## 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 بیماری‌های 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 ٤٠ بیمار مبتلا به TBI شدید انتخاب شده و به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده کارنیتین (n=۲۰) و پلاسبو (n=۲۰) 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<۰/۰۰۱). میزان مرگ بین دو

گروه کارنیتین و پلاسبو در مدت بستری برابر ۲۵٪ و ۳۰٪ و در مدت پیگیری برابر ۱۳٪/۳ و ۱٤/۳٪ بود. همچنین تفاوت آماری بارزی از نظر عوارض شناختی و رفتاری طی مدت پیگیری بین دو گروه وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری**: 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، اسکلروز متعدد و پارکینسون می‌باشد و تمامی سنین و هر دو جنس را درگیر می‌کند. در اروپا و آمریکا با توجه به اهمیت آن یک توجه ملی به این مساله ایجاد شده است که همراه با آگاهی عمومی می‌باشد. معمولاً علایم TBI خفیف تا متوسط در عرض چند روز تا چند هفته به بهبودی می‌گراید ولی همین آسیب‌ها می‌توانند سبب عوارض شناختی و رفتاری طولانی مدت شوند(۱). TBI می‌تواند با افزایش احتمال آلزایمر (۲)، آنسفالوپاتی مزمن تروماتیک (۳) و پارکینسون (٤) همراه شود.

مکانیسم‌های مختلفی برای پاتوفیزیولوژی TBI نظیر تغییرات نوروشیمیایی، استرس اکسیداتیو و رادیکالهای آزاد و میتوکندری را به عنوان مکانیسم‌های پاتوژنز مسئول عوارض بعد از TBI مسئول دانسته‌اند. در TBI، آنزیم پیروات 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 (٦و٥). اختلال متابولیسم هوازی در سطح آنزیم می‌تواند توسط مصرف یک عامل اگزوژن به عنوان انرژی از بیرون مقابله شود که شامل کتون‌ها، اسیدهای چرب کارنی تین می‌باشد که همه می‌توانند به استیل کوآنزیم A تبدیل شوند که محصول پیروات دهیدروژناز و سوبسترای تشکیل سیترات در چرخه تری سیکلیک اسید می‌باشد(۸و۷).

استیل کوآنزیم A می‌تواند از طریق غشای سلولی و لایه داخلی میتوکندری جهت تبادل با رادیکال‌های 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 می‌شود(۹).

مطالعات متعددی اثرات محافظتی مغزی استیل ال کارنیتین اگزوژن را در بیماری‌های نورولوژیک نشان داده‌اند(۸-۱۱). استیل ال کارنیتین می‌تواند در آستروسیت ها و نورون به انرژی تبدیل شود(۱۳و۱۲). در مرحله حاد و اضافه کردن ALCAR به رژیم درمانی سبب بهبود پیش آگهی رفتاری و کاهش حجم آسیب بافتی می‌شود (١٤).

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 گلیکولیتیک‌ها می باشد که اکثرا 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 می‌باشد(۲۰-١٦). بنابراین با توجه به اثرات مفید ال کارنی‌تین بر روی میتوکندری‌ها پس از آسیب و همچنین اهمیت NSE در پیش آگهی بیماران مغزی، ما بر آن شدیم تا اثر این دارو را برسطح NSEو GCS بیماران دچار ترومای حاد مغزی بررسی نماییم.

هدف کلی طرح:

تاثیر ال کارنی تین روی بیومارکر التهابی NSE (Neuron Specific Enolase) بیماران با حادثه تروماتیک حاد مغزی

اهداف اختصاصی طرح:

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

۲. تعیین تاثیر 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 بهبودسطح 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 طبقه‌بندی می‌شود که در آن بر پایه معیار های بالینی بیمار به انواع خفیف (MILD) با GCS:۱۳-۱۵، متوسط (moderate) با ۱۲-GCS:۹ 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(۲٤).

طی چند سال گذشته بیومارکر های آسیب مغزی بطور وسیعی به عنوان عوامل بالقوه در ارزیابی پیش آگهی مورد ارزیابی قرار گرفته اند (۲٤). NSE، یک سیسوآنزیم دیمریک ۷۸-kDa (گلیکولیتیک آنزیم انولاز) می باشد، که بیشتر در سیتوپلاسم نورون

ها قرار داشته و در انتقال آهسته axoplasmic شرکت دارد (۲۵و۲٤). NSE بطور معمول ترشح نمی شود ولی وقتی آکسون ها تخریب می شوند، NSE برای حفظ هموستاز ترشح می شوند (۲٤). 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 نورولوژِیک دارد (۲۷و۲٦).

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 (۲٤).

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-

۲۸و۱۸). در نهایت، NSE بطور نرمال در ۱۲ ساعت اول بعد از تروما افـزایش یافتـه و طی چند ساعت یا چند روز کاهش می یابد؛ نیمه عمر ان ۲٤ ساعت می باشد. افـزایش های ثانویه ممکن است در بیماران با پیامد های کشنده افزایش یابد(۲٤).

علیرغم مزایای آن، NSE دارای محدودیت هایی نیز می باشد. یکی از عمده تـرین مشکلات مرتبط با استفاده آن به عنوان مارکری از آسیب مغزی ایـن اسـت کـه غلظـت های NSE می توان تحت تأثیر همولیز قرار گیرند. اریتروسیت ها دارای مقادیر بـالایی NSE می باشند؛ از اینرو، همولیز می تواند باعث افزایش قابـل توجـه NSE در خـون شود. بعلاوه، افزایش در NSE در بیماران با ترومای متعدد بدون آسـیب مغـزی نشـان داده شده است (۳۱).

مطالعات متعدد به ارزیابی درمان ها و مواد مختلف در بهبود و پیشـگیری از آسـیب عملکردی و نورونی در TBI پرداخته اند. یکی از درمان های پیشـنهادی اسـتفاده از ال کانیتین می باشد. ال کارنیتین اسید آمینه ای است که در تمام سلول های بدن یافت مـی شود. اگرچه ساز و کار عمل استیل ال کارنیتین در حال حاضر ناشناخته است، تحقیق ها نشان می دهند که ممکن است به انتقال عصـبی کولینرژیـک اسـتیل ال کـارنیتین و نیـز توانایی ان در افزایش متابولیسم میتوکندریایی نورون ها مرتبط باشـد. مطالعـات انسـانی نشان می دهند، علاوه بر افزایش انرژِ سلولی در میتوکندری، ال کارنیتین توانایی تثبیـت سیالیت غشای سلولی را از طریق تنظیم سطوح اسفنگومیلین دارد و نیز، مخزنـی فرعـی برای تولید انرژی سلولی فراهم و در نتیجه از مرگ بیش از حـد سـلول هـای نـورونی

جلوگیری می کند؛ همچنین مشخص شده است که استیل ال کارنیتین، اتصال گلوکوکورتیکوئید ها 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 (۳۵و۳٤). همچنین گزارش شده است که ال کارنیتین دارای اثرات حفاظتی بر روی پراکسیداسیون لیپید از طریق کاهش تشکیل پراکسید هیدروزن می باشد.

مقادیر فوق نرمال استیل ال کارنیتین اگزوژن در حیوانات و در بیماری‌های حاد و نورودژنراتیو با محافظت مغزی همراه بوده است(۳٦).

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

استیل ال کارنیتین همچنین سبب کاهش اختلال در میتوکندری‌های طناب نخاعی و کاهش در آسیب ماده خاکستری می‌شود(۵).

همچنین نشان داده شده که دادن سیستمیک استیل ال کارنیتین سبب تبدیل آن به گاما بوتیریک اسید، گلوتامات و گلوتامین می‌شود که در متابولیسم سیکل TCA نقش دارند(۱٤).

همچنین ALCAR سبب افزایش گلوتاتیون به عنوان یک آنتی اکسیداتیو مرکزی می‌شود که موجب کمک به حفظ اجزای سیستم redox می‌شود. همچنین کارنیتین سبب حفظ غشای لیپیدی / فسفولیپید برای بهبود فعالیت آنزیم‌های میتوکندری می‌شود (۳۹و۳۸).

مطالعات مختلف بر روی حیوانات و نیز بروی انسان ها همگی گواه اثر بخشی استفاده از ال کارینتین 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 تأئید کردند(٤۰).

آیسال و همکاران به بررسی اثر مهاری 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(٤۱).

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 (٤٢).

بررسی بیلفیلد و همکاران نشان می دهد که اسید امینه استیل ال کارنیتین دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است که سلول های عصبی را در برابر صدمات رادیکال های سوپراکسید حفظ می کند (٤٣).

در مطالعه ای که اسکافیدی و همکاران روی اثر استیل ال کارنیتین در آسیب تروماتیک مغزی موش های صحرایی نابالغ انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که درمان با استیل ال کارنیتین در ٢٤ ساعت اول پس از ترومای مغزی در موش های صحرایی نالالغ نتایج رفتاری را بهتر می کند و حجم ضایعه مغزی را در هقت روز اول پس از آسیب کاهش می دهد (١٤).

در مطالعه ای که هتا و همکاران درباره ساز و کار اثر ال کارنیتین بر محافظت عصبی در هیپوکسی القا شده در موش های صحرایی انجام دادند، دو هفته از استیل ال کارنیتین استفاده کردند و به این نتیجه رسیدند که ال کارنیتین بطور مؤثری در نورون های هیپوکامپ از اختلال عملکرد میتوکندریریال تحریک های سمی و دژنراسیون عصبی جلوگیری می کند (٤٤).

زانگ و همکاران آثار حفاظتی ال کارنیتین بر تغییر های دژنراتیو را در مدل های ایسکمی مزمن مغزی موش های صحرایی 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 ٤٠ بیمار مبتلا به TBI شدید بستری در بخش ICU و بخش نوروسرجری بیمارستان امام رضا طی سال ١٣٩٤ بعد از کسب معیار ها ی ورود و خروج انتخاب شدند.

بیماران به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده کارنیتین (n=٢٠) و پلاسبو (n=٢٠) تقسیم شدند.

جهت برآورد نمونه از نتایج مطالعه El-Maraghi و همکاران (٢٤) استفاده شد. در این مطالعه تغییرات NSE با پیامد بد (Severe disability) و پیامد خوب (recovery) بدنبال TBI بترتیب ٢/٠٧±٥/٠٩ و ٥/١±١١/١ 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 α=0.05 و توان ٩٠٪ و تغییرات ٣٠ درصدی شاخص های آزمایشگاهی

تعداد نمونه کمتر از ۱۰ برآورد شد که جهت افزایش اعتبار مطالعه تعـداد ۲۰ بیمـار 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 ٢٤ ساعت نگذشته باشد.

**معیارهای خروج از مطالعه:**

- ٢٤ ساعت از ترومای مغزی گذشته باشد
- ایجاد اسهال
- کرامپ شکمی
- بیماران با نارسایی مزمن کلیه که تحت دیالیز می‌باشند
- 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 ٤٠ 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 دارو های 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 آگهی 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 siza: 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 کاملا 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 بیماریف بر بیماران تحمیل نگردید.

اطلاعات بیماران کاملا 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± 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 $p<۰/۰۵$ در تمامی موارد معنی دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر ٤٠ بیمار مبتلا به TBI در دو گروه دریافت کننده کارنیتین (n=۲۰) و گروه پلاسبو (n=۲۰) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جدول ۱-٤ 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.

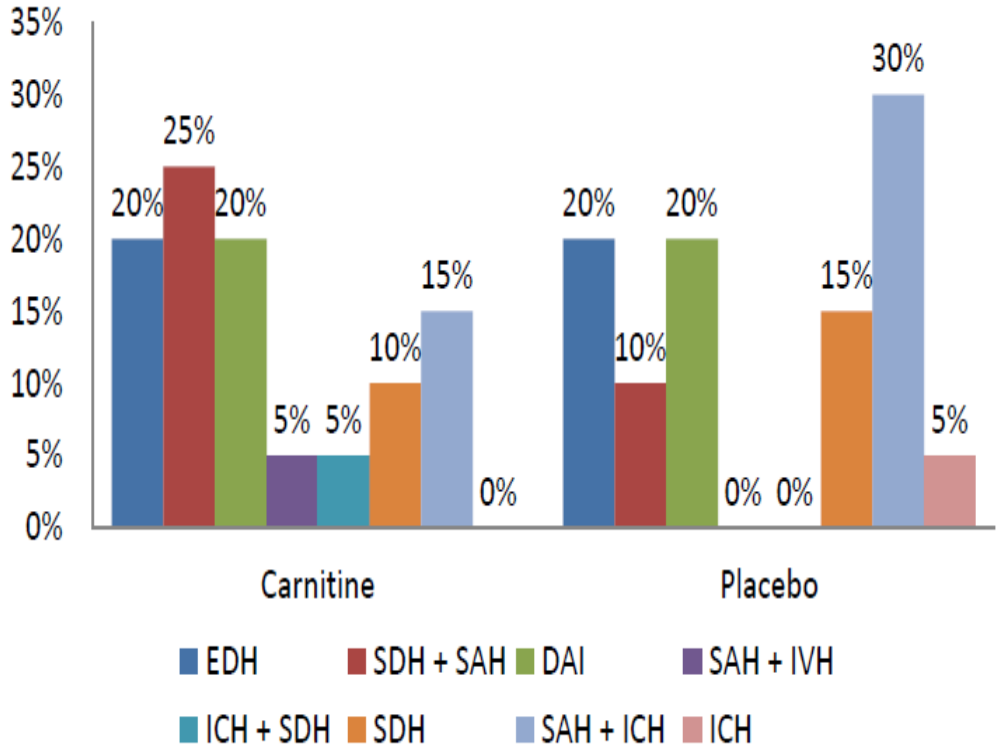
نمودار ۱-٤ فراوانی انواع ترومای مغزی را در بین دو گروه نشان می دهد. مشاهده می شود که SAH و EDH در هر دو گروه بیشتر میزان انواع تروما را به خود اختصاص داده بودند.

جدول ۲-٤ 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<۰/۰۰۱)، ولی سیر تغییرات بین دو گروه در هیچ موردی معنی دار نبوده و کارنیتین بر روی بهبود موارد فوق مؤثر نبود (p>۰/۰۵).

جدول ۱-٤: یافته های پایه در بیماران مورد بررسی

| | | گروه کارنیتین | گروه پلاسبو | مقدار p |
|---|---|---|---|---|
| سن | | ٤۳/۱۷±۹۰/۹۹ | ٤٥/۱۹±۹۰/٥۳ | ۰/۷۳ |
| جنس | مذکر | ۱٦ (۸۰٪) | ۱٥ (۷٥٪) | ۰/۹ |
| | مؤنث | ٤ (۲۰٪) | ٥ (۲٥٪) | |
| IHD | | ۳ (۱٥٪) | ۱ (٥٪) | ۰/٦ |
| هیپرتانسیون | | ۷ (۰٪/۳٥) | ٤ (۲۰٪) | ۰/۲۸ |
| دیابت ملیتوس | | ٥ (۲٥٪) | ۷ (۳٥٪) | ۰/٤۹ |
| امتیاز APACHE | | ۲۳/۳±٦٥/۸٤ | ۲۳/۳±۷۰/۸۲ | ۰/۹٦ |




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

جدول ۲-٤: یافته های مختلف طی یک هفته اول بستری و درمان بین دو گروه

| | | گروه کارنیتین | گروه پلاسبو | مقدار p |
|---|---|---|---|---|
| تشنج | روز اول | ۵ (۲۵٪) | ۷ (۳۵٪) | ۰/٤۹ |
| | روز سوم | ۲ (۱۰٪) | ۲ (۱۰٪) | ---- |
| | روز هفتم | ۲ (۱۰٪) | صفر | ۰/٤۸ |
| افزایش ICP و ادم | روز اول | ۲۰ (۱۰۰٪) | ۲۰ (۱۰۰٪) | ---- |
| | روز سوم | ۱۳ (٦۵٪) | ۱۷ (۸۵٪) | ۰/۱٤ |
| | روز هفتم | ۳ (۱۵٪) | ۲ (۱۰٪/۵) | ۰/٦۷ |
| GCS | روز اول | ۵/۱±٤۰/۰٤ | ۵/۰±۷۵/۹۱ | ۰/۲٦ |
| | روز سوم | ۷/۲±٤۰/۹۲ | ۷/۲±۱۰/۳۵ | ۰/۷٦ |
| | روز هفتم | ۱۰/٤±۱۵/٤٦ | ۱۰/٤±۲۱/۲۸ | ۰/۹٦ |
| TG | روز اول | ۲۰٦/۷۲±۳۱/۲۳ | ۱۸۳/۵٤±۵۹/٦٦ | ۰/۲٦ |
| | روز سوم | ۱۹٦/٦۸±۹۸/۳۱ | ۱۷۵/٤۵±۱۸/۵٤ | ۰/۲٤ |
| | روز هفتم | ۱۹٦/٦۷±۳٤/۱٦ | ۲٦۱/۷۸±۵۱/۲۹ | ۰/٤ |
| MAP | روز اول | ۷۵/٦±٤۰/۸۳ | ۸۲/۱٦±۳۵/٤۹ | ۰/۰۹ |
| | روز سوم | ۷۸/۷±۸۵/۵۷ | ۸۰/۱۰±٦۵/۷۲ | ۰/۵٤ |
| | روز هفتم | ۷۷/٦±۸۰/۷۱ | ۷۹/۱۰±۸۹/۹۵ | ۰/٤۷ |
| NSE | روز اول | ۲٤/۱۲±۳۸/۳۰ | ۲٤/۹±۹۸/۳۸ | ۰/۸٦ |
| | روز سوم | ۱۸/۱۰±۲۹/۹۰ | ۱۷/۵±۹۸/۸۲ | ۰/۹۱ |
| | روز هفتم | ۱٤/۱۱±۸۸/۹۸ | ۱۳/٤±٤۰/٦۱ | ۰/٦۸ |

در این مطالعه ۵ مورد (٪۲۵) از بیماران گروه کارنیتین و ٦ مـورد (٪۳۰) از بیمـاران گروه پلاسبو طی مدت بستری فوت شدند. تفاوت آماری بارزی در این رابطـه بـین دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۷٦).

جدول ۳-٤ فراوانی سطح NSE را در روز های مختلف بین دو گروه فوت شده و زنده نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود بطور بارزی سطح NSE در بیمـاران فوت شده بالاتر از بیماران غیر فوت شده می باشد.

جدول ٤-٤ نیز یافته های بعد از ترخیص را بین دو گروه مورد بررسـی نشـان مـی دهد. مشاهده می شود که در تمامی موارد به جز عدم تمرکز، فراوانـی مـوارد در گـروه کارنیتین کمتر از گروه پلاسبو می باشد، ولی به علت عدم توزیع مناسب داده ها امکـان ارزیابی مناسب وجود تفاوت آماری مقدور نبود.

میزان مرگ در مدت پیگیری ٦۰ روزه برابر دو مورد (٪۱۳/۳) در گـروه کـارنیتین و دو مورد (٪۱٤/۳) در گروه پلاسبو

جدول ۳-٤: فراوانی سطح NSE در روز های مختلف بین دو گروه فوت شده و زنده

| | بیماران فوت شده | بیماران فوت نشده | مقدار p |
|---|---|---|---|
| NSE روز اول | ٤٠/٧±٥٩/٤١ | ١٨/٢±٦٥/٤٠ | <٠/٠٠١ |
| NSE روز سوم | ٢٩/٨±٨٨/٢٣ | ١٣/٢±٦٨/١٥ | <٠/٠٠١ |
| NSE روز هفتم | ٢٦/١٠±٣١/٢١ | ٩/٢±٩٧/٧٣ | <٠/٠٠١ |

جدول ٤-٤: یافته های بعد از ترخیص بین دو گروه مورد بررسی

| | | گروه کارنیتین | گروه پلاسبو | مقدار p |
|---|---|---|---|---|
| اختلالات هیجانی/ نبود هیجان | غیر قابل ارزیابی | صفر | ۱ (۷٪/۱) | ----- |
| | دارد | ۳ (۲۰٪) | ٤(۲۸٪/٦) | |
| | ندارد | ۱۲ (۸۰٪) | ۹ (٦٤٪/۳) | |
| رفتارهای تهاجمی | غیر قابل ارزیابی | صفر | ۱ (۷٪/۱) | ۰/٤۳ |
| | دارد | ٦ (٤۰٪) | ۷ (۵۰٪) | |
| | ندارد | ۹ (٦۰٪) | ٦ (٤۲٪/۹) | |
| عصبانیت سریع | دارد | ٦ (٤۰٪) | ۸ (۵۷٪/۱) | ۰/۳۵ |
| | ندارد | ۹ (٦۰٪) | ٦ (٤۲٪/۹) | |
| عدم تمرکز | غیر قابل ارزیابی | صفر | ۱ (۷٪/۱) | ۰/۳۱ |
| | دارد | ۵ (۳۳٪/۳) | ۷ (۵۰٪) | |
| | ندارد | ٤۰ (٦٦٪/۷) | ٦ (٤۲٪/۹) | |
| کمبود آگاهی بیمار | غیر قابل ارزیابی | صفر | ۲ (۱٤٪/۳) | ۰/۱۵ |
| | دارد | ۳ (۲۰٪) | ۵ (۳۵٪/۷) | |
| | ندارد | ۱۲ (۸۰٪) | ۷ (۵۰٪) | |
| نگرش خود محور | غیر قابل ارزیابی | ۱ (٦٪/۷) | ۲ (۱٤٪/۳) | ---- |
| | دارد | ۱ (٦٪/۷) | ۳ (۲۱٪/٤) | |
| | ندارد | ۱۳ (۸٦٪/۷) | ۹ (٦٤٪/۳) | |
| اختلالات حافظه | غیر قابل ارزیابی | ۱ (٦٪/۷) | ۱ (۷٪/۱) | ---- |
| | دارد | ۹ (٦۰٪) | (۷۱٪/٤) | |
| | ندارد | ۵ (۳۳٪/۳) | ۳ (۲۱٪/٤) | |
| اختلال در روابط جنسی | غیر قابل ارزیابی | ٤ (۲٦٪/۷) | ٤ (۲۸٪/٦) | ---- |
| | دارد | ۱ (٦٪/۷) | ۲ (۱٤٪/۳) | |
| | ندارد | ۱۰ (٦٦٪/۷) | ۸ (۵۷٪/۱) | |
| اختلال در یادگیری | غیر قابل ارزیابی | ۲۱ (۱۳٪/۳) | ۱ (۷٪/۱) | ۰/٤۲ |
| | دارد | ٤ (۲٦٪/۷) | ۷ (۵۰٪) | |
| | ندارد | ۹ (٦۰٪) | ٦ (٤۲٪/۹) | |
| کاهش سرعت عمل | غیر قابل ارزیابی | صفر | ۱ (۷٪/۱) | ---- |
| | دارد | ۱۰ (٦٦٪/۷) | ۱۲ (۸۵٪/۷) | |
| | ندارد | ۵ (۳۳٪/۳) | ۱ (۷٪/۱) | |
| اختلال در تکلم | غیر قابل ارزیابی | ۱ (۷٪/٦) | صفر | ---- |
| | دارد | ۳ (۲۰٪) | ٤ (۲۸٪/٦) | |
| | ندارد | ۱۱ (۷۳٪/۳) | ۱۰ (۷۱٪/٤) | |

## 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 کارنی‌تین 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 (٤٥).

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 انرژِی سلولی در میتوکندری و بهبود فعالیت آنزیم‌های میتوکندری، دارای فعالیت پاکسازی رادیکال های آزاد بوده و می تواند 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 می‌کند(۲۵و۲٤و۳۲). 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 می رود که استفاده از کارنیتین با بهبود عملکرد بیماران و بهبود پیامد بالینی آن ها همراه باشد.

سطوح NSE نه تنها می تواند وسعت آسیب اولیه مغزی را نشان دهد، بلکه منعکس کننده پیشرفت آسیب ثانویه نیز می باشد(۲۷و۲٦). 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 اماری بارزی از نظر سطح NSE در دو گروه مورد بررسی وجود نداشت.

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). 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 ۱٤/۳٪ بود.

همچنین بیان شده است که میـزان مـرگ و عـوارض ناخواسـته بـه دنبـال TBI در بیماران با سطوح افزایش یافته NSE بالاتر می باشد (۲٤). در مطالعه حاضر نیـز بطـور 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 سـردرد باشـد(۲٤). پیشگیری از پیامد های ناخواسته و اختلالات خلقی رفتاری در بیماران TBI کـه زنـده می مانند نیز بسیار مهم می باشد.

پریکارتز و همکاران مشاهده کردند که درمان مزمن با اسـتیل ال کـارنیتین بـر روی حافظه فضایی و یادگیری مؤثر می باشد(٤۰). همچنین اسکافیدی و همکـاران مشـاهده کردند که استیل ال کارنیتین در موش های صحرایی نابالغ نتایج رفتاری را بهتر می کنـد و حجم ضایعه مغزی را در هفت روز اول پس از آسیب کاهش می دهد (۱٤).

در مطالعه حاضر نیز مشاهده گردیـد کـه بـروز اخـتلالات خلقـی و رفتـاری نظیـر اختلالات هیجانی، رفتار های تهاجمی، سریع عصـبانی شـدن، عـدم تمرکـز و اخـتلال حافظه، کمبود آگاهی و نبود نگرش خود محور، اختلال در روابط جنسـی، یـادگیری 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 تفـاوت های معنی دار بین دو گروه علیرغم مشاهده نتایج نسبتا بهتـر در گـروه کـارنیتین شـاید

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 کارنی‌تین 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 بـالاتر مـی باشـد. کـارنیتین تأثیری بر روی سطح NSE و نیز میزان مرگ و میر و عـوارض شـناختی و رفتـاری 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 بـه 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. lye 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 repetitv 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 Dehydragenase 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-l16.
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. A*nn 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 pharmacolgical 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-Treament 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 Neuropathal 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 cerebal 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.