وسیع مقادیر NSE بطور مداوم افزایش یافته می باشند. از اینرو، سطوح NSE نه تنها می تواند وسعت آسیب اولیه مغزی را نشان دهد، بلکه منعکس کننده پیشرفت آسیب ثانویه نیز می باشد. لذا، NSE توانایی بالقوه به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی دراز مدت و نشانگر درمانی در آسیب های نورولوژیک دارد (۲۷ و ۲۶).

چابک و همکارانش طی مطالعه ای بر روی ۲۸ بیمار با DAI شدید مشاهده کردند که غلظت های سرمی افزایش یافته NSE در سه روز اول بعد از تروما با پیامد نامناسب علیرغم یافته های CT غیر بارز همراه می باشند (۲۸).

همچنین بیان شده است که میزان مرگ و عوارض ناخواسته به دنبال TBI در بیماران با سطوح افزایش یافته NSE بالاتر می باشد (۲۴).

مطالعات متعددی سطوح افزایش یافته NSE را در خون به دنبال TBI گزارش نموده اند که بیانگر نقش بالینی بالقوه به عنوان بیومارکر این آسیب می باشد (۳۰)-

۱۸ و ۲۸). در نهایت، NSE بطور نرمال در ۱۲ ساعت اول بعد از تروما افزایش یافته و طی چند ساعت یا چند روز کاهش می یابد؛ نیمه عمر آن ۲۴ ساعت می باشد. افزایش های ثانویه ممکن است در بیماران با پیامد های کشنده افزایش یابد (۲۴).

علیرغم مزایای آن، NSE دارای محدودیت هایی نیز می باشد. یکی از عمده ترین مشکلات مرتبط با استفاده آن به عنوان مارکری از آسیب مغزی این است که غلظت های NSE می توان تحت تأثیر همولیز قرار گیرند. اریتروسیت ها دارای مقادیر بالایی NSE می باشند؛ از اینرو، همولیز می تواند باعث افزایش قابل توجه NSE در خون شود. بعلاوه، افزایش در NSE در بیماران با ترومای متعدد بدون آسیب مغزی نشان داده شده است (۳۱).

مطالعات متعدد به ارزیابی درمان ها و مواد مختلف در بهبود و پیشگیری از آسیب عملکردی و نورونی در TBI پرداخته اند. یکی از درمان های پیشنهادی استفاده از ال کانتین می باشد. ال کارنیتین اسید آمینه ای است که در تمام سلول های بدن یافت می شود. اگرچه ساز و کار عمل استیل ال کارنیتین در حال حاضر ناشناخته است، تحقیق ها نشان می دهند که ممکن است به انتقال عصبی کولینرژیک استیل ال کارنیتین و نیز توانایی آن در افزایش متابولیسم میتوکندریایی نورون ها مرتبط باشد. مطالعات انسانی نشان می دهند، علاوه بر افزایش انرژی سلولی در میتوکندری، ال کارنیتین توانایی تثبیت سیالیت غشای سلولی را از طریق تنظیم سطوح اسفنگومیلین دارد و نیز، مخزنی فرعی برای تولید انرژی سلولی فراهم و در نتیجه از مرگ بیش از حد سلول های نورونی

جلوگیری می کند؛ همچنین مشخص شده است که استیل ال کارنیتین، اتصال گلوکوکورتیکوئیدها و عوامل رشد نورونی به هیپوکامپ را افزایش می دهد. استیل ال کارنیتین، استرس اکسیداتیو را کاهش داده، تحریک های سمی را در بافت مغز و مایع مغزی نخاعی مهار کرده، در نتیجه از مرگ سلولی ناشی از ایسکمی جلوگیری می کند (۳۲).

ال کارنیتین یک کوفاکتور مهم در تنفس میتوکندریال، نقش مهمی را در انتقال اسید های چرب زنجیره بلند از سیتوزول به میتوکندری بازی می کند (۳۳). ال کارنیتین می تواند همچنین وضعیت انتی اکسیدانی را در موش ها بهبود بخشیده و دارای فعالیت پاکسازی رادیکال های آزاد می باشد (۳۴ و ۳۵). همچنین گزارش شده است که ال کارنیتین دارای اثرات حفاظتی بر روی پراکسیداسیون لیپید از طریق کاهش تشکیل پراکسید هیدروژن می باشد.

مقادیر فوق نرمال استیل ال کارنیتین اگزوزن در حیوانات و در بیماری های حاد و نورودژنراتیو با محافظت مغزی همراه بوده است (۳۶).

درمان با استیل ال کارنیتین با کاهش اختلالات عصبی و مرگ مغزی در مدل های استروک همراه بوده است (۳۷).

استیل ال کارنیتین همچنین سبب کاهش اختلال در میتوکندری های طناب نخاعی و کاهش در آسیب ماده خاکستری می شود (۵).

همچنین نشان داده شده که دادن سیستمیک استیل ال کارنیتین سبب تبدیل آن به گاما بوتیریک اسید، گلوتامات و گلوتامین می شود که در متابولیسم سیکل TCA نقش دارند(۱۴).

همچنین ALCAR سبب افزایش گلوکوتایون به عنوان یک آنتی اکسیداتیو مرکزی می شود که موجب کمک به حفظ اجزای سیستم redox می شود. همچنین کارنیتین سبب حفظ غشای لیپیدی / فسفولیپید برای بهبود فعالیت آنزیم های میتوکندری می شود (۳۸ و ۳۹).

مطالعات مختلف بر روی حیوانات و نیز بر روی انسان ها همگی گواه اثر بخشی استفاده از ال کارنیتین بوده اند:

طی مطالعه ای، پریکارتز و همکاران اثر درمان مزمن با استیل ال کارنیتین را روی حافظه فضایی، یادگیری و فعالیت استیل کولین ترانسفراز در موش های صحرایی بررسی کردند، اطلاعات حاصل آثار نوروپروتکتیو استیل ال کارنیتین را تأیید کردند(۴۰).

آیسال و همکاران به بررسی اثر مهار ال کارنیتین روی آسیب مغزی القا شده بر اثر هیپوگلیسمی در موش های صحرایی نر نژاد ویستار پرداختند؛ یافته ها نشان دادند که ال کارنیتین از آسیب عصبی القا شده توسط هیپوگلیسمی در هیپوکامپ پیشگیری می کند(۴۱).

طبق بررسی پاتل و همکاران، استیل ال کارنیتین در ضایعه مدل کانتیوژن طناب نخاعی، نقشی مؤثر در بهبود عملکرد سلول عصبی از طریق تأثیر روی فعالیت میتوکندری ها دارد (۴۲).

بررسی بیلفیلد و همکاران نشان می دهد که اسید آمینه استیل ال کارنیتین دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است که سلول های عصبی را در برابر صدمات رادیکال های سوپراکسید حفظ می کند (۴۳).

در مطالعه ای که اسکافیدی و همکاران روی اثر استیل ال کارنیتین در آسیب تروماتیک مغزی موش های صحرائی نابالغ انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که درمان با استیل ال کارنیتین در ۲۴ ساعت اول پس از ترومای مغزی در موش های صحرائی نالالغ نتایج رفتاری را بهتر می کند و حجم ضایعه مغزی را در هفت روز اول پس از آسیب کاهش می دهد (۱۴).

در مطالعه ای که هتا و همکاران درباره ساز و کار اثر ال کارنیتین بر محافظت عصبی در هیپوکسی القا شده در موش های صحرائی انجام دادند، دو هفته از استیل ال کارنیتین استفاده کردند و به این نتیجه رسیدند که ال کارنیتین بطور مؤثری در نوروپاتی های هیپوکامپ از اختلال عملکرد میتوکندریال تحریک های سمی و دژنراسیون عصبی جلوگیری می کند (۴۴).

زانگ و همکاران آثار حفاظتی ال کارنیتین بر تغییر های دژنراتیو را در مدل های ایسکمی مزمن مغزی موش های صحرائی مبتلا به انسداد دو طرفه شریان کاروتید

مشترک بررسی کردند، نتایج نشان داد ال کارنیتین تغییر های نورودژنراتیو را بطور معنی

داری کاهش داده بود (۳۲).

مواد و روش کار

نوع مطالعه:

کارآزمایی بالینی، تصادفی شده

این مطالعه به شماره ثبت IRCT201410312582N9 در مرکز ثبت کارآزمایی

های بالینی ایران به آدرس www.IRCT.ir به ثبت رسیده است.

نمونه برداری:

تعداد ۴۰ بیمار مبتلا به TBI شدید بستری در بخش ICU و بخش نوروسرجری

بیمارستان امام رضا طی سال ۱۳۹۴ بعد از کسب معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند.

بیماران به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده کارنیتین ($n=20$) و پلاسیبو

($n=20$) تقسیم شدند.

جهت برآورد نمونه از نتایج مطالعه El-Maraghi و همکاران (۲۴) استفاده شد.

در این مطالعه تغییرات NSE با پیامد بد (Severe disability) و پیامد خوب

(recovery) بدنبال TBI بترتیب $5/09 \pm 2/07$ و $11/1 \pm 5/1$ تعیین شده است. در

صورتیکه NSE را بعنوان مارکری که کاهش آن می تواند معیار تاثیر آن بحساب آید

فرض کنیم با استفاده از نرم افزار PS ver 3/0(power & sample size) و با در

نظر گرفتن $\alpha=0.05$ و توان ۹۰٪ و تغییرات ۳۰ درصدی شاخص های آزمایشگاهی

تعداد نمونه کمتر از ۱۰ برآورد شد که جهت افزایش اعتبار مطالعه تعداد ۲۰ بیمار در هر گروه مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه:

- هر بیمار با ترومای مغزی شدید (DAI)
- در محدوده سنی ۷۵-۱۸ سال
- از ترومای مغزی کمتر از ۲۴ ساعت نگذشته باشد.

معیارهای خروج از مطالعه:

- ۲۴ ساعت از ترومای مغزی گذشته باشد
- ایجاد اسهال
- کرامپ شکمی
- بیماران با نارسایی مزمن کلیه که تحت دیالیز می باشند
- سابقه بیماری قلبی
- سابقه حساسیت به ال کارنیتین
- سابقه مصرف ال کارنیتین
- عدم سایر تروما ها مثل ترومای اندام
- هایپرتانسیون
- سیروز الکلی

روش انجام مطالعه:

تعداد ۴۰ بیمار بزرگسال با تشخیص ترومای حاد مغزی شدید در این مطالعه وارد شدند. تمامی بیماران تحت درمان استاندارد بر حسب نوع تروما قرار گرفتند. درمان‌های کمکی و دارویی شامل پوزیشن سر بالا، استفاده از داروهای ضد تشنج، کنترل ICP، پروفیلاکسی استرس اولسر و DVT، کنترل تب و ... قرار گرفتند. در صورت نیاز Ab تراپی و سداسیون هم برای بیماران انجام شد.

بیماران به طور تصادفی به دو دسته تقسیم شدند. تصادفی سازی بر اساس نرم افزار Grav O tron 2.0 ، (<http://3d2f.com/tags/randomization>) انجام شد (access times 1:5:2014)

گروه اول درمان‌هایی استاندارد و رایج را دریافت داشتند. همچنین هر ۱۲ ساعت ۱gr ال کارنی تین به صورت گاواژ به مدت یک هفته دریافت داشتند. گروه دوم درمان استاندارد + پلاسبو دریافت کردند. این دارو محصول کمپانی ناترول بوده عاری از هر گونه افزودنی طعم دهنده -شکر- تخم مرغ- سویا- شیر- ذرت- گندم و ماده نگهدارنده می باشد.

طول مدت مطالعه یک هفته بوده و در طی این ۱ هفته علایم حیاتی و اطلاعات بیماران ثبت گردید. برای تمامی بیماران در ابتدا یک CT اسکن مغز انجام شده و سپس در طی مطالعه بر حسب شرایط بالینی تکرار گردید.

در این مدت اطلاعات مربوط به GCS، علایم همودینامیک، عوارض، یافته های CT اسکن مغز بیماران در طی بستری تا یک هفته، طول مدت بستری و همچنین اطلاعات مربوط به عوارض شناختی و رفتاری (اختلالات هیجانی/ نبود هیجان- رفتارهای تهاجمی- عصبانیت سریع- عدم تمرکز- کمبود آگاهی بیمار- نگرش خود محور- اختلالات حافظه- اختلال در روابط جنسی- اختلال در یادگیری- کاهش سرعت عمل- اختلال در تکلم) پس از ترخیص در مدت پیگیری دو ماهه ثبت گردید.

در تمام بیماران نمونه خونی در روز ۰ (پس از تروما)، در روز سوم و روز هفتم مطالعه گرفته شده و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید و سپس ۰/۵ سی سی از سرم آن در میکروتیوب ریخته شده و در یخچال ۸۰- درجه نگهداری شده تا در پایان مطالعه نمونه ها به دانشکده داروسازی منتقل شده و در آنجا نمونه ها با کیت NSE (محصول کشور ایتالیا) به روش رادیوایمنواسی ارزیابی شدند. کیت NSE مربوط به کمپانی Eagle biosciences می باشد:

Sensitivity: 1.2 ng/mL

Dynamic range: 2.5-178 ng/ml, Incubation time: 1 hour,

Sample type: serum, Sample size: 10µL

ملاحظات اخلاقی:

این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسانده شد. از بیماران یا قیم قانونی آنها رضایت آگاهانه جهت ورود به مطالعه اخذ گردید. به افراد اطمینان

داده شد که شرکت در مطالعه کاملاً اختیاری بوده و هر زمان که مایل باشند، می توانند از مطالعه خارج شوند و همچنین هیچ هزینه اضافی به غیر از هزینه های درمان استاندارد بیماریه بر بیماران تحمیل نگردید.

اطلاعات بیماران کاملاً محرمانه بوده و در جایی نام و نشانی از آن ها ذکر نخواهد شد. کمال امانت داری در مورد اطلاعات شخصی افراد در طول مدت مطالعه صورت گرفت.

آنالیز آماری:

جهت انجام آنالیز آماری از روش های توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین \pm انحراف معیار) استفاده شد. برای مقایسه یافته های کیفی از آزمون آماری کای دو (chi square) (یا آزمون دقیق فیشر در صورت نیاز) و برای مقایسه متغیر های کمی از آزمون آماری independent t test استفاده گردید. همچنین از آزمون آماری repeated measure of ANOVA برای مقایسه سیر تغییرات متغیر های مختلف بین دو گروه و در هر گروه استفاده شد. تمام آنالیز های آماری با نرم افزار آماری SPSS 17 صورت گرفت. مقدار $p < 0/05$ در تمامی موارد معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۴۰ بیمار مبتلا به TBI در دو گروه دریافت کننده کارنیتین ($n=20$) و گروه پلاسبو ($n=20$) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

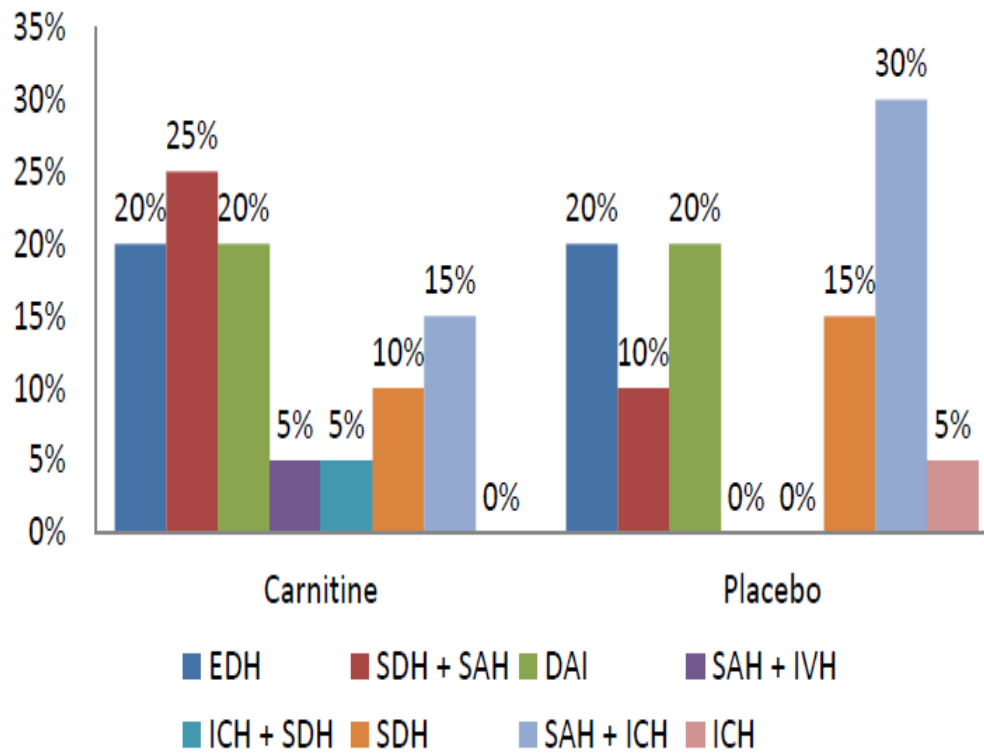
جدول ۱-۴ یافته های پایه را در بیماران مورد بررسی نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود تفاوت آماری بارزی بین دو گروه از نظر یافته های پایه وجود نداشت. نمودار ۱-۴ فراوانی انواع ترومای مغزی را در بین دو گروه نشان می دهد. مشاهده می شود که SAH و EDH در هر دو گروه بیشتر میزان انواع تروما را به خود اختصاص داده بودند.

جدول ۲-۴ یافته های مختلف طی یک هفته اول بستری و درمان بین دو گروه را نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود در هیچ موردی تفاوت آماری بارزی بین دو گروه وجود نداشت، هر چند میزان بروز تشنج در شروع درمان، بهبود ICP و ادم مغزی، بهبود TG در گروه کارنیتین بیشتر از گروه پلاسبو بوده است.

همچنین سیر تغییرات یافته های مختلف بین دو گروه و در هر گروه ارزیابی گردید و مشاهده شد که بهبودی بارزی در سیر تغییرات GCS، MAP، TG و NSE در هر گروه وجود دارد ($p<0/001$)، ولی سیر تغییرات بین دو گروه در هیچ موردی معنی دار نبوده و کارنیتین بر روی بهبود موارد فوق مؤثر نبود ($p>0/05$).

جدول ۱-۴: یافته های پایه در بیماران مورد بررسی

مقدار p	گروه پلاسبو	گروه کارنیتین		
۰/۷۳	۴۵/۱۹±۹۰/۵۳	۴۳/۱۷±۹۰/۹۹	سن	
۰/۹	۱۵ (۷۵٪)	۱۶ (۸۰٪)	مذکر	جنس
	۵ (۲۵٪)	۴ (۲۰٪)	مؤنث	
۰/۶	۱ (۵٪)	۳ (۱۵٪)	IHD	
۰/۲۸	۴ (۲۰٪)	۷ (۰٪/۳۵)	هیپرتانسیون	
۰/۴۹	۷ (۳۵٪)	۵ (۲۵٪)	دیابت ملیتوس	
۰/۹۶	۲۳/۳±۷۰/۸۲	۲۳/۳±۶۵/۸۴	امتیاز APACHE	



نمودار ۱-۴: فراوانی انواع ترومای مغزی در بین دو گروه

جدول ۲-۴: یافته های مختلف طی یک هفته اول بستری و درمان بین دو گروه

مقدار p	گروه پلاسبو	گروه کارنیتین		
۰/۴۹	۷ (۳۵٪)	۵ (۲۵٪)	روز اول	تشنج
-----	۲ (۱۰٪)	۲ (۱۰٪)	روز سوم	
۰/۴۸	صفر	۲ (۱۰٪)	روز هفتم	
-----	۲۰ (۱۰۰٪)	۲۰ (۱۰۰٪)	روز اول	افزایش ICP و ادم
۰/۱۴	۱۷ (۸۵٪)	۱۳ (۶۵٪)	روز سوم	
۰/۶۷	۲ (۱۰٪/۵)	۳ (۱۵٪)	روز هفتم	
۰/۲۶	۵/۰±۷۵/۹۱	۵/۱±۴۰/۰۴	روز اول	GCS
۰/۷۶	۷/۲±۱۰/۳۵	۷/۲±۴۰/۹۲	روز سوم	
۰/۹۶	۱۰/۴±۲۱/۲۸	۱۰/۴±۱۵/۴۶	روز هفتم	
۰/۲۶	۱۸۳/۵۴±۵۹/۶۶	۲۰۶/۷۲±۳۱/۲۳	روز اول	TG
۰/۲۴	۱۷۵/۴۵±۱۸/۵۴	۱۹۶/۶۸±۹۸/۳۱	روز سوم	
۰/۴	۲۶۱/۷۸±۵۱/۲۹	۱۹۶/۶۷±۳۴/۱۶	روز هفتم	
۰/۰۹	۸۲/۱۶±۳۵/۴۹	۷۵/۶±۴۰/۸۳	روز اول	MAP
۰/۵۴	۸۰/۱۰±۶۵/۷۲	۷۸/۷±۸۵/۵۷	روز سوم	
۰/۴۷	۷۹/۱۰±۸۹/۹۵	۷۷/۶±۸۰/۷۱	روز هفتم	
۰/۸۶	۲۴/۹±۹۸/۳۸	۲۴/۱۲±۳۸/۳۰	روز اول	NSE
۰/۹۱	۱۷/۵±۹۸/۸۲	۱۸/۱۰±۲۹/۹۰	روز سوم	
۰/۶۸	۱۳/۴±۴۰/۶۱	۱۴/۱۱±۸۸/۹۸	روز هفتم	

در این مطالعه ۵ مورد (۲۵٪) از بیماران گروه کارنیتین و ۶ مورد (۳۰٪) از بیماران گروه پلاسبو طی مدت بستری فوت شدند. تفاوت آماری بارزی در این رابطه بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/76$).

جدول ۳-۴ فراوانی سطح NSE را در روزهای مختلف بین دو گروه فوت شده و زنده نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود بطور بارزی سطح NSE در بیماران فوت شده بالاتر از بیماران غیر فوت شده می باشد.

جدول ۴-۴ نیز یافته های بعد از ترخیص را بین دو گروه مورد بررسی نشان می دهد. مشاهده می شود که در تمامی موارد به جز عدم تمرکز، فراوانی موارد در گروه کارنیتین کمتر از گروه پلاسبو می باشد، ولی به علت عدم توزیع مناسب داده ها امکان ارزیابی مناسب وجود تفاوت آماری مقدور نبود.

میزان مرگ در مدت پیگیری ۶۰ روزه برابر دو مورد (۱۳٪/۳) در گروه کارنیتین و

دو مورد (۱۴٪/۳) در گروه پلاسبو

جدول ۳-۴: فراوانی سطح NSE در روز های مختلف بین دو گروه فوت شده و زنده

مقدار p	بیماران فوت نشده	بیماران فوت شده	
<۰/۰۰۱	۱۸/۲±۶۵/۴۰	۴۰/۷±۵۹/۴۱	NSE روز اول
<۰/۰۰۱	۱۳/۲±۶۸/۱۵	۲۹/۸±۸۸/۲۳	NSE روز سوم
<۰/۰۰۱	۹/۲±۹۷/۷۳	۲۶/۱۰±۳۱/۲۱	NSE روز هفتم

جدول ۴-۴: یافته های بعد از ترخیص بین دو گروه مورد بررسی

مقدار p	گروه پلاسبو	گروه کارنیتین		
-----	۱ (۷٪/۱)	صفر	غیر قابل ارزیابی	اختلالات هیجانی / نبود هیجان
	۴ (۲۸٪/۶)	۳ (۲۰٪)	دارد	
	۹ (۶۴٪/۳)	۱۲ (۸۰٪)	ندارد	
۰/۴۳	۱ (۷٪/۱)	صفر	غیر قابل ارزیابی	رفتارهای تهاجمی
	۷ (۵۰٪)	۶ (۴۰٪)	دارد	
	۶ (۴۲٪/۹)	۹ (۶۰٪)	ندارد	
۰/۳۵	۸ (۵۷٪/۱)	۶ (۴۰٪)	دارد	عصبانیت سریع
	۶ (۴۲٪/۹)	۹ (۶۰٪)	ندارد	
	۱ (۷٪/۱)	صفر	غیر قابل ارزیابی	
۰/۳۱	۷ (۵۰٪)	۵ (۳۳٪/۳)	دارد	عدم تمرکز
	۶ (۴۲٪/۹)	۴۰ (۶۶٪/۷)	ندارد	
	۲ (۱۴٪/۳)	صفر	غیر قابل ارزیابی	
۰/۱۵	۵ (۳۵٪/۷)	۳ (۲۰٪)	دارد	کمبود آگاهی بیمار
	۷ (۵۰٪)	۱۲ (۸۰٪)	ندارد	
	۲ (۱۴٪/۳)	۱ (۶٪/۷)	غیر قابل ارزیابی	
-----	۳ (۲۱٪/۴)	۱ (۶٪/۷)	دارد	نگرش خود محور
	۹ (۶۴٪/۳)	۱۳ (۸۶٪/۷)	ندارد	
	۱ (۷٪/۱)	۱ (۶٪/۷)	غیر قابل ارزیابی	
-----	(۷۱٪/۴)	۹ (۶۰٪)	دارد	اختلالات حافظه
	۳ (۲۱٪/۴)	۵ (۳۳٪/۳)	ندارد	
	۴ (۲۸٪/۶)	۴ (۲۶٪/۷)	غیر قابل ارزیابی	
-----	۲ (۱۴٪/۳)	۱ (۶٪/۷)	دارد	اختلال در روابط جنسی
	۸ (۵۷٪/۱)	۱۰ (۶۶٪/۷)	ندارد	
	۱ (۷٪/۱)	۲۱ (۱۳٪/۳)	غیر قابل ارزیابی	
۰/۴۲	۷ (۵۰٪)	۴ (۲۶٪/۷)	دارد	اختلال در یادگیری
	۶ (۴۲٪/۹)	۹ (۶۰٪)	ندارد	
	۱ (۷٪/۱)	صفر	غیر قابل ارزیابی	
-----	۱۲ (۸۵٪/۷)	۱۰ (۶۶٪/۷)	دارد	کاهش سرعت عمل
	۱ (۷٪/۱)	۵ (۳۳٪/۳)	ندارد	
	صفر	۱ (۷٪/۶)	غیر قابل ارزیابی	
-----	۴ (۲۸٪/۶)	۳ (۲۰٪)	دارد	اختلال در تکلم
	۱۰ (۷۱٪/۴)	۱۱ (۷۳٪/۳)	ندارد	

بحث

TBI علت عمده مرگ و ناتوانی های تهدید کننده حیات بویژه در بین بالغین جوان می باشد (۲۱). تعیین زودهنگام پیش آگهی این بیماران بر اساس یافته های اپیدمیولوژیک در بهبود سطح مراقبتی این بیماران کمک کننده می باشد (۲۳). همچنین ارائه درمان مناسب در این زمینه نیز بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته است.

در مطالعه حاضر ما به بررسی تأثیر ال کارنی تین بر روی بیومارکر NSE در بیماران با TBI و نیز بر روی پیامد این بیماران پرداختیم. بر اساس اطلاعات ما این اولین مطالعه در این رابطه می باشد که اثر کارنیتین را بر روی NSE در بیماران TBI مورد ارزیابی قرار داده است. همچنین مطالعه ای که بطور مستقیم به ارزیابی تأثیر کارنیتین بر پیامد بیماران TBI پرداخته باشد نیز در دست نمی باشد.

در مطالعه حاضر در هر دو گروه عمده بیماران (بیش از سه چهارم) را جنس مذکر تشکیل می داد. یافته های اپیدمیولوژیک قبلی نیز بیان داشته اند که بیش از ۷۰٪ بیماران TBI مذکر می باشند و این یافته ای طبیعی و قابل انتظار برای بیماران یا TBI متوسط و شدید می باشد (۴۵).

در مطالعه حاضر مشاهده گردید که میزان بروز تشنج در شروع درمان، بهبود ICP و ادم مغزی، بهبود TG در گروه کارنیتین بیشتر از گروه پلاسبو بوده است، با این حال تفاوت آماری بارزی بین دو گروه وجود نداشت. همچنین به دنبال درمان در هر دو گروه بهبودی بارزی در سیر تغییرات GCS، MAP، TG و NSE در هر گروه

مشاهده گردید ولی سیر تغییرات بین دو گروه در هیچ موردی معنی دار نبوده و کارنیتین بر روی بهبود موارد فوق مؤثر نبود.

ال کارنیتین علاوه بر افزایش انرژی سلولی در میتوکندری و بهبود فعالیت آنزیم‌های میتوکندری، دارای فعالیت پاکسازی رادیکال‌های آزاد بوده و می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش داده، تحریک‌های سمی را در بافت مغز و مایع مغزی نخاعی مهار کرده، در نتیجه از مرگ سلولی ناشی از ایسکمی جلوگیری می‌کند (۲۵ و ۲۴ و ۳۲). نیز درمان با استیل ال کارنیتین با کاهش اختلالات عصبی و مرگ مغزی در مدل‌های استروک همراه بوده است (۳۷). با توجه به موارد فوق انتظار می‌رود که استفاده از کارنیتین با بهبود عملکرد بیماران و بهبود پیامد بالینی آن‌ها همراه باشد.

سطوح NSE نه تنها می‌تواند وسعت آسیب اولیه مغزی را نشان دهد، بلکه منعکس‌کننده پیشرفت آسیب ثانویه نیز می‌باشد (۲۷ و ۲۶). لذا در صورت وجود اثر کارنیتین بر روی بهبود عملکرد بیماران TBI باید ارتباط بین استفاده از ال کارنیتین و سطوح NSE مشاهده گردد که متأسفانه در مطالعه حاضر تفاوت آماری بارزی از نظر سطح NSE در دو گروه مورد بررسی وجود نداشت.

علیرغم پیشرفت‌ها در درمان TBI در ICU و ایجاد گایدلاین‌های استاندارد شده، مرگ و میر در این بیماران همچنان بالا می‌باشد (۲۲). در مطالعه حاضر نیز میزان مرگ بین دو گروه کارنیتین و پلاسبو در مدت بستری برابر ۲۵٪ و ۳۰٪ و در مدت پیگیری برابر ۱۳/۳٪ و ۱۴/۳٪ بود.

همچنین بیان شده است که میزان مرگ و عوارض ناخواسته به دنبال TBI در بیماران با سطوح افزایش یافته NSE بالاتر می باشد (۲۴). در مطالعه حاضر نیز بطور بارزی سطح NSE در بیماران فوت شده بیشتر از بیماران غیر فوت شده بود.

بسیاری افراد TBI که زنده می مانند دچار ناتوانی هایی در دراز مدت می شوند که می تواند همراه با اختلال درک، مشکل در تمرکز، خستگی مزمن و سردرد باشد (۲۴). پیشگیری از پیامد های ناخواسته و اختلالات خلقی رفتاری در بیماران TBI که زنده می مانند نیز بسیار مهم می باشد.

پریکارتز و همکاران مشاهده کردند که درمان مزمن با استیل ال کارنیتین بر روی حافظه فضایی و یادگیری مؤثر می باشد (۴۰). همچنین اسکافیدی و همکاران مشاهده کردند که استیل ال کارنیتین در موش های صحرایی نابالغ نتایج رفتاری را بهتر می کند و حجم ضایعه مغزی را در هفت روز اول پس از آسیب کاهش می دهد (۱۴).

در مطالعه حاضر نیز مشاهده گردید که بروز اختلالات خلقی و رفتاری نظیر اختلالات هیجانی، رفتار های تهاجمی، سریع عصبانی شدن، عدم تمرکز و اختلال حافظه، کمبود آگاهی و نبود نگرش خود محور، اختلال در روابط جنسی، یادگیری و تکلم و کاهش سرعت عمل در گروه کارنیتین کمتر از گروه پلاسبو بوده است، هر چند تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی دار نبوده است. در توجیه عدم مشاهده تفاوت های معنی دار بین دو گروه علیرغم مشاهده نتایج نسبتاً بهتر در گروه کارنیتین شاید

بتوان حجم نمونه پائین در هر دو گروه را دخیل دانست که امکان ارزیابی تفاوت های آماری معنی دار را در این رابطه مقدور نساخته بود.

بعلاوه، هر مطالعه ای در مورد TBI انجام شده باشد بطور کامل بیماران با تنها تروما مغزی را مورد ارزیابی قرار نداده است. بیمارانی که دچار ترومای مغزی می شوند در عمده موارد مولتی تروما بوده و این خود نیز می تواند در بدتر شدن حال بیماران و بر پیامد ان ها دخیل باشد. همچنین می تواند سطح مارکر های مختلف را تحت تأثیر قرار دهد (۳۱).

با توجه به نوآوری این مطالعه و عدم وجود مطالعات مشابه نمی توان به طور دقیق در مورد تأثیر یا عدم تأثیر استفاده از ال کارنی تین در بیماران TBI نظر داد و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری می باشد.

نتیجه گیری

NSE بطور بارزی در بیماران فوت شده به دنبال TBI بالاتر می باشد. کارنیتین تأثیری بر روی سطح NSE و نیز میزان مرگ و میر و عوارض شناختی و رفتاری در بیماران بعد از تروما مغزی ندارد. انجام مطالعات بیشتر در این رابطه توصیه می شود.

پیشنهادات

نتایج مطالعه حاضر نتوانست نقش کارنیتین را در بهبود پیامد بیماران مبتلا به TBI

نشان دهد.

محدودیت هایی در این راستا برای مطالعه حاضر مطرح می باشد:

یکی از محدودیت ها حجم نمونه پائین بیماران و دیگری عدم انتخاب بیماران با تنها

ترومای مغزی می باشد.

انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و نیز محدود به بیماران با آسیب انحصاری

تروماتیک مغز می تواند نتایج بهتر و دقیق تری در این رابطه فراهم آورد.

References

1. Prins M, Greco T, Alexander D, Gizach C. (2013) The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Model Mech*, 6(6), 1307-15.
2. Iye T.C, Shores EA. (2000) Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer disease: a review. *Neuropsychol Rev*, 10, 115-129.
3. Mckee AC, Cantu RC, Nowinsky CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, et al. (2009) Chronic traumatic encephalopathy in athletes. Progressive tauopathy after repetitiv head injury. *J Neuropathol Exp Neural*, 68, 709-735.
4. Hutson CB, Lazo C.R, Mortazavi F, Giza CC, Hovda D, Chesselet MF. (2011) Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic Cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *J neurotrauma*, 28, 1783-1801.
5. Patel S, Sullivan PG, little Ts, Rab chevsky AG. (2010) Acetyl-L-Carnitine ameliorate mitochondrial dysfunction following contusion spinal cord injury. *J Neurochem*, 114, 291-301.
6. Sharma P, Benford B, li ZZ, ling GS. (2009) Role of Pyruvate Dehydrogenase complex in Traumatic brain injury and measurement at pyruvate dehydrogenase enzyme by dipstrik test. *J Emerg Trauma shock*, 2, 67-72.
7. Rosenthal RE, Williams R, Bogaert YE, Getson PR, Fiskum G. (1992) Prevention of postischemic canine neurological injury through potentiation of brain injury metabolism by acetyl-L- carnitine. *Stroke*, 23, 1312-1317.
8. Zanelli SA, Solenski NJ, Rosenthal RE, Fiskum G. (2005) Mechanisms of ischemic neuroprotection by Acetyl-L- carnitine. *Ann NY Acad Sci*, 1053, 153-161.

9. Jones L.L, MC Donald DA, Borum PR. (2010) Acyl Carnitine: Role in brain. *Prog lipid Res*, 49, 61-75.
10. Ames BN, liu J. (2004) Delaying the mitochondrial decal of aging with acetyl carnitine. *Ann NY Acad Sci*, 1033, 108-116.
11. Virmani MA, Caso V, spadoni A, Rossi S, Russo F, Gaetani F. (2001) The action of acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by amyloid fragment and peroxide on Primary rat Cortical neurons. *Ann NY Acad Sci*, 939, 162-17
12. Kido Y, Tamai I, Ohnari A, Sai Y, Kagami T, Nezu J, et al. (2001) Functional relevance at carnitine transporter OCTN2 to brain distribution at L-Carnitine and acetyl-L-Carnitine across the blood-brain barrier. *J Neurochem*, 7a, 959-969
13. Ohashi R, Tamai I, Yabuuchi H, Nezu JI, Oku A, Sai Y, et al. (1999) Na⁺ dependent carnitine transport by organic cation transporter. (OCTN2): its pharmacological and toxicological relevance. *J pharmacol Exp Ther*, 291, 778-784.
14. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkin I. (2010) Metabolism of acetyl-L- Carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J neuro*, 114, 820-310.
15. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. (1978) Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*, 276:834-6.
16. Johnsson P. (1996) Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 10, 120-6.
17. Ergun R, Bostanci U, Akdemir G, Beşkonakli E, Kaptanoğlu E, Gürsoy F, et al. (1998) Prognostic value of serum neuron-specific enolase levels after head injury. *Neurol Res*, 20, 418-20.

18. Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. (1996) Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg*, 10, 471–6.
19. Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelick MH, Wells RG, Walsh-Kelly CM. (2005) Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*, 12(8), 732-8.
20. El Maraghi S, Yehia H, Hossam H, Yehia A, Mowafy H. (2013) The prognostic value of neurone specific enolase in head injury. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 1, 25-32.
21. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. (2007) The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabil*, 22, 341–353.
22. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. (2013) Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*, 9, 231–236.
23. Turgeon AF, Lauzier F, Burns KE, Meade MO, Scales DC, et al. (2013) Determination of neurological prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury: a survey of Canadian intensivists, neurosurgeons and neurologists. *Crit Care Med*, 41, 1086–93.
24. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. (2014) The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(9), e106680.
25. Li XY, Feng DF. (2009) Diffuse axonal injury Novel insights into detection and treatment. *J Clin Neurosci*, 16, 614–619.
26. Begaz T, Kyriacou DN, Segal J, Bazarian JJ. (2006) Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 23, 1201–1210.

27. Gradisek P, Osredkar J, Korsic M, Kremzar B. (2012) Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury. *Brain Inj*, 26, 1472–1481.
28. Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, Amlashi FG, Leili EK, et al. (2012) Neuron-specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 72, 1654–1657.
29. Zurek J, Fedora M. (2012) The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 154, 93–103.
30. Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Pero´n CS, Krebs CL, et al. (2011) Neuronspecific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurg*, 68, 1624–1630.
31. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, et al. (2005) Nonspecific increase of systemic neuronspecific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock*, 24, 119–23.
32. Zhang R, Zhang H, Zhang Z, Wang T, Niu J, Cui D, et al. (2012) Neuroprotective Effects of Pre-Treatment with l-Carnitine and Acetyl-l-Carnitine on Ischemic Injury In Vivo and In Vitro. *Int J Mol Sci*, 13(2), 2078-90
33. Kelly GS. (1998) L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential amino acid. *Altern Med Rev*, 3, 345-360.
34. Kalaiselvi T, Panneerselvam C. (1998) Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats. *J Nutr Biochem*, 9, 575-581.

35. Rani PJA, Panneerselvam C. (2002) Effect of L-carnitine on brain lipid peroxidation and antioxidant enzymes in old rats. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci*, 57, B134-B137.
36. Pettegrew JW, Panchalingam K, Withers G, MC Keag D, Strychor S. (1990) changes in brain energy and phospholipids metabolism dura development and aging in the fischer 344 rat. *J Neuropathol EXP Neurol*, 49, 237-249.
37. Jalal FY, Bohlke M, Maher TJ. (2010) Acetyl-L-Carnitine reduces the infarct size and striatal glutamate outflow following focal cerebral ischemia in rats. *Ann NY Acad Sci*, 1199, 95-104.
38. Elanchezian R, Sakthivel M, Isai M, Geraldine P, Thomas PA. (2009) Evaluation of lenticular antioxidant and redox system components in the lenses at acetyl- L- carnitine treatment in BSO- induced glutathion deprivation. *Mol vis*, 15, 1485-1491.
39. Hao J, Shen W, Sun L, long J, Sharman E, shi X, et al. (2011) Mitochondrial dysfunction in the liver of type 2 diabetic Goto-Kakizki rats: improvement by a combination of nutrients. *Br J Nutr*, 106(5), 648-55.
40. Prickaerts J, Blokland A, Bothmer J, Honig W, Markerink-Van Ittersum M, et al. (1998) Acute effects of acetyl-L-carnitine on sodium cyanide-induced behavioral and biochemical deficits. *Neurochem Int*, 33(5), 435-43.
41. Uysal N, Yalaz G, Acikgoz O, Gonenc S, Kayatekin BM. (2005) Effect of L-carnitine on diabetogenic action of streptozotocin in rats. *Neuro Endocrinol Lett*, 26(4), 419-22.
42. Patel SP, Sullivan PG, Lyttle TS, Magnuson DS, Rabchevsky AG. (2012) Acetyl-L-carnitine treatment following spinal cord injury improves mitochondrial function correlated with remarkable tissue sparing and functional recovery. *J Neuroscience*, 210, 296-307.

43. Bielefeld EC, Coling D, Chen GD, Henderson D. (2008) Multiple dosing strategies with acetyl L-Carnitine (ALCAR) fail to alter age-related hearing loss in the Fischer 344/NHsd rat. *J Negat Results Biomed*, 4, 51-57.
44. Hota KB, Hota SK, Chaurasia OP, Singh SB. (2012) Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis. *Hippocampus*, 22(4), 723-36.
45. Masson F, Thicoipe M, Aye P, Mokni T, Senjean P, Schmitt V, et al. (2001) Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma*, 51(3), 481-9.