

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

EGZERSİZ UYGULANAN RATLARDA L-KARNİTİN
TAKVİYESİNİN OKSİDATİF STRES VE GLİKOZ
TRANSPORTERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EYYÜP GENÇ

ELAZIĞ – 2016

ONAY SAYFASI

Prof.Dr. Mustafa KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Cengiz ARSLAN
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi
olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Yrd. Doç.Dr. Ragıp PALA



Yüksek Lisans Sınavı Juri Üyeleri

Doç. Dr. Atilla PULUR

Doç. Dr. Serdar ORHAN

Yrd. Doç. Dr. Ragıp PALA



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın ders ve tez dönemindeki yardımlarından dolayı danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ragıp PALA ve Prof. Dr. Kazım ŞAHİN'e teşekkür ederim. Çalışmanın her aşamasında yol gösteren ve bilgilerini paylaşan sayın Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN, Prof. Dr. Vedat ÇINAR, Doç. Dr. Cemal ORHAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU ve Beşir ER'e projemizi destekleyen Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine (FÜBAP-BSY.14.02) bu vesileyle sevgisiyle ve desteğıyle hep yanımda olan aileme en derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Egzersiz	8
3.2. L-Karnitin.....	8
3.3. L-Karnitinin Doğadaki Kaynakları	9
3.4. Bazı Besin Ham Maddelerinde Bulunan Doğal L-Karnitin İçerikleri	9
3.4.1. Bitkisel Kaynaklı Besinlerde L-Karnitin İçeriği	9
3.4.2. Bitkisel Kaynaklı Taze Besinlerde L-Karnitin İçeriği	10
3.4.3. Hayvansal Kaynaklı Besinlerde L-Karnitin İçeriği.....	10
3.4.4. Hayvansal Kaynaklı Yaş Besinlerde L-Karnitin İçeriği	11
3.5. L- Karnitinin Biyosentezi.....	11
3.6. L-Karnitin Yetersizliği	12
3.7. L- Karnitin ve Egzersiz	13
3.8. Oksidatif Stres	14

3.9. Oksidatif Stres ve Egzersiz	14
3.10. Serbest Oksijen Radikalleri.....	16
3.11. Antioksidanlar	17
3.12. Malondialdehit (MDA)	18
3.13. Glikoz Taşıyıcıları.....	18
3.13.1. GLUT 2	19
3.13.2. GLUT 4	20
3.14. PPAR- γ	22
3.15. Tez Çalışmasının Amacı	23
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.1. Hayvan Materyali ve Araştırma Grupları	25
4.2. Araştırma Grupları	26
4.3. Örneklerin Alınması.....	27
4.4. Serum Biyokimya Analizleri	27
4.5. Malondialdehit (MDA) Analizi.....	27
4.6. Real Time PCR Aşaması.....	29
4.6.1. Doku Parçalama	29
4.6.2. RNA İzolasyonu.....	29
4.6.3. cDNA Sentezi.....	30
4.6.4. Real Time PCR İşlemi	30
4.7. İstatistiksel Analizler.....	31
5. BULGULAR.....	32
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR	49

8. EKLER.....	62
9. ÖZGEÇMİŞ.....	63

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi	33
Tablo 2. Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin kardiometabolik biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.	35
Tablo 3. Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin oksidatif stres üzerine etkisi	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Egzersiz uygulanan ratlarda Karnitinin karaciğer PPAR- γ (A), GLUT-2 (B) ve GLUT-4 (C) ekspresyonu üzerine etkisi 41
- Şekil 2.** Egzersiz uygulanan ratlarda Karnitinin kas PPAR- γ (A), GLUT-2 (B) ve GLUT-4 (C) ekspresyonu üzerine etkisi 42

KISALTMALAR LİSTESİ

AE	: Akut Egzersiz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozintri fosfat
CAT	: Katalaz
CHOL	: Kolesterol
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
GLU	: Glikoz
GLUT	: Glikoz taşıyıcı protein
GSH	: Glutatyon
HPLC	: Yüksek performans Sıvı Kromatografisi
İŞP	: Isıyla Şoklanmış Protein
KE	: Kronik Egzersiz
MDA	: Malondialdehit
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid dinükleotit fosfat
NOS	: Nitrik Oksid Sentaz
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Gama
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süper Oksit Dismütaz

TBARS	: Tiyobarbitürük Asit Reaktif Maddeler
Trig	: Trigliserit
TZD	: Tiazolidindion
UCP1	: Uncouplin Protein
URE	: Üre
XO	: Ksantin Oksidaz
β	: Beta

1. ÖZET

Bu çalışmada, egzersiz uygulanan ratlarda, L-Karnitinin oksidatif stres, glikoz taşıyıcıları ve biyokimya serum parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Araştırma materyalini, 6 grupta (Kontrol, L-Karnitin, Egzersiz, Egzersiz+L-Karnitin, Akut Egzersiz ve Akut Egzersiz+L-Karnitin) 7 adet olmak üzere toplam 42 adet 8 haftalık yaşta erkek Wistar albino ırkı rat kullanıldı. Ratlar başlangıçta 10 m/dk hızla koşmaya başlatıldı ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk, %0 eğim, 30 dakika koşu protokolü uygulandı. Ratlar, diyetle L-Karnitin uygulanmaya başladıktan sonra 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere koşu testine tabi tutuldu ve son gün akut egzersiz (ratlar yoruluncaya kadar koşu bandında koşması) protokolü uygulandı. Veriler, IBM SPSS (versiyon 22) paket programında ANOVA prosedürü kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Tukey Post Hoc testi ile analiz edildi. Veriler grup ortalamaları ve ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Verilerde istatistiksel önemlilik, olasılık değerleri 0.05'den küçük olan değerler için anlamlı olarak tanımlandı.

Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı, kardiyometabolik biyokimyasal parametreler üzerinde glikozu etkilemediği, kolesterol ve trigliseriti etkilediği görülmüştür. Akut egzersiz oksidatif stresi artırırken, kronik egzersiz ise lipid peroksidasyon düzeyini düşürerek oksidatif stresi azaltmıştır. Bu etkisini de PPAR- γ ve glikoz taşıyıcılarını regüle ederek göstermiştir. Ayrıca, ratlarda karnitin tüketiminin

PPAR- γ , GLUT-2 ve GLUT-4 düzeylerini arttırarak etkisini göstermiştir. Bu arada kronik egzersiz ve L-Karnitin de sinerjik bir etki göstererek oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, L-Karnitin, Oksidatif Stres, Glukoz Taşıyıcıları.

2. ABSTRACT

THE EFFECTS OF L-CARNITINE ON OXIDATIVE STRESS AND GLUCOSE TRANSPORTERS IN RUNNING RATS

In the present study, the effect of L-Carnitine supplementation on the level of oxidative stress, glucose transport, and serum biochemical parameters were investigated in exercised rats.

Six groups (Control, L-Carnitine, Exercise, Exercise + L-Carnitine, Acute Exercise and Acute Exercise + L-Carnitine) 7 including a total of 42 8-week-old male Wistar albino rats have been used. Rats were initially started to run 10 m / min. At the end of 2-weeks run period, 30 m / min, 0% grade, 30 minutes of jogging protocol has been applied with a controlled rise. After using L-Carnitine dietary, rats were subjected to a 5 days per week for 6 weeks of exercise and the last day of exercise protocol (rats running in the treadmill until exhaustion) was applied.

Data was assessed using ANOVA procedure on the package of IBM SPSS (version 22). Comparisons between groups were analyzed by the Tukey post hoc test. Data group average and standard error of mean (SEM) were calculated. For statistical significance, the probability values have been identified as significant for values that are less than 0.05.

L-Carnitine did not effect on liver and kidney functions, glucose which is on cardio metabolic biochemical parameters but it has been shown to decrease the cholesterol and triglycerides levels. Acute exercise increases oxidative stress, and however, chronic exercise and L-Carnitin reduced the level of lipid peroxidation.

It also showed the effects of PPAR- γ and by regulating the glucose transporters. In addition, PPAR- γ carnitine consumption in rats showed the effect of increasing the level of GLUT-2 and GLUT-4. Meanwhile chronic exercise and carnitine showed a synergistic effect has been found to reduce oxidative stress.

Keywords: Exercise, L-Carnitine, Oxidative Stress, Glucose Transporters.

3. GİRİŞ

Yorucu veya aşırı egzersizde oksijen tüketimi sistemik olarak 10-20 kat (1, 2) ve iskelet kaslarında ise 100-200 kat (2) artış göstermektedir. Hücrenin enerji üretim merkezi olarak bilinen mitokondrilerde oksijen kullanım oranındaki bu artış serbest radikal ve diğer reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunun tetiklenmesi ve böylece egzersiz sırasında mitokondrilerden ROT salınımının artmasıyla sonuçlanır (3). Egzersiz esnasında aşırı üretilen ROT lipid peroksidasyon ve DNA hasarı ile sonuçlanan oksidatif strese neden olur (4). Bu yüzden oksidatif stresin başlıca kaynağı mitokondri olarak bilinir (5). Koşan bireylerde veya aşırı egzersiz yapanlarda mitokondri kaynaklı ortaya çıkan oksidatif stres kas yorgunluğu ve kas hasarı şeklinde kendini gösterir (2, 6). Egzersizin neden olduğu bu tür olumsuzlukların ortadan kaldırılması veya hafifletilmesi amacıyla sporcular ve deney hayvanları üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar daha çok oksidatif stresin ortadan kaldırılması temeline dayanmakta olup güçlü antioksidan özelliğe sahip olduğu düşünülen maddelerin takviyesi şeklinde yapılmıştır.

L-Karnitin, tüm insan ve hayvanlarda endojen olarak bulunmakta, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında çok önemli hayati rol oynamakta, kalp ve kasların uygun fonksiyon göstermesinde ihtiyaç duyulmaktadır (7).

L-Karnitinin antioksidan ve serbest radikallere etkisinin olduğu, serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücre hasarını koruduğu, mitokondrial hasarı önlediği ve enerji üretimini arttırıp, serbest radikallerin geçişini azalttığı gösterilmiştir (8).

L-Karnitin' de fiziksel performansı artırmada ergojenik özellikli bir madde olarak son yıllarda önem kazanmıştır. Yağ asitlerinin etkin bir şekilde kullanılmasına yardımcı olan L-Karnitin, insanlarda ve hayvanlarda sağlıklı ve dengeli beslenmeyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (9). Reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikal oluşumunun özellikle şiddetli egzersiz sırasında arttığına ve oksidatif hasarın kas, karaciğer, kan ve diğer dokularda oluştuğuna dair bulgular da mevcuttur (10). Fiziksel egzersizle ilgili oluşan oksidatif hasar, egzersizin süre ve şiddetine bağlıdır (11). Egzersizin şiddeti ne kadar yüksek olursa, oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu da o kadar fazla olur (12). Fakat ratların koşu bandında yapılan egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası alınan 1g L-Karnitinin maksimal egzersiz performansına etki etmediği (13), farklı su sıcaklıklarında yorucu yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda egzersiz ve L-Karnitin grupları arasında serum MDA düzeylerinin L-Karnitinin etkisine göre değişmediği (14), direnç egzersizinden sonra serum MDA seviyesinin anlamlı olarak arttığını (15), 6 aylık süre ile egzersiz yaptırdıkları ratlarda, yağ diyeti ve L-Karnitin supplementinin egzersizde kan, kas ve karaciğerde indirgenmiş glutatyon (GSH) dağılımını düzenleyerek, lipid peroksidasyonuna yardım ettiğini ve oksidatif hasara karşı koruyucu rol üstlendiğini (16), egzersizden bir saat önce alınan 2g L-Karnitin kan laktatında bir azalma, güç üretiminde ve performansta anlamlı bir gelişim sağladığını ortaya koymuşlardır (17, 18, 19).

Egzersiz sırasında üretilen reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı ilk savunma hattını glutatyon (GSH), katalaz (CAT), malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) sağlamaktadır. Bu nedenle egzersizin direk olarak bu enzimleri etkileyebileceği düşünülmektedir (20). Özellikle akut egzersizlerin

oksidatif strese neden olduğunu, düzenli dayanıklılık antrenmanlarının egzersiz sonrası oksidatif stresi ve kas hasarını azalttığı, antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği bildirilmektedir (21). Sporcular L-Karnitini performans artırıcı bir destek maddesi olarak tercih etmektedirler (22, 23).

PPAR- γ , adiposit farklılaşması (24), lipid metabolizması (25) ve Glikoz homeostazında (26) yer alan çok sayıda hedef genin ekspresyonunun regülasyonuna katılmaktadır. Diğer yandan PPAR- γ anti aterosklerotik etki lehine immun supressif bir fonksiyona da sahiptir (27). Adipozitede baskın olarak bulunan PPAR- γ 'nın glikoz ve lipid homeostazını nasıl düzenlediğini açıklamaya yardım etmiştir. PPAR- γ ligandları adipoz dokuda yağ asit alımını ve depolanmasını, iskelet kası ve karaciğer gibi adipoz olmayan dokularda ise harcanmamasını tetiklemektedir (28). PPAR- γ ligandları glikoz homeostazı üzerinde etkili olan adipozit hücrelerinden salgılanan hormonları da düzenlemektedir (29). PPAR- γ ligandları, adipoziteden serbestleşen serbest yağ asitlerini etkileyen genleri ve adipozit hormonlarını kodlayan genleri düzenler. Yüksek serbest yağ asidi düzeyleri kas ve karaciğerde insülin sinyalinin inhibe eder. Kasta artan lipid akümülyasyonu da insülin direncine katkıda bulunmaktadır (30).

Fiziksel egzersizin GLUT ekspresyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırdığını bildirmektedir (31, 32). Birçok hücre, glikozu difüzyon yoluyla alır. glikoz, glikoz taşıyıcı proteine (GLUT) bağlanır, lipidte çözünür hale gelir ve konsantrasyon gradientine göre hareket eder. Glikoz transport isomeri olan (GLUT-2, GLUT-4) hücrelerin glikoz alımında önemli rol oynamaktadır. GLUT-2 transport molekülü, hepatositlerde çift yönlü glikoz transportunda ve

pankreasın glikoz stimülasyonu ile insülin salgılanmasında görev alır. GLUT-2 taşıyıcısı karaciğere glikoz girişini serbest hale getirir (33). İskelet kası, kalp ve yağ dokusu gibi glikoz alımının insülin aracılı olduğu dokularda GLUT-4 isoformu bulunur. GLUT-4 hücre içi veziküllere yerleşmiştir. Hücre membranındaki insülin reseptörüne bağlanan insülin, reseptörün β subunitesinde bulunan tirozin kinazı aktive ederek hücre içinde yerleşmiş olan GLUT-4'ün hücre membranına göçünü sağlar (34).

3.1. Egzersiz

Egzersiz; planlı, programlı, fiziksel performansın birkaç unsurunu (fitness, kas gücü ve dayanıklılığı, esneklik ve vücut kompozisyonu) gibi geliştirme amaçlarına yönelik fiziksel aktivite. Yani egzersiz; zindelik, fiziksel performans, kilo kontrolü ve sağlıklı olma gibi amaçlara yönelik programlı fiziksel aktivitelerdir (35, 36).

3.2. L-Karnitin

L-Karnitin tabiatta yaygın olarak bulunan küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yapısında bulunmayan aminoasit benzeri bir maddedir (36). L-Karnitin; B vitaminleri ile ilişkili, aminoasit ve vitamin benzeri esansiyel bir element olarak da tanımlanmaktadır (37). L-Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan, hücrelerin enerji üretim yeri olarak bilinen mitokondri içine taşıma sağlayan, bu asitlerin mitokondriyal transmembranal hareketleri için taşıyıcı rol oynayan ve bu mevkide β -oksidasyonları için vasıta olan bir maddedir (38). L-Karnitin, tüm insan ve hayvanlarda endojen olarak bulunmakta, yağ ve

karbonhidrat metabolizmasında çok önemli rol oynamakta, kalp ve kasların uygun işlevinde ihtiyaç duyulmaktadır (39).

3.3. L-Karnitinin Doğadaki Kaynakları

L-Karnitin doğada birçok besin maddesinde değişik miktarlarda bulunmaktadır. L-Karnitin bitkisel besinlerde az miktarda bulunurken; hayvansal besinler açısından daha zengindir. Buna rağmen, hayvansal ve bitkisel kaynaklı yağlar L-Karnitin içermemektedir. İnsan vücudunda iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve beyin dokuları L-Karnitin biyosentezi yapabilmektedir. Bununla birlikte iskelet ve kalp kasında daha yüksek yoğunlukta L-Karnitin bulunmaktadır (40).

Doğada L-Karnitin sadece L-formunda bulunur. D-formu kimyasal olarak üretilir, bir diğer form olan D-L formu ise bu iki aktif maddenin %50'sini içerir. Çalışmalardan elde edilen verilere göre, D formu, L-Karnitin yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye taşınmasından sorumlu L-Karnitin translokaz enzimini inaktif ettiği ve böylece vücutta enerji kaybına yol açtığı belirlenmiştir (41).

3.4. Bazı Besin Ham Maddelerinde Bulunan Doğal L-Karnitin İçerikleri

3.4.1. Bitkisel Kaynaklı Besinlerde L-Karnitin İçeriği

Yulaf: 5 mg/kg.

Buğday unu: 5 mg/kg.

Üzüm tohumu unu: 5 mg/kg.

Ayçiçeği tohumu unu: 5 mg/kg.

Mısır: 5 mg/kg.

Arpa: 7 mg/kg.

Fındık: 10 mg/kg.

Soya Fasulyesi Unu: 12 mg/kg.

Buğday Kepeği: 15 mg/kg.

Pamuk Tohumu Unu: 20 mg/kg.

3.4.2. Bitkisel Kaynaklı Taze Besinlerde L-Karnitin İçeriği

Muz: 0,1 mg/100g.

Domates: 0,1 mg/100g.

Havuç: 0,1 mg/100g.

Ekmek 0,4 mg/100g.

Pirinç 0,3 mg/100g.

Mantar 2,6 mg/100g.

3.4.3. Hayvansal Kaynaklı Besinlerde L-Karnitin İçeriği

Kan unu: 10 mg/kg.

Plasma proteini: 15 mg/kg.

Balık iskelet unu: 90 mg/kg.

Et kemik unu: 100 mg/kg.

Tüy unu ve balık unu: 120 mg/kg.

Et unu: 150 mg/kg.

3.4.4. Hayvansal Kaynaklı Yaş Besinlerde L-Karnitin İçeriği

Yumurta: 0,8 mg/100g.

Balık eti: 3-10 mg/100g.

Kanatlı et: 13 mg/100g.

Domuz eti: 25 mg/100g.

Sığır eti: 143 mg/100g.

Kuzu eti: 190 mg/100g. bulunmaktadır (42).

3.5. L- Karnitinin Biyosentezi

L-Karnitin biyosentezi böbrek, karaciğer ve beyinde sentezlenerek diğer dokulara taşınır. L-Karnitin lizin ve metiyoninden meydana gelmektedir. L-Karnitin sentezi için iki esansiyel aminoasit olan lizin ve metiyoninin yanı sıra C vitamini, demir, B6 vitamini ve nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) yapısında niasine ihtiyaç duyulmaktadır. Esansiyel besleyicilerin eksikliğinde sentez olumsuz yönde etkilenmekte ve ayrıca metiyonin sentezi için gerekli olan B₁₂ vitamini eksikliğinde L-Karnitin'in işlevi bozulmaktadır (43, 44).

L-Karnitin'in vücutta biyosentezin aşamalarına baktığımızda: İlk aşama proteine bağlı lizin metilasyonudur, metilleyici ajan 5'-Adenozilmetionin'dir, oluşan madde trimetillizindir. İkinci aşama 3-hidroksi-6-N-trimetil lizin, üçüncü aşama γ -trimetil-aminobütüraldehiden oluşmaktadır. Dördüncü aşamada deoksi L-Karnitin şekillenmektedir. Son aşamada deoksi L-Karnitin oksidasyonu sonucu L-Karnitin meydana gelmektedir (45, 46).

3.6. L-Karnitin Yetersizliği

L-Karnitin eksikliğinde görülen belirtilerinden bazıları; lipit damlalarının oluşmasında kaslardaki yağ birikimi, kas zayıflığı, kardiyak kas ve musküler ağrı, yorgunluk, bitkinlik kilo kaybı, stres ve mikroorganizmalara karşı direncin düşmesi, miyopati, kardiyomiyopati, karaciğer yetersizliği, periferik ve merkezi nöropati, büyüme geriliği ve tekrarlayan infeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği, ensefalopati, hepatomegali, infantlarda büyüme ve gelişme bozuklukları ve nöromusküler bozukluklar, egzersizlerden sonra kas yorgunluğu, kramp, miyoglobinemide, hipoglisemi, myastenia, hipotonia, kanser, diyabet, alzheimer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi rahatsızlıklar görülebilir (47, 48). L-Karnitin eksikliği primer ve sekonder olmak üzere iki formda şekillenir (49).

Primer karnitin yetersizliğinde, böbrek ve kas hücrelerine karnitin transferinde bozukluklar oluşur. Bu bozukluklar sonucunda kaslarda aşırı miktarda yağ birikmesi gerçekleşerek kardiyak ve iskelet kaslarında fonksiyonel bozukluklara neden olur (50). Karnitin yetersizliği serum ve dokuda iki formda tanımlanır. Miyopatik ve Sistemik form. Miyopatik formda serum karnitin seviyesi normal, kaslardaki seviyesi düşüktür. Kas liflerinde lipid birikimine bağlı deformasyon ve zayıflık oluşur. Sistemik formda ise serum ve doku karnitin seviyeleri çok düşüktür. Öncelikle kardiyomiyopati ile karakterizedir, ayrıca ensefalopati, iskelet kası ve karaciğer dokusunda yağ depolanması oluşur. Bu sendromun gelişiminde renal tübüler, intestinal mukoza ve kasta karnitin membran taşıyıcılarındaki yetersizliklerinden dolayı sorumlu tutulmaktadır (51).

Sekonder L-Karnitin yetersizliği ise birçok metabolik hastalıkta tanımlanmıştır. L-Karnitin atılımının aşırı olduğu túbüler rahatsızlıklar ve kronik bóbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır. Bazı dokulardaki eksikliğine rağmen serum L-Karnitin seviyeleri normaldir (52). Kronik úriner sistem hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve antiepileptik olarak kullanılan valproik asit yapısındaki ilaçlar uzun süre kullanıldığında sekonder L-Karnitin yetersizliğine yol açabilmektedir (53).

3.7. L-Karnitin ve Egzersiz

Egzersiz ve dinlenme sırasında ATP úretimi için gerekli Karbonhidrat ve yağlar besin kaynaklarıdır (54). Karbonhidratlar ve yağlar kas fibrillerinde ve plazmada Glikoz ve serbest yağ asitleri olarak depolanırlar. Dört saat orta yoğunluktaki bir egzersizde enerji kaynaklarını kullanır. Uzun süreli egzersizlerde karbonhidrat oksidasyonunda azalma ve yağ oksidasyonundaki artışla ilişkilidir (55). Yani, bir egzersizin süresi elektron taşıma zincirinde aerobik oksidasyon için gerekli yağ asitlerinin kullanımına bağlıdır (56). L-Karnitin vücudun enerji metabolizmasına katkıda bulunur (57). L-Karnitinin yağ asitleri üzerindeki etkisinin belirlenmesinden sonra sportif çalışmalarda ergojenik yardımcı olarak kullanılması ilk kez fareler üzerinde yapılmıştır. Fareler üzerine yapılan çalışmalar olumlu sonuç vermesiyle bu araştırmalar sporcular üzerinde yoğunluk kazanmıştır (58, 59). L-Karnitinin desteğiyle değişik egzersiz yoğunluğunda ne kadar değişikliğe uğradığı ve ek L-Karnitin desteğiyle metabolizmada ne gibi değişikliklerin olacağı araştırılmıştır (60). Farklı yoğunlukta yapılan egzersizler de organizma L-Karnitin düzeylerinin değiştiği, özellikle yoğun egzersizlerde L-

Karnitin düzeyinin azalarak laktat seviyelerinin yükseldiği tespit edilmişlerdir (57). Dzenli egzersiz ve L-Karnitin ilavelerinin bir arada uygulanması ile organizmanın dayanıklılık ve enerji kullanım kapasitesinin artabileceği, aynı zamanda artan serbest radikal üretiminin de karnitin etkisi ile azalabileceği ifade edilmektedir (53). Sportif çalışmalarda, özellikle de tükenme egzersizlerini kapsayan çalışmalar için L-Karnitin oral kullanımına oranla damar içi uygulamasının doğal olarak daha kısa sürede etki sağladığı ve bu nedenle tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (14).

3.8. Oksidatif Stres

Antioksidan savunma sistemine rağmen, serbest oksijen radikallerin üretimindeki bir artış ya da antioksidanlardaki bir azalma hücre kaybına ve fizyolojik fonksiyon düşüşüne yol açabilir. Oksidan kapasitesi antioksidan kapasitesini açtığı zaman, homeostasik denge bozulur ve redox durumu oksidasyonu hızlandırıcı bir hal alır. Bu dengesizlik oksidatif stres olarak adlandırılır (61). Serbest oksijen radikallerin kontrolsüz bir şekilde üretildiğinde, nükleik asit, protein ve lipit gibi biyomoleküller oksitler ve genetik bilginin değişmesine, protein yapısının bozulmasına, enzim aktivitesinin engellenmesine ve hücrel membranların zedelenmesine neden olur. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanır (62, 63).

3.9. Oksidatif Stres ve Egzersiz

Egzersiz yapan hücre mitokondrilerinde oksijen kullanımını 200'e katlar (64). Egzersiz oluşan oksidatif stres ilk olarak 1970 yılında egzersiz yapan insanın

solunum sisteminde (65) ve egzersiz yapan fare dokularında lipit peroksidasyonu ürünlerinin arttığını bildirmişlerdir (66). 1982 yılında (67) yüksek yoğunluklu egzersizin farelerin kaslarında ve karaciğer hücrelerinde reaktif oksijen türleri üretimini ciddi şekilde arttırdığı ve mitokondriyal zar yıkımına sebep olduğuna dair ilk direkt kanıtları sağlamıştır. Aynı zamanda mitokondriyal biyojeneze bir başlangıç uyarısı verdiği sanılmaktadır. Reaktif türlerin çizgili kas fonksiyonlarında ve metabolizmada önemli rol oynadığı bilinmektedir. Redox sinyalleri, kasılan kaslarda egzersiz biyolojisinde önemli temel elemanlar olarak kabul edilmektedir (2).

Hücreler oksidatif stresin zararlarına karşı daha dayanıklı olabilmek için reaktif oksijen türleri üretimine adapte olurlar (68). Bununla birlikte tek seferlik egzersiz ve sürekli egzersizin etkilerinin çok farklı olduğu vurgulanmalıdır. Akut egzersizde adaptasyon sadece marjinal seviyelerde kalıyorken, düzenli fiziksel aktivite çok sayıda faydalı etkiyi beraberinde getirir ve vücut yüksek oksidan seviyelerine adapte olur. Akut egzersizler, oksidan-antioksidan iç dengesi için pek faydalı olmayabilir; kan akışı, yakıt aktarımı ve kinetik değişim gibi olayların allosterik enzim aktiviteleri aracılığıyla iyileştirilmesi için vazodilasyon seviyesini yükseltmekle alakalıdır (69).

İç savunma mekanizmalarının uzun süreli uyarılması, belli seviyedeki ön oksidan ortam seviyesini sağlayacak fizyolojik uyarımın sürekli varlığını ve antioksidan sistemlerin etkin aşırı yüklemesini gerektirmektedir (70). Egzersiz ve eğitimiyle vücut, egzersizle uyarılan oksidatif strese adapte olur ve sonraki oksidatif sorunlara karşı daha dayanıklı olur. Redox duyarlı bazı gen kodları ve antioksidan enzim seviyelerinin üst seviyelere çıkması (71, 72), enzim

aktivitesinde artışa (73, 74), protein yıkımı azalışının uyarılması (75), DNA onarım sistemindeki gelişme (76), arttırılmış mitokondriyal biyojenez (77) ve kasların ısıyla şoklanmış protein içeriği (78, 79) gibi bir miktar değişik mekanizmalar ile elde edilir. Aşırı ROT üretimi oksidatif zarara yol açarken, makul seviyelerdeki reaktif türler; çeşitli fizyolojik süreçlerin gerçekleşmesi için gereklidir. Mitokondrinin, artmış ROT oluşumuna karşı adaptif cevabı; mitokondriyal hormes ya da mitohormes olarak isimlendirilmiştir (80). Aktif türlerin hormetik davranışı, düzenli fiziksel aktivitenin sağlık ve performans faydalarının altında yatan mekanizmayı gösteriyor olabilir (81).

3.10. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest ve serbest olmayan radikaller olmak üzere iki sınıfta toplanabilir. Bir radikal, serbest halde dış atomik orbitallerinde çiftleşmemiş elektron bulundurmada bulunma özelliğine sahip kimyasal maddedir. Yani serbest radikallerin oluşmasına yol açan ve zincirleme tepkimeleri başlatan bu türler, daha kararlı hale geçmek için yüksek elektron verme ya da alma kabiliyetine sahiptirler. Serbest radikal grup; süperoksit anyon radikali, nitrik oksit radikali, nitrik dioksit radikali, hidroksil radikali, alkokosil ve peroksil radikalleri gibi bileşikler içerir. Biyolojik sistemlere uygun en tipik radikal olmayan türler; tekli oksijen, ozon, hidrojen peroksit, peroksinitrit, hipokloröz asit, organik peroksitler ve aldehitlerdir. Reaktif türler çeşitli organik substratlarla hemen tepkimeye girerler ve biyolojik ortamda önemli rol oynarlar (76).

Hücreler ve hücreler arası boşluklar içsel ve dışsal kaynaklardan gelen çok değişik reaktif türlere maruzdur. Oksijen etkisi, radyasyon, hava kirleticiler,

ksenobiotikler, ilaçlar, alkol, ağır metaller, bakteri, virüsler, gıda ve egzersizler dış kaynakların içinde sayılır. Bununla beraber, iç kaynaklara maruz kalma çok daha önemli ve kapsamlıdır, çünkü bu maruziyet yaşam süresi boyunca sürekli bir prosestir. Reaktif türler, oksijenli solunum yapan hücreler tarafından normal metabolizmanın ürünü olarak ortaya çıkarlar. Mitokondri, serbest oksijen radikalleri üretiminin baskın kaynağı olarak bilinmektedir (82). Bununla birlikte, serbest oksijen radikalleri haline dönüştürülen gerçek oksijen oranının; %2-5'lik öngörülen miktardan dikkat çekici ölçüde daha düşük kalarak, toplam oksijen tüketiminin sadece yaklaşık %0,15'ine tekabül ettiği öne sürülmektedir (83). Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH), nitrik oksid sentaz (NOS) ve ksantin oksidaz (XO), gibi enzimler reaktif türlerin temel iç kaynağı olarak tanınmaktadır (2).

3.11. Antioksidanlar

Serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı savunma mekanizmalarını içerir (84). Vücudumuzda serbest radikal kaynaklı oksidatif hasara karşı antioksidanlar yetersiz kalıp, denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar. Bu zararlı etkileri engelleyici, koruyucu, iyileştirici özelliklere sahip antioksidanların alınması gerekir (85).

Antioksidanlar, oluşan serbest radikalleri toplayıp, kararlı hale getirerek, zincir kırıcı etki ile serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurarak, baskılayıcı etki ile reaksiyon hızını azaltarak, onarıcı etki ile biyolojik

molekülerdeki hasarı onararak, organizmadaki antioksidan enzimler ile nonenzimatik antioksidanların sentezini arttırarak etki gösterirler (86).

3.12. Malondialdehit (MDA)

Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ve araşidonik asit metabolizmasının yan ürünü olan yüksek reaktif üç karbonlu bir dialdehittir. MDA kolayca proteinler, lipoproteinler ve DNA gibi moleküllerin birçok fonksiyonel grubu ile birleşebilir. MDA tarafından değiştirilmiş proteinler farklılaşmış fizikokimyasal davranışlar ve antijenite gösterebilir. MDA ile değişen ürünler MDA'ya karşı oluşmuş antikorlar sayesinde belirlenebilir. Oksidatif stres lipit, protein ve DNA oksidasyonu yolu ile önemli miktarda hücre hasarına neden olur. Bu nedenle doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan MDA hücrel membranların oksidatif yıkımı için bir belirteçtir (Steinevora vd., 2001). MDA'nın difüzyonunun kolay olması sebebi ile DNA'nın nitrojen bazıyla hızlı reaksiyona girer. Bu sebepten MDA mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir. MDA, doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (87). Yapılan çalışmalarda biyolojik sistemi oluşturan pek çok dokuda ve kanda enflamutuar olaylara bağlı olarak MDA seviyesinin yükseldiği ortaya konmuştur (88).

3.13. Glikoz Taşıyıcıları

Ökaryotik hücrelerde can alıcı öneme sahip olan hücrel besin taşımalarından biri, katalize edilmiş ve glikoz taşıyıcı besinler tarafından plazma zarı etrafında taşınan glikoz taşımasıdır (GLUT). GLUT ailesi, SLC2 genleri

tarafından kodlanmış ökaryotik hücre zarlarının etrafındaki diğer küçük karbon bileşikleri ve poliyelleri ile meditasyonu monosakkaritleri taşıyan, tamamlayıcı zar proteinleridirler. İnsandaki GLUT-1-12 ve 14 ayrıca kas kısmındaki miyoinositol taşıyıcıları, 14 GLUT proteinleri olarak adlandırılıp ifade edilmiştir. Bu proteinler çözülmüş 500 amino asitlerinden ve sınıf 1 (GLUTs 1,4,14); sınıf 2 (GLUTs 5,7,9,11); ve sınıf 3 (GLUTs 6,8,10 ve 12) olarak üç sınıf adlarıyla karakterize edilen benzer ardilli amino asitlerinden oluşmaktadır (89, 90).

14 GLUT proteinleri, sitoplazmadaki her iki N ve C alanlı, merkezi, diğerine nazaran büyük, glikozilasyon ile bağlantılı N in tek noktası ve 12 dilimli zar aracılığı ile oluşmaktadır (90). Neredeyse her insan hücresi türlerinde GLUT proteinleri ifade edilmiştir. Hücre içerisine glikoz giriş oranı bir veya birden fazla kendine özgü doku şekilleri olan GLUT proteinleri tarafından belirlenmektedir. Bütün glikoz taşıyıcıları arasında, GLUTs 1-4 ler farklı dokular ve hücre türleri içerisinde, glikoz ve früktoz gibi en geniş çalışılmış ve görevleri itibari ile iyi belgelenmiş taşıyıcılardır (89).

3.13.1. GLUT 2

GLUT-2, SLC2A2 tarafından kodlanmış, ağırlıklı olarak karaciğer hücrelerinde ifade edilmiştir. Bununla birlikte, GLUT-2 ayrıca böbreğe yakın olan sarmal boru hücreler, bağırsağa ait emici hücreler ve pankreatik β -hücreler tarafından ifade edilmektedir (91). Bu farklı şekillerde olan aynı proteinler glikoz algılamada, pankreatik β -hücrelerde, akciğerde ve hipotalamusta glikoza yönelmiş kademeli insülin salgılamayı tetikler gibi görevlere dahil olmuştur (92, 93). Bütün glikoz taşıyıcıları arasında, GLUT-2 glikoz için en düşük görülebilir ilişkiye

sahiptir. Galaktoz, manoz ve früktoz gibi diğer monosakkaritler ile olan ilişkisi düşük seviyededir. Buna rağmen glikozamin çok yüksek ilişki ile taşınabilir. Yakın yıllarda GLUT-2 şeker hastalığı esnasında ve gelişiminde bir molekül gibi dahil olabilirlik dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalar, GLUT-2 (94). İfadesinin, bu glikoz taşıyıcısının diyabetik (hayvan) modelleri üzerinde gelişmesine karşın, pankreatik β -hücrelerde baskılanmıştır (95). Esperedin ve Naringin, deneylerde kullanılan hayvanların akciğerlerindeki GLUT-2 protein ifadelerinin azalmasını sağlamıştır (96, 97). Ayrıca Epikatekin, yüksek glikoz karışımındaki HepG2 fonksiyonellerini korumak için, GLUT-2 nin seviyelerini, GLUT-2 nin glikoz üretim ve alımını geri yüklediği rapor edilmiştir (98, 99).

3.13.2. GLUT 4

GLUT-4, Slc2a4 geni tarafından kodlanmış, çoğunlukla kardiyomiyokites (kalpteki kardiyo kas hücrelerinde) iskelet kaslarında ve yağ hücrelerinde ifade edilmektedir. Bu glikoz taşıyıcılarının varlığı, aynı zamanda beyin ve böbrekte de tespit edilmistir (100, 101). GLUT-4 eşit düzeyde hassas insülin kuralından dolayı 65%, 54% ve 58% gibi bir dizi benzer protein sunan GLUT-1, 2, 3 ile glikoz taşıyıcıları arasında eşsiz bir protein oluşumudur. GLUT-4 geni, her iki kendine özgü doku ve hormonal metabolik yasalara bağlıdır. Kas ve yağ hayvan dokusunda irili-ufaklı farklılıklar gözlemlenmiş olmada, bu dokularda GLUT-4 hücreleri büyük benzerlik göstermiştir. Sağlıklı bireylerde kan glikozunun %15'i yağ dokusu tarafından ve geri kalan %85'i kas tarafından emilmesine rağmen GLUT-4 glikoz duyularında hayati öneme sahip rol oynar (102, 103).

GLUT-4 sitoplazmadaki küçük keseciklerde yer alır. GLUT-4 glikoz alımı gerçekleşmiş olunan yerde kapi görevi grup isoformdan plazma zarına yapışan taşıyıcı glikozlara, her iki insülin ve kas kasılmasıyla GLUT-4 ten plazma zarına yapılan geçişlerdeki zayıflamalar insülin direncini işaret etmektedir. İnsülin direncinin gelişimi ile bağlantılı insülin direnci ve zayıflayan insülin salımı, akciğer içerisindeki T₂DM nin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (104). Sayıca yapılan çalışmalar flavonoidler ve fenol bileşeninin glikoz ve GLUT-4 alımını geliştirdiği ifade edilmiştir. Kuersetin ve Prokiyanidin, GLUT-4 un mRNA seviyesinin artmasında anti-diyabetik özelliklere sahip olduğu adipoziten ve kemik kas hücrelerinde GLUT-4 un hücre zarına taşınma durumu rapor edilmiştir (101, 105, 106).

Çeşitli flavonoidler, murin embriyonik fibroblast (bağ dokusunu oluşturan ana hücreler) hattındaki GLUT-4 un mRNA seviyelerini arttırarak yüksek kan şekeri düşüş etkisi sergilemiştir (107, 108). EGCG ayrıca glikoz alımını yükseltip, GLUT-4 un kemik kas hücrelerinde plazma zarına taşınmasını teşvik ettiği vurgulanmıştır (109). Aynı etkiler adipozitan ve kemik kas hücrelerinde de her iki esperodin ve naringin tedavileri tarafından gözlemlenmiştir (110).

GLUT-4, membran Glikoz taşıyıcı protein ailesinin insuline karşı duyarlı üyesi olarak ve diyabetteki rolünden dolayı bilim insanlarınca sık çalışılmaktadır. Yağ doku, iskelet ve kalp kaslarını içeren insüline hassas dokulardaki GLUT-4 protein ekspresyonunun çok yüksek olduğu bilinmektedir. GLUT-4' proteini, rat ve farelerde yaklaşık olarak 55 kDa ağırlığında ve 509-510 amino asitten oluşan bir protein molekülü olup, bu türlerde %91-96 dizi özdeşliğiyle de oldukça korunumlu bir yapı sergilemektedir (111, 112).

3.14. PPAR- γ

PPAR- γ , tartışmasız olarak adiposit farklılaşmanın ana düzenleyicisidir. Adipositlerin kahverengi yağ programlanması için yeterli olmasa da, PPAR- γ adipositlerin kahverengi adiposite seçici özelliklerinin düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir. Ucp1 içeren kahverengi yağ genlerinin aktivasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (113). Genom bağlayıcı analizler PPAR- γ 'nin bağlı olduğu kahverengi yağ hücreleri ve doku içinde birçok kahverengi (beyaza karşı) yağ özgül genlerin olduğunu göstermektedir (114, 115). Sentetik PPAR γ aktivatörleri, özellikle tiazolidindion (TZD) sınıfında olanlar, mitokondriyal biyogenezdeki ve ucp1 içeren adipositler kahverengi yağ seçici genlerin güçlü aktivatörleridir (116, 117). TZD tedavisi UCP1 aracılı bağlanmamış solunum için artan bir kapasite ile ilişkilidir. (118, 119). Ancak, TZD ile hayvanların tedavisi, enerji harcanmasını artırmaz. Bu durumda, adipositlerin β -adrenerjik aracılı aktivasyonun söndürülmesinde lipogenez teşvik olarak canlılarda TZD'lerin etkileri muhtemeldir (120, 121). TZD'nin sebep olduğu kahverengi yağ genlerinin transkripsiyonu mekanizması SIRT1 aktivasyonunu ve PPAR- γ 'nin NAD bağımlı deasetillenmiş iki kalıntısını içerir. (122). PPAR- γ deasetillenmiş formu PRDM16 kahverengi yağ genlere güçlü bir transkripsiyon koaktivatör ile daha verimli bağlanır. Adipoz dokuda SIRT1 aktivite düzeylerini arttırmak, WAT kahverengileşmeyi teşvik eder ve obeziteyi hafifletir. Görünüşte ilişkisiz bir mekanizma sayesinde, TZD'ler PRDM16 proteinini adipositlerdeki kendi düzeylerini arttırmak için stabilize eder (123). Bu bulgularla uyumlu olarak, Prdm16 TZD'leri kahverengileştirme etkileri için gereklidir. Doğal PPAR- γ agonistlerinin canlı bej veya kahverengi yağ hücrelerinin gelişimini ne ölçüde

düzenlediği önemli bir sorudur. İlgili aile üyesi olarak PPAR- α , kahverengi yağ hücrelerinde beyazlara nisbeten çok daha yüksek düzeyde işaretleyici gen/protein olarak kabul edilir. PPAR- α 'nın farmakolojik aktivasyonu WAT kahverengileşmesini tetikler ve PPAR- α kahverengileşme efekteleri için irisin ve eritroprotein gereklidir (124, 125). PPAR- α 'nın mitokondriyal β -oksidasyon'da kahverengi adipositler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin kontrol işlevi için iyi olduğu bilinmektedir. Ancak, PPAR-a UCP1, Prdm16 ve Pgc1 α (-2.5-kb PPAR- γ zenginleştirici aynı element kullanılarak) gibi kritik kahverengi yağ seçici genleri doğrudan aktifleştirir (126, 127).

3.15. Tez Çalışmasının Amacı

Besinlerle alınan yağlarda bulunan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrilere taşınıp enerjiye dönüştürülmesi için gerekli olan L-Karnitin eksikliğinde besinlerle alınan yağların birçoğu enerjiye dönüştürülemez. L-Karnitin çevresel dokularda β -oksidasyonu ve ATP üretimi için mitokondri membranından uzun zincirli yağ asitlerinin geçişinde de önemli rol oynar (128). Glikozun oksidatif metabolizmasını etkiler (129). Bu özelliğinden dolayı yüksek yoğunluktaki egzersizlerde L-Karnitin yağ asitlerinin oksidasyonunun artırılmasında rol alarak hem yağlardan daha fazla enerji üretilmesine hem de kas glikojen depolarının ekonomik kullanımına yardımcı olmaktadır (130). Egzersizle birlikte aşırı üretilen serbest oksijen radikalleri lipid, protein ve nükleik asit hasarı ile sonuçlanan oksidatif strese neden olmaktadır. Aşırı egzersiz sonucunda mitokondrial kaynaklı oksidatif stres kas yorgunluğu ve hasarı şeklinde kendini göstermektedir. L-Karnitinin antioksidan özelliğiyle hem mitokondrilere oksijen

kullanımı veya etkinliğindeki bozuklukların düzeltilmesinde hem de oksidatif stresin ortadan kaldırılmasında önemli etkiler gösterebileceği düşünölmektedir. Bu çalışmada, egzersiz uygulanan ratlarda, L-Karnitinin lipid peroksidasyon ve artan glikoz ihtiyacı ve taşınımında görevli glikoz taşıyıcılarının düzeyleri üzerine etkileri ve biyokimya serum parametrelerinin değışimleri araştırılmasından elde edilecek bulguların egzersiz fizyolojisi alanında yeni yaklaşımlara öncülük etmesi düşünölmektedir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hayvan Materyali ve Araştırma Grupları

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) onayı alındıktan sonra (Tarih: 08.01.2014, Toplantı: 2014/01, Karar No:08), etik kurallara uygun bir şekilde hayvan refahı ve hayvan haklarına riayet edilerek yürütüldü. Deneylerde kullanılan ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edildi. Araştırmada her grupta 7 adet olmak üzere toplam 42 adet 8 haftalık yaşta erkek Wistar albino ırkı rat kullanıldı. Ratlara günlük 12 saat aydınlık; 12 saat karanlık olacak şekilde bir aydınlatma periyodu uygulandı. Ratlar, 22 ± 2 °C sıcaklıkta, 55 ± 5 nispi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi.

Deney hayvanları, başlangıçta 10 m/dk hızla koşmaya başlatıldı ve kontrollü artışlarla 2 haftalık alışma süresinin sonunda 30 m/dk, %0 eğim, 30 dakika koşu protokolü uygulandı (Koşu Bandı, MAY-TME 0804, Commat Limited, Ankara). Ratlar, diyetle L-Karnitin uygulanmaya başlandıktan sonra 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere koşu testine tabi tutuldu ve son gün akut egzersiz (ratlar yoruluncaya kadar koşu bandında koşması) protokolü uygulandı. Koşu testi sabah (8:00-11:00) saatleri arasında yapıldı (bazal glikokortikoid etkinliğini göz ardı etmek için). Kontrol grubu hayvanları koşturulmadı.

4.2. Araştırma Grupları

Araştırma gruplarını egzersiz türü ve karnitin dozları aşağıdaki gibi oluşturdu. Buna göre;

Grup 1 (Kontrol): Ratlar standart diyet ile beslendi ve egzersiz uygulanmadı.

Grup 2 (L-Karnitin): Bu gruptaki ratlar 300 mg/kg L-Karnitin ilave edilmiş standart diyetle beslendi ve egzersiz uygulanmadı.

Grup 3 (Egzersiz): Bu gruptaki ratlar standart diyetle beslendi ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz (30 m/dk, % 0 eğim, 30 dakika) uygulandı.

Grup 4 (Egzersiz+L-Karnitin): Bu gruptaki ratlar 300 mg/kg L-Karnitin ilave edilmiş standart diyetle beslendi ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz (30 m/dk, %0 eğim, 30 dakika) uygulandı.

Grup 5 (Akut Egzersiz): Bu gruptaki ratlar standart diyetle beslendi ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz (30 m/dk, %0 egim, 30 dakika) uygulandı ve son gün tükenme egzersizi (ratlar yoruluncaya kadar koşu bandında koşturularak hemen sonrasında serum ve doku örneklerinin alınması) uygulandı.

Grup 6 (Akut Egzersiz+L-Karnitin): Bu gruptaki ratlar 300 mg/kg L-Karnitin ilave edilmiş standart diyetle beslendi ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere egzersiz (30 m/dk, %0 eğim, 30 dakika) uygulandı ve son gün tükenme egzersizi (ratlar yoruluncaya kadar koşu bandında koşturularak hemen sonrasında serum ve doku örneklerinin alınması) uygulandı.

4.3. Örneklerin Alınması

Deneme sonunda, hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon yolu ile dekapite edilerek kan, karaciğer, kalp ve kas örnekleri alındı. Kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine (Standardplus & Medical Co., Ltd., Almanya) alınarak soğutmalı santrifüjde (Universal 320R, Hettich, Almanya) 5000 rpm devir 4 °C’de 10 dakika santrifüj edilerek hayvanlara ait serum örnekleri elde edildi. Ayrıca kesilen hayvanlardan alınan dokular analiz edilinceye kadar derin dondurucuda (Hettich, Almanya) -80 °C’de muhafaza edildi.

4.4. Serum Biyokimya Analizleri

Serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatin, glikoz, kolesterol, trigliserit düzeyleri Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalında bulunan otoanalizörde (Samsung Labgeo PT10) analiz edildi.

4.5. Malondialdehit (MDA) Analizi

MDA analizleri, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ünitesinde gerçekleştirildi. Kromatografik analizlerde saf su sistemi (Human Power I Scholar-UV, Kore) ile üretilen 18.3 MΩ kalitede ultra saf su kullanıldı. Serum ve doku örneklerinin malondialdehit düzeyleri HPLC cihazı ile belirlendi (131). Kas, kalp ve karaciğer örneklerinden 0,5 g alınarak, 1 ml ultra saf su, 100 µl butil hidroksi tolüen (500 µg/ml; 2,6-di t-butil-p-kresol, BHT) ve 1 ml 0.5 M perklorik asit (HClO₄, % 60, Riedel, Almanya) ile ultratürax mekanik

homojenizatör yardımıyla parçalandı. Örnekler kapaklı polipropilen santrifüj tüplerine alındı ve vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra 5000 rpm devirde 4 °C’de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant dikkatlice viallere alınarak dokularda ekstraksiyon işlemi tamamlandı. Serum örneklerinden, 1.5 ml hacimli mikrosantrifüj tüplerine 400 µl alındı. Örneklerin üzerine 300 µl 0.5 M HClO₄ eklenerek vorteksle karıştırıldıktan sonra santrifüj edildi. Süpernatant dikkatlice viallere alınarak serumların ekstraksiyon işlemi tamamlandı.

Kalibrasyon grafiği oluşturulmak ve hesaplamalarda kullanmak üzere MDA (1,1,3,3-tetraethoksi-propan, Sigma-Aldrich, Almanya) standartları hazırlandı. MDA standardı için tetraethoksi-propandan 10 µl hacimde alınarak 10 ml’lik kapaklı bir cam tüpe alındı. Hacim 0.1 M hidroklorik asit (HCl, %37, Merck, Almanya) ile 10 ml hacme tamamlandı. Benmaride (Memmert, Almanya) 100 °C’de 5 dk kapak kapalı şekilde muamele edildikten sonra soğutuldu ve ultra saf su ile 100 ml hacme tamamlandı. Elde edilen solüsyon 2.92 µg/ml MDA içermektedir.

MDA analizlerinde kolon olarak C₁₈ (ODS-3, 5 µm, 4.6 x 250 mm, Inertsil, GL Sciences, Japonya), hareketli faz olarak ise pH: 3.6 olarak ayarlanan 30 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄, Merck, Almanya) – metanol (CH₄O, Sigma-Aldrich, Almanya) karışımı (% 82.5–17.5; v/v) kullanıldı. Analiz şartları; kolon fırını sıcaklığı 30 °C, hareketli faz akış hızı 1 ml/dk, enjeksiyon hacmi 30 µl, dalga boyu 250 nm ve analiz süresi 10 dk olacak şekilde ayarlandı. Örneklerde MDA için alıkonma süreleri sırasıyla yaklaşık 5 ve 3.4 dakika olarak belirlendi. Serum ve doku örneklerinin MDA düzeyleri nmol/mg protein olarak verildi.

4.6. Real Time PCR Aşaması

4.6.1. Doku Parçalama

Real Time PCR için ratlardan alınan karaciğer ve kas dokuları hemen -80 °C derin dondurucuya alındı. Dokular; grup değişiminde temizliğe dikkat edilerek 50'şer mg ince kesitler halinde kesilerek tüplere alındı. Her tüp için 1/100 oranında β -Merkaptoetanol + RLT (rna lysis buffer) karışımı eklendi. Qiagen TissueLyser ile 3 mm'lik bilyeler ile mikro tüp içinde 30 frekansta ve 2 dakika boyunca parçalanır. Tüpler 15.000 devirde +4°C'de 3 dakika santrifüjlenir. Daha sonra süpernatant ekstraksiyon cihazına aktarılmak üzere 2 ml tüplere alınır.

4.6.2. RNA İzolasyonu

Doku izolasyon işlemi Qiagen QIAcube ekstraksiyon cihazı ile cihaz protokolüne göre yapıldı. Rötör adapter, içerisine mini spin kolon ve 1,5 ml'lik mikro tüp yerleştirildikten sonra QIAcube içinde santrifüj kısmına yerleştirildi. Parçalanmış doku ekstratları 2 ml mikro tüp içinde cihaz içindeki shaker kısmına alındı. Rna ekstraksiyonu için RNeasy Mini QIAcube kiti kullanıldı. Daha sonra ekstraksiyon robotu solüsyon kısmına RW1(rna washing buffer), %70 etanol, Rnase free water ve RPE solüsyonları ağızları açık şişelerde uygun yerlere yerleştirildi. Parçalanmış dokular, RNeasy Mini QIAcube protokolüne uygun olarak rna izolasyonu yapıldı. Nanodrop ile total rna miktarı kontrol edildi.

4.6.3. cDNA Sentezi

cDNA sentezi için Qiagen RT² HT First Strand kiti kullanıldı ve bu kitin standart protokolü takip edildi. 0,2 ml mikro tüpler içine aşağıdaki protokol uygulanarak termal döngü oluşturuldu.

- 6 µl GE2 Buffer (gDNA eliminasyon buffer)
- 8 µl RNA (karaciğer ve kas dokularından izole edilen)

Elde edilen karışım 37 °C 5 dakika bekletildi.

- Karışıma 6 µl BC5 (revers transkriptaz) eklenip mikro tüplerin kapakları sıkıca kapatıldı.

Her örnek için 42 °C sıcaklıkta 15 dakika (1. adım), 95 °C sıcaklıkta 5 dakika olacak şekilde Qiagen Rotor Gene Q cihazında termal döngü uygulandı. İşlem bitince cDNA'lar + 4 °C sıcaklığa alındı.

4.6.4. Real Time PCR İşlemi

Real Time PCR işlemi Qiagen RT² SYBR GREEN Fast Master Mix kiti kullanılarak ve bu kit protokolüne uygun şekilde yapıldı. Örneklerden elde edilen cDNA, rnase free water ile 1/5(cDNA/ rnase free water) oranında seyreltildi. Gen primerleri olarak (Qiagen, Primer Assay for rats) NFkB, IkB ve GAPDH house keeping gen olarak kullanıldı. Her primer için ayrı 0,2 ml mikro tüpler olacak şekilde aşağıdaki protokol uygulanarak PCR işlemine hazır hale getirildi.

- 12,5 µl SYBR Green MasterMix (Pembe Kapaklı)
- 5 µl cDNA(1/5 dilüe)
- 1 µl çalışılan Gen Primeri
- 6,5 µl RNase Free Water

Toplam 25 µl karışım elde edildi. 0,2 ml mikro tüpler tümü için 95 °C 10 dakika, daha sonra her tüp için ayrı ayrı 95 °C 15 saniye ve 65 °C 30 saniye olacak şekilde Qiagen Rotor Gene Q cihazı ile Real Time PCR yapıldı.

4.7. İstatistiksel Analizler

Veriler, IBM SPSS (versiyon 22) paket programında ANOVA prosedürü kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar *Tukey* Post Hoc testi ile analiz edildi. Veriler grup ortalamaları ve ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Verilerde istatistiksel önemlilik, olasılık değerleri 0.05'den küçük olan değerler için anlamlı olarak tanımlandı.

5. BULGULAR

Tablo 1' de görüleceği üzere, AST düzeyleri kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 234.17, 243.67, 245.50, 247.00, 241.85 ve 238.42 U/L olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir ($P>0.05$). ALT düzeyleri ise kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 95.50, 89.81, 84.50, 86.71, 94.14 ve 87.27 U/L olarak tespit edilmiştir. ALT düzeylerinde de gruplar arasında önemli bir farklılık belirlenmemiştir ($P>0.05$).

Üre düzeyleri kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 28.48, 26.13, 28.40, 27.76, 27.59 ve 25.99 mg/dL olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Ancak, karnitin ve egzersizin üre düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir ($P>0.05$). Kreatin düzeyleri ise kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 0.39, 0.38, 0.38, 0.37, 0.40 ve 0.39 mg/dL olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Diyete katılan karnitin ve uygulanan egzersizler karnitin düzeylerini etkilememiştir ($P>0.05$). Ancak L-Karnitin ve egzersizin kreatin düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir ($P>0.05$).

Tablo 1. Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi

Parametreler	Kontrol	L-Karnitin	KE	KE+L-Karnitin	AE	AE+L-Karnitin	SEM	P <
AST U/L	234.17	243.67	245.50	247.00	241.85	238.42	22.86	ÖD
ALT U/L	95.50	89.81	84.50	86.71	94.14	87.27	9.14	ÖD
Üre mg/dL	28.48	26.13	28.40	27.76	27.59	25,99	2.83	ÖD
Kreatin mg/dL	0.39	0.38	0.38	0.37	0.40	0.39	0.03	ÖD

Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. (a-d) Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$). ÖD: Önemli değil. AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; Kontrol: sedentar ve egzersiz uygulanmayan ratlar; Karnitin: Sedentar ve 300 mg/kg L- karnitin içeren diyetle beslenen ratlar; KE: Kronik egzersiz uygulanan ve karnitin içermeyen standart diyetle beslenen ratlar; KE+ Karnitin; Kronik egzersiz uygulanan ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar; AE: Akut egzersiz uygulanan ve karnitin içermeyen standart diyetle beslenen ratlar; AE+Karnitin: Akut egzersiz uygulanan ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar.

Ratlara uygulanan egzersiz türü ve diyete katılan karnitin düzeyleri serum Glikoz konsantrasyonlarını etkilememiştir ($p > 0.05$). Glikoz konsantrasyonları kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 98.83, 99.51, 98.00, 95.14, 99.80 ve 97.25 mg/dL olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Aynı Tablo'da görüleceği üzere, kolesterol düzeyleri kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 74.83, 66.00, 65.83, 57.29, 67.25, ve 66.57 mg/dL olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$). En düşük kolesterol düzeyi KE+Karnitin grubunda (57.29 mg/dL) olarak tespit edilirken, en yüksek kolesterol düzeyi ise kontrol grubunda (74.83 mg/dL) bulunmuştur ($p < 0.001$). Kolesterol düzeyi karnitin ilave edilen gruplar ise önemli derecede düşmüştür ($p < 0.05$). Tablo 2' de görüleceği üzere, trigliserit düzeyleri kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 98.67, 83.00, 87.83, 69.86, 86.00 ve 74.46 mg/dL olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$). En düşük trigliserit düzeyi KE+Karnitin grubunda (69.86 mg/dL) olarak tespit edilirken, en yüksek trigliserit düzeyi ise kontrol grubunda (98.67 mg/dL) bulunmuştur ($p < 0.001$). Trigliserit düzeyi karnitin ilave edilen gruplar ise önemli derecede düşmüştür ($p < 0.05$).

Tablo 2. Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin kardiyometabolik biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.

Parametreler	Kontrol	L-Karnitin	KE	KE+L-Karnitin	AE	AE+L-Karnitin	SEM	P <
Glikoz, mg/dL	98.83	99.51	98.00	95.14	99.80	97.25	5.25	ÖD
Kolesterol, mg/dL	74.83 ^a	66.00 ^b	65.83 ^b	57.29 ^c	67.25 ^b	66.57 ^b	2.86	0.001
Trigliserit, mg/dL	98.67 ^a	83.00 ^b	87.83 ^b	69.86 ^d	86.00 ^b	74.46 ^c	4.50	0.001

Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. (a-d) Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$). ÖD: Önemli değil. Kontrol: sedentar ve egzersiz uygulanmayan ratlar; Karnitin: Sedentar ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar; KE: Kronik egzersiz uygulanan ve karnitin içermeyen standart diyetle beslenen ratlar; KE+Karnitin; Kronik egzersiz uygulanan ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar; AE: Akut egzersiz uygulanan ve karnitin içermeyen standart diyetle beslenen ratlar; AE+Karnitin: Akut egzersiz uygulanan ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar

MDA düzeylerine balıkdığında (Tablo 3), en düşük MDA düzeyi KE+Karnitin grubunda tespit edilirken, en yüksek MDA düzeyi ise AE grubunda bulundu ($p<0.001$). Serum MDA düzeyleri kontrol, karnitin, KE, KE+Karnitin, AE ve AE+Karnitin gruplarında sırası ile 0.67, 0.46, 0.49, 0.38, 0.99 ve 0.73 nmol/mg olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edildi ($p<0.001$). MDA düzeyi karnitin ilave edilen gruplar da ise önemli derecede düşmüştür ($p<0.05$). Ayrıca MDA düzeyleri kronik egzersiz ve akut egzersiz gruplarında da farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kas MDA düzeyleri ise kontrol, karnitin, kronik egzersiz, kronik egzersiz+karnitin, akut egzersiz ve akut egzersiz+karnitin guruplarında sırası ile 79.27, 65.57, 66.49, 62.43, 95.69 ve 89.66 nmol/mg olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). En düşük MDA düzeyi de KE+Karnitin grubunda (62.43 nmol/mg) tespit edilirken, en yüksek MDA düzeyi ise AE grubunda (95.69 nmol/mg) bulundu ($p<0.001$). MDA düzeyi karnitin ilave edilen gruplarda ise önemli derecede düşmüştür ($p<0.05$). Ayrıca MDA düzeyleri kronik egzersiz ve akut egzersiz gruplarında da farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kalp MDA düzeyleri kontrol, karnitin, kronik egzersiz, kronik egzersiz+karnitin, akut egzersiz, akut egzersiz+karnitin gruplarında sırası ile 47.23, 41.31, 39.79, 34.50, 60.01 ve 53.88 nmol/mg olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). En düşük MDA düzeyi KE+Karnitin grubunda (34.50 nmol/mg) tespit edilirken, en yüksek MDA düzeyi ise AE grubunda (60.01 nmol/mg) bulunmuştur ($p<0.001$). MDA düzeyi L-Karnitin ilave edilen gruplarda ise önemli derecede düşmüştür ($p<0.05$). Ayrıca MDA düzeyleri kronik egzersiz ve akut egzersiz gruplarında da farklı bulunmuştur ($p<0.05$).

Karaciğer MDA düzeyleri kontrol, karnitin, kronik egzersiz, kronik egzersiz+karnitin, akut egzersiz, akut egzersiz+karnitin gruplarında sırası ile 93.38, 84.88.71, 85.55, 78.81, 109.72 ve 98.35 nmol/mg olarak tespit edilmiştir (Tablo 3; $P<0.001$). En düşük MDA düzeyi Karnitin grubunda (84.88 nmol/mg) tespit edilirken, en yüksek MDA düzeyi ise AE grubunda (109.72 nmol/mg) bulunmuştur ($p<0.001$). MDA düzeyi karnitin ilave edilen gruplarda ise önemli derecede düşmüştür ($p<0.05$). Ayrıca MDA düzeyleri kronik egzersiz ve akut egzersiz gruplarında da farklı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 3. Egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitinin oxidative stres üzerine etkisi

Parametreler	Kontrol	L-Karnitin	KE	KE+L-Karnitin	AE	AE+L-Karnitin	SEM	P <
Serum MDA, nmol/mg protein	0.67 ^c	0.46 ^d	0.49 ^d	0.38 ^e	0.99 ^a	0.73 ^b	0.02	0.001
Kas MDA, nmol/mg protein	79.27 ^c	65.57 ^d	66.49 ^d	62.43 ^{de}	95.69 ^a	89.66 ^b	2.65	0.001
Kalp MDA, nmol/mg protein	47.23 ^c	41.31 ^d	39.79 ^d	34.50 ^e	60.01 ^a	53.88 ^b	3.01	0.001
Karaciğer MDA, nmol/mg protein	93.38 ^c	84.88.71 ^d	85.55 ^d	78.81 ^e	109.72 ^a	98.35 ^b	2.80	0.001

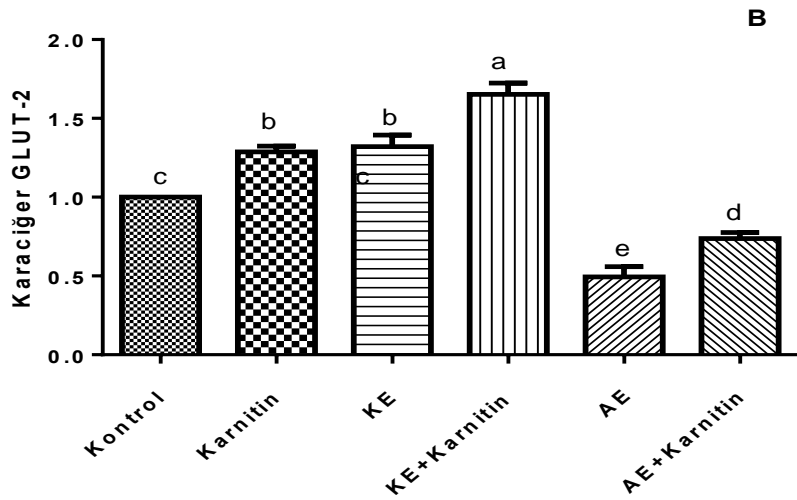
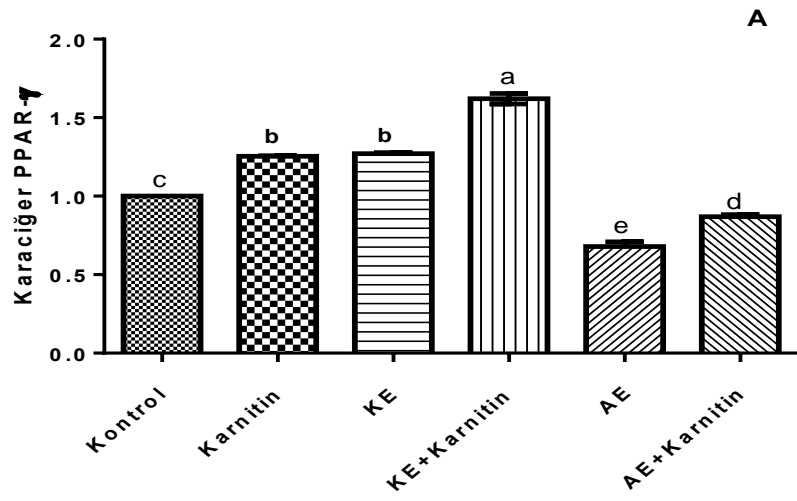
Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. (a-e) Farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir ($p < 0.05$). Kontrol: sedentar ve egzersiz uygulanmayan ratlar; Karnitin: Sedentar ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar; KE: Kronik egzersiz uygulanan ve karnitin içermeyen standart diyetle beslenen ratlar; KE+ Karnitin; Kronik egzersiz uygulanan ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar; AE: Akut egzersiz uygulanan ve karnitin içermeyen standart diyetle beslenen ratlar; AE+Karnitin: Akut egzersiz uygulanan ve 300 mg/kg L-Karnitin içeren diyetle beslenen ratlar.

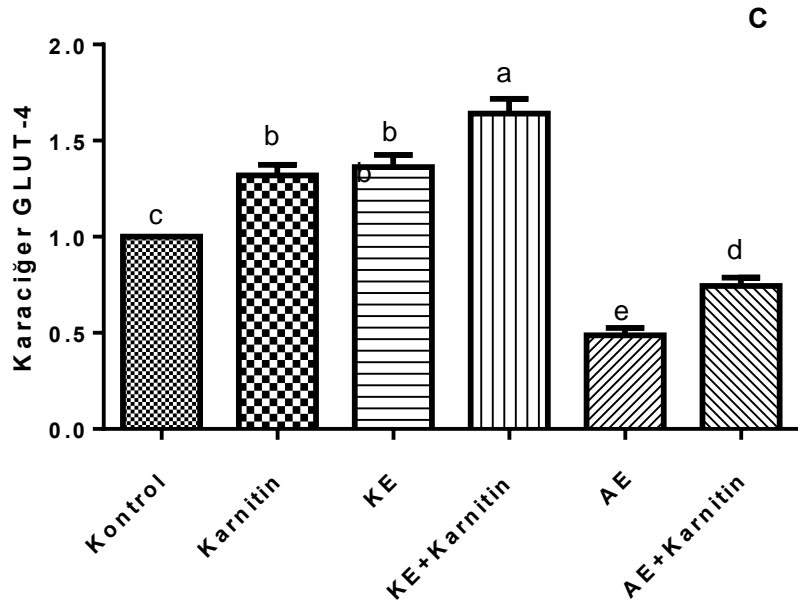
Çalışmamızdaki grupların karaciğer ve kas dokularında elde edilen ekspresyon bulguları Şekil 1 ve 2 de gösterilmektedir. RT-PCR sonuçlarına göre gruplar arasında, karaciğer ve kas PPAR- γ mRNA ekspresyonunda anlamlı bir fark gözlemlendi (Şekil 1 Panel A; Şekil 2, Panel A). Buna göre, en düşük PPAR- γ geni ekspresyonu düzeyi akut egzersiz grubunda bulunmuştur. En yüksek PPAR- γ geni ekspresyonu düzeyi ise kronik egzersiz ile birlikte karnitin verilen grupta bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu grubu ise kronik egzersiz uygulanan grup ve sadece karnitin verilen grup izlemiştir. Ancak, sadece L-karnitin verilen grup ile kronik egzersiz uygulanan grup arasında fark bulunmamıştır. Akut egzersiz uygulanıp ve karnitin verilen grupta ise PPAR- γ geni ekspresyonu düzeyi sadece akut egzersiz uygulanan gruba göre düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Şekil 1-Panel B ve Şekil 2-Panel B'de görüleceği üzere karnitin ve akut egzersiz uygulamasının karaciğer ve kas GLUT-2 gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$). Elde ettiğimiz bulgulara göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doku GLUT-2 ekspresyonları kronik egzersiz grubunda azalmaktadır (Şekil-1 ve 2). Ancak karnitin ilavesi ile konneksin ekspresyonlarındaki bu düşüş istatistiksel olarak artmış ve kontrol grubuna yaklaşmıştır. Kontrol grubu ile egzersiz uygulanan ve karnitin alan gruplar karşılaştırıldığında ise GLUT-2 ekspresyonlarında anlamlı bir artış gözlenmektedir ($p < 0.05$). Başka bir deyişle, egzersiz grupları kendi arasında karşılaştırıldığında, karnitin uygulamasından sonra GLUT-2 ekspresyonlarının arttığı belirlenmiştir.

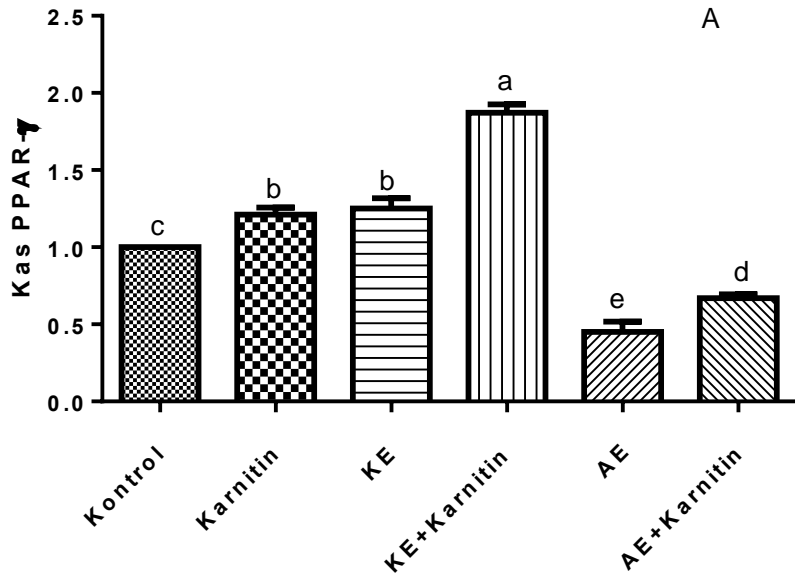
Karaciğer ve kas GLUT-4 ekspresyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik egzersiz grubunda anlamlı olarak artmış ($p < 0.001$),

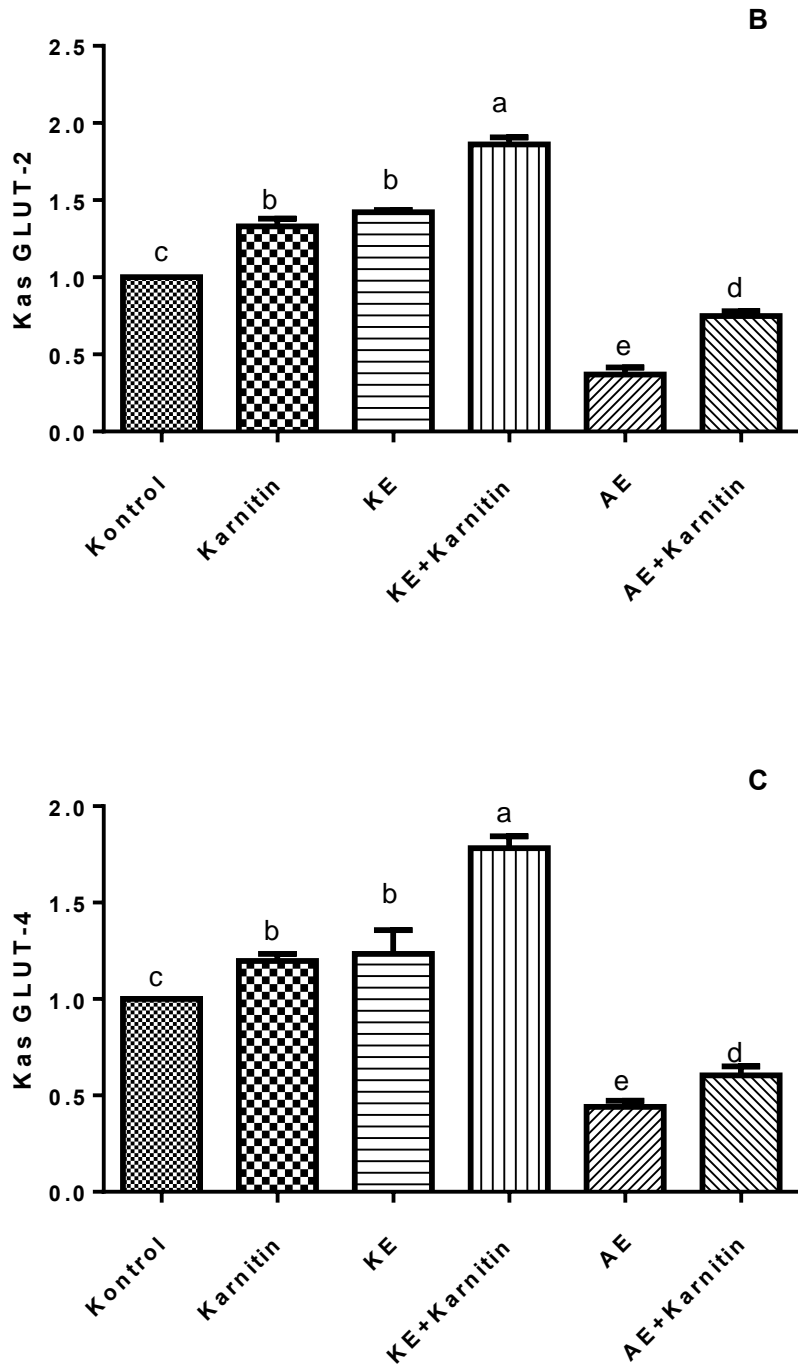
karnitin uygulandıktan sonra ise ekspresyon düzeyi daha da artmıştır Şekil 1 (Panel C) ve Şekil 2 (Panel C). Ayrıca, GLUT-4 ekspresyonunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akut egzersiz grubunda anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$) belirlenmiştir. Akut egzersiz uygulanan grupta GLUT-4 düzeyinin karnitin uygulanmasından sonra arttığı gözlenmiş, bu artış arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmuştur ($p< 0.05$).





Şekil 1. Egzersiz uygulanmayan ratlarda Karnitin'in karaciğer PPAR- γ (A), GLUT-2 (B) ve GLUT-4 (C) ekspresyonu üzerine etkisi





Şekil 2. Egzersiz uygulanmayan ratlarda Karnitinin kas PPAR- γ (A), GLUT-2 (B) ve GLUT-4 (C) ekspresyonu üzerine etkisi

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında; deneysel olarak egzersiz uygulanan ratlarda, L-Karnitin takviyesinin karaciğer ve böbrek fonksiyonları (AST, ALT, Üre ve Kreatin), oksidatif stres belirteci olan MDA (serum, kas, kalp ve karaciğer) düzeyleri, kardiyometabolik biyokimyasal parametreler (GLU, CHOL ve Trig) ve karaciğer ve kas PPAR- γ , GLUT-2 ve GLUT-4 ekspresyonları üzerine etkileri ortaya konmuştur.

Çalışmada, L-Karnitin ve egzersiz gruplarında karaciğer ve böbrek fonksiyonları (AST, ALT, URE ve Kreatin) ve Glikoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1). Ancak karnitin ve kronik egzersizin kardiyometabolik biyokimyasal parametrelerden kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir (Tablo 2). L-Karnitin ve egzersiz uygulamasının MDA (serum, kas, kalp ve karaciğer) düzeylerini düşürdüğü tespit edildi (Tablo 3). Ayrıca, L-Karnitin ve egzersiz uygulamasının karaciğer ve kas PPAR- γ mRNA ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Özellikle de en çok artışın kronik egzersiz ve karnitin uygulamasının birlikte yapıldığı gruplarda olduğu belirlendi. Şekil 1 (Panel A), Şekil 2 (Panel A). L-Karnitin ve egzersiz grupları arasında, karaciğer ve kas GLUT-2 ve GUT4 gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu Şekil 1 (Panel B), Şekil 2 (Panel B).

L-Karnitin, tüm canlılarda endojen olarak bulunur, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında çok önemli işlevi vardır, kalp ve kasların çalışmasında ihtiyaç duyulur (39). İnsanlarda iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve beyin dokularında L-Karnitin biyosentezi yapılabilmektedir. İskelet ve kalp kasında yüksek

yoğunlukta L-Karnitin bulunmaktadır (40). Egzersiz ve dinlenme sırasında ATP üretimi için gerekli karbonhidrat ve yağlar besin kaynaklarıdır (54). Karbonhidratlar ve yağlar kas fibrillerinde ve plazmada glikoz ve serbest yağ asitleri olarak depolanırlar. Uzun süreli egzersizlerde karbonhidrat oksidasyonunda azalma ve yağ oksidasyonundaki artışla ilişkilidir (55). Düzenli egzersiz ve L-Karnitin ilavelerinin bir arada uygulanması ile organizmanın dayanıklılık ve enerji kullanım kapasitesinin artabileceği, aynı zamanda artan serbest radikal üretiminin de karnitin etkisi ile azalabileceği ifade edilmektedir (53). Sportif çalışmalarda, özellikle de tükenme egzersizlerini kapsayan çalışmalar için L-Karnitin oral kullanımına oranla damar içi uygulamasının doğal olarak daha kısa sürede etki sağladığı ve bu nedenle tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (14). Araştırma sonuçlarımıza paralel olarak, Karanth ve Jeevaratnam, yüzme egzersizi yaptırdıkları ve karnitin tüketen ratlarda kolesterol ve trigliserit düzeylerinde düşüş olduğunu tespit etmişlerdir (132). Yine, Kım ve arkadaşları da ratlarda karnitin ve dayanıklılık egzersiz yaptırdıkları çalışmada kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düştüğünü belirtmişlerdir (133). Yine yapılan pek çok çalışmada egzersiz uygulanan ratlarda, karnitin takviyesinin total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (134, 135, 136, 137).

Bir antioksidan olan L-Karnitin, aynı zamanda hücre selülümü ve enzim aktivitesini oksidatif hasara karşı korur (138) ve lipit oksidasyon ürününün birikmesini önler (128). Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar mitokondriyal fonksiyonların oksidatif stresle etkileneceğini desteklemektedir (139). Aşırı egzersizlerde lipit peroksidasyonu ve doku hasarının artması oksidatif

stresin artmasıyla alakalıdır (140, 141). Lipit peroksidasyonunun ürünü olan MDA, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan bir dialdehittir ve oksidatif hasarın göstergesidir (142). MDA miktarının tiobarbütirik asit yöntemi ile ölçülmesi mevcut klinik ve deneysel çalışmalarda en çok kullanılan yöntemdir (143). Bu çalışmamızda, egzersiz yapmayan kontrol grubunda L-Karnitinin etkisiyle, serum, kas ve kalp MDA düzeylerini düşürdüğü, karaciğer MDA sında kronik egzersiz ve kronik egzersiz+L-Karnitin grubunda yükselme gözlenmiştir. Serum, kas ve kalp MDA düzeyleri Kronik egzersiz ve kronik egzersiz+L-Karnitin grupları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Akut egzersiz ve akut egzersiz+L-Karnitin grupları kontrol ve kronik egzersiz gruplarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 1). Sonuçlar L-Karnitin verilen grupların, verilmeyen gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı MDA düzeylerinde düşüşler olduğunu göstermektedir. Parandak ve arkadaşları 21 sağlıklı genç erkekleri 14 km koşturarak L-Karnitin takviyesinin etkilerine baktıkları çalışmada MDA düzeyini düşürdüğünü tespit etmişlerdir (144). Diğer bir çalışmada da Şıktar ve arkadaşlarının ratların altmış günlük yüzme egzersizi yaptırdıkları hipotermik koşullarda oksidatif stresi arttırdığı, L-Karnitin takviyesinin hipotermik koşullarda serbest radikal oluşumunu engellemediğini, termal stres altında antioksidan aktivitesini artırdığını ve L-Karnitin takviyesi antioksidan etki göstererek sportif çalışmalarda faydalı olacağını tespit etmişlerdir (145). Karanth ve Jeevaratnam ratların altmış günlük yüzme egzersizi yaptırdıkları L-Karnitin takviyesinin etkilerine baktıkları çalışmada L-Karnitin serum, kas ve karaciğerde glutatyon dağılımını düzenleyerek, lipit peroksidasyonuna yardım ettiği ve oksidatif hasarı engelleyebileceğini bildirmişlerdir (16). Atalay ve

arkadaşları yaşları 17-19 arası 26 sağlıklı erkek genç futbolcuları koşu bandında koşturarak L-Karnitin takviyesinin etkilerine baktıkları çalışmada TBARS düzeyini azalttığını tespit etmişlerdir (146). Orer ve Güzel yaptıkları çalışmada L-Karnitin takviyesinin profesyonel futbolcularda akut dayanıklılık çalışmasında performansa etkisini araştırmışlar, L-Karnitinin futbolcularda akut dayanıklılık çalışmasında performansı olumlu yönden etkilediğini tespit etmişlerdir (147). Gültük ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada L-Karnitin verilen erkek Wistar albino ratlara yüzme egzersizindeki dayanıklılık süreleri değerlendirilmiş, L-Karnitin yüzme egzersizine dayanıklılık süresini artırdığını tespit etmişlerdir (148). Pala ve Savucu Türkiye büyük erkekler boks millî takımının boksörlerinin sekiz haftalık kamp öncesi ve kamp sonrası oksidatif stres parametrelerini inceledikleri çalışmada MDA düzeyinin kamp sonrası düştüğünü tespit etmişlerdir (149). Pala elit boksörlerin maç öncesi ve maç sonrası oksidatif stres parametrelerini incelediği çalışmada boksörlerin maç sonu MDA düzeyinin düştüğünü tespit etmiştir (150). Pala ve arkadaşları Türkiye boks milli takımı antrenörlerinin maç öncesi ve maç sonrası bazı oksidatif stres parametrelerinin inceledikleri çalışmada MDA düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir (151). Mansour ratlar üzerinde yaptığı çalışmada L-Karnitin takviyesinin antioksidan savunma mekanizmasını artırdığı ve oksidatif hasarı önleyebileceğini tespit etmiştir (152). Smith ve arkadaşları, erkek ve bayanlarda 8 hafta aerobik ve anaerobik egzersiz sonucunda L- karnitin kullanımının aerobik ve anaerobik egzersiz performansı üzerinde etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (153). Hagen ve arkadaşları albino erkek ratlar üzerinde yaptığı çalışmada L-Karnitin takviyesi potansiyel demir ve bakır kaynaklı oksidatif stresi azaltarak nöro-bilişsel işlevi artıracakını belirtmişlerdir

(154). Song ve arkadaşlarının ratlara 4 hafta süreyle haftada 5 gün 20 dakika yüzme egzersizi ve L-Karnitin takviyesi verdikleri çalışmada, düzenli egzersizin ve karnitin oksidatif stresi azaltacağını bildirmişlerdir (155). Annadurai, Vigneshwari ve arkadaşları ratlarla yaptığı çalışmada karnitin, oksidatif stresi engellediğini belirtmişlerdir (156). Yapılan çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgular L-Karnitin takviyesinin kronik ve akut egzersizlerde, antioksidan kapasiteyi geliştirdiği, MDA düzeyini düşürdüğü, oksidatif hasara karşı koruyucu rol üstlendiği ve fiziksel performansı olumlu yönde arttırabileceğini düşünülmektedir.

Zhang ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada egzersizin karaciğerde PPAR düzeyinde artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir (137). Grimaldi ratlar üzerinde yaptığı çalışmada egzersizin kasta PPAR'ın egzersizle oluşan kasın yeniden modellenmesinde ve metabolik sendromda egzersizin faydalı etkilerinde yer aldığını bildirmiştir (157). Tao ve arkadaşları yüzme egzersizi yaptırdıkları ratlarda, PPAR- γ düzeyinde artış olduğunu belirtmişlerdir (158). Li ve arkadaşları egzersiz yaptırdıkları ratlarda, PPAR- γ düzeyinde artış olduğunu belirtmişlerdir (159). Lee ve arkadaşları diyet uyguladıkları ve yüzme egzersizi yaptırdıkları ratlarda PPAR- γ düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (160). Ha ve Kim yaptıkları çalışmada diyabetik ratlarda glikoz konsantrasyonu PPAR- γ ve GLUT-4 düzeylerinde artışlar olduğunu rapor etmişlerdir (161). İskelet kaslarında yakıt olarak egzersiz esnasında glukojen kullanılır, fakat uzun egzersizlerde glukojen tükenirken kan şekeri ve yağ asiti yükselir aynı zamanda glikoz taşıyıcılar GLUT-2 ve GLUT-4 yükselir. Bu duruma da glikojen sentezi denir. Bu yüzden kronik (aerobik) egzersizlerde GLUT-2 ve GLUT-4 etkisi

yükselir bu da kan şekerinin düzenlenmesine yardımcı olur (162, 163). Araştırmamızda da bu bulgulara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Araştırma bulgularımızı destekler nitelikteki diğer çalışmada da, Jessen ve arkadaşları koşu bandında koşturdukları ratlarda, kas GLUT-4 düzeyinde artış olduğunu belirtmişlerdir (164). Yine Boyda ve arkadaşları koşu egzersizi yaptırdıkları dişi ratlarda egzersizin kas GLUT-4 düzeylerine baktıkları çalışmada sadenter gruplara göre, egzersiz grup kas GLUT-4 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (165). Morato ve arkadaşları peynir suyu ve egzersizin ratlarda kas GLUT-4 düzeyini artırdığını bildirmişlerdir (166). Lee ve arkadaşları diyet uyguladıkları ve yüzme egzersizi yaptırdıkları ratlarda karaciğer ve kas GLUT-2 ve GLUT-4 düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (160).

Sonuç olarak, egzersiz uygulanan ratlarda L-Karnitin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı, kardiometabolik biyokimyasal parametreler üzerinde glikozu etkilemediği, kolesterol ve trigliseriti azalttığı görülmüştür. Akut egzersiz oksidatif stresi artırırken, kronik egzersiz ise lipid peroksidasyon düzeyini düşürerek oksidatif stresi azaltmıştır. Bu etkisini de PPAR- γ ve glikoz taşıyıcılarını regüle ederek göstermiştir. Ayrıca, ratlarda karnitin tüketiminin PPAR- γ , GLUT-2 ve GLUT-4 düzeylerini arttırarak etkisini göstermiştir. Bu arada kronik egzersiz ve L-Karnitin de sinerjik bir etki göstererek oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. (2007). Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mech Ageing Dev* 128 (3): 267-75.
2. Powers SK, Jackson MJ. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* Oct 88 (4): 1243-76.
3. Sjödin B, HellstenWesting Y, Apple FS. (1990). Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med* 10: 236-54.
4. Hartmann A, Niess A. (2000). Oxidative DNA damage in exercise. In: Sen, C.; Packer, L.; Hanninen, O., eds. *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise*. Amsterdam: Elsevier 195-217.
5. Halliwell B, Gutteridge, JMC. (1999). *Free radicals in biology and medicine*. New York: Oxford Univ.
6. Young IM, Thomson K. (2004). Spinning-induced rhabdomyolysis: a case report. *Eur J Emerg Med* 11 (6): 358-9.
7. Crensil V. (2010). Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Aging Res Rev* 9: 265-268.
8. Dökmeçi D, Akpolat M. (2004). Karnitinin antioksidan etkisi. *Demet Sag Bil Tıp Derg.* 2 (8): 28-36.
9. Ronsen O. (1999). Supplement use and nutritional habits in norwegian elite athletes. *Scand J Med Sci Sports* 9: 28-35.
10. Urso ML, Clarkson PM. (2003). Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. *Toxicology* 189: 41-54.
11. Pereira B, Costa Rosa LFB, Safi DA, Medeiros MHG, Curi R, Bechara, EJH. (1994). Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. *Physiol Behav* 56: 1095.
12. Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, Mcanulty SR, Mcanulty L, Swick, NS. et al. (2003). Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary ıga changes following an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol* 89: 100-107.
13. Nuesch R, Rosetto M, Martina B. (1999). Plasma and urine carnitin concentrations in well-trained athletes at rest and after exercise. Influence of L-carnitine Intake. *Drugs Exp Clin Res* 25: 167-171.
14. Şıktar E. (2008). Hipertermik ve hipotermik su sıcaklıklarında yorucu yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda L-Karnitin ve termal stresin serbest radikal ve antioksidan düzeylere etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

15. Volek JS, Kraemer WJ, Rubin M, Gomez AL, Ratamess NA, Gaynor P. (2002). L-Carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: 474-82.
16. Karanth J, Jeevaratnam K. (2005). Oxidative stress and antioxidant status in rat blood, liver and muscle: effect of dietary lipid, carnitine and exercise. *International Journal For Vitamin And Nutrition Research* 75: 333-9.
17. Siliprandi N, Dilisa F, Pieralisi G, Ripari P, Maccari F, Menabo R, Giamberardino MA. (1990). Metabolic changes induced by exercise in human subjects following l-carnitine administration, *Biochemical At Biophysical Acta* 1034: 17-21.
18. Vecchiet L, Dı Lisa F, Pieralisi G, Ripari P, Menabo R, Giamberardino MA, Siliprandi N. (1990). Influence of l-carnitine administration on maximal physical exercise, *European Journal Of Applied Physiology Occupational Physiology* 61: 486-490.
19. Greigh C, Finch KM, Jones DA, Cooper M, Sargeant AJ, Forte CA. (1987). The effects of oral supplementation with L-Carnitine on maximum and submaximum exercise capacity, *European Journal Of Applied Physiology Occupational Physiology* 56: 457-460.
20. Selçuk M. (2003). Sedanterler ile kuzey disiplini yapan antrene bireylerde programlı aerobik ve anaerobik egzersizlerin bazı antioksidan profiller üzerine etkilerinin araştırılması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. Van 1-2.
21. Finaud J, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A, Filaire E. (2006). Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. *Int J Sports Med* 27: 87-93.
22. Javierre C, Lizarrago MA. (1997). Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150m race. *Rev Esp Phys Dec* 53(4): 343-348.
23. Graham AS, Hatton RC. (1999). Creatine: A Review of efficiency and safety. *J Am Pharm Assoc, Nov-Dec* 3986: 803-810.
24. Tashiro K, Kawabata K, Sakurai H, Kurachi S, Sakurai F, Yamanishi K, Mizuguchi H. (2008). Efficient adenovirus vector-mediated PPAR gamma gene transfer into mouse embryoid bodies promotes adipocyte differentiation. *J Gene Med* 10 (5): 498-507.
25. Nicholson AC. (2004). Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPARgamma signaling. *Trends Cardiovasc Med* 14 (1): 8-12.
26. Rosenson RS. (2007). Effects of peroxisome proliferator-activated receptors on lipoprotein metabolism and glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 99 (4A): 96B-104B.

27. Varga T, Nagy L. (2008). Nuclear receptors, transcription factors linking lipid metabolism and immunity: the case of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Eur J Clin Invest* 38 (10): 695-707.
28. Semple RK, Chatterjee VKK, O’Rahilly S. (2006). PPAR γ and human metabolic disease *J. Clin. Invest*; 116(3):581-9.
29. Rangwala SM, Lazar MA. (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 25: 331-336.
30. Cook TA, Houten SM, Auwerx J. (2004). Peroxisome proliferator- activated receptor γ :too much of a good thing cause harm. *EMBO Rep* 5: 142-147.
31. Yang J, Holman GD. (2006). Long-term metformin treatment stimulates cardiomyocyte glucose transport through an AMP-activated protein kinase dependent reduction in GLUT4 endocytosis. *Endocrinology* 147 (6): 2728-36.
32. Goodyear LJ, Kahn BB. (1998). Exercise glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 49: 235-61.
33. Mizock B. (2001). Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Clin. Endocrinology and metabolism* 15 (4): 533-551.
34. Power I, Kam P. (2001). Endocrine physiology. *Principles of physiology for the anaesthetist*. Arnold, London 283-309.
35. Kaya A, Tonyukuk Gedik V, Bayram F, Bahçeci M. (2011). Obezite, Dislipidemi, Hiper tansiyon Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
36. Thompson W, Gordon N, Pescatello LS. (2009). ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins 253-5.
37. Pepine CJ. (1991). The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 13: 2-21.
38. Hulsmann WO, Peschechera A, Martelli E. (1994). Carnitine and cardiac intertisiu. *Cardioscience* 5: 67-72.
39. Balh JJ, Bressler R. (1987). The pharmacology of carnitine. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol* 27: 257-77.
40. Pons R, Carrozzo R, Tein I. (1997). Deficient muscle carnitine transport in primary crnitine dficiency. *Pediatr Res* 42: 583-587.
41. Baumgartner M, Blum L. (1997^b). L-carnitine. carnitine-chemistry, biological function and deficiencies. Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel 1-8.
42. Baumgartner M, Blum. L. (1997^c). Feedstuff, typical l-carnitine contents in feedstuff. Feeds without Animal Meal: is Adequate L-carnitine Provision Stil Safeguarded? Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel 1-5.

43. Baumgartner M, Blum L. (1997^a). L-carnitine. l-versus or d, Occurence, Metabolism, Biosynthesis, Animal Feeding Studies, Regulations, Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel 1-7.
44. Kurt Ö, El SN. (2011). Biyoaktif Bir Gıda Bileşeni L-Karnitin: Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi ve Biyoyararlılığı. TUBAV Bilim Dergisi 4 (2): 97-102.
45. Böhles H. (2000). The Basic Concept of L-Carnitine Supplementation. Ann Nutr Metab 44: 77-78.
46. Harmeyer J. (2002). The Physiological role of l-carnitine. Lohmann information 27: 15-21.
47. Fritz IB, Arrigoni-Martelli E. (1993). Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system. Interactions with membranes. Trends Pharmacol Sci 14: 355-360.
48. Cruciani RA, Dvorkin E, Hornet P. (2004). L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: A Preliminary analysis. Ann N Y Acad Sci 1033: 168-176.
49. Fujisawa S, Kobayashi A, Hironoko Y. (1992). Effect of L-carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. Japanese Heart Journal 33 (5): 693-705.
50. Scholte HR, Pereira RR, De Jang PC, Luyt Houwen IEM, Verduin MHM, Ross JD. (1990). Primary carnitine deficiency. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 28: 351-357.
51. Marcus R, Coulston AM. (1990). Water Soluble Vitamins. In: Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, S.A., (Eds.). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Macmillan press 1545-1547.
52. Duran M, Loof NE, Dorland L. (1990). Secondary carnitine deficiency. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 28: 359-363.
53. Zelnik N, Fridkis S, Gruener N. (1995). Reduced carnitine and antiepileptic drugs cause relationship or co-existence. Acta Paediatrica 84: 93-95.
54. Leblanc PJ, Howarth KR, Gibala MJ, Heigenhauser GJF. (2004). Effects of 7 wk of endurance training on human skeletal muscle metabolism during submaximal exercise. J Appl Physiol 97: 2148-2153.
55. Watt MJ, Heigenhauser GJF, Dyck DJ, Spriet LL. (2002). Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4 h of moderate exercise in man. Journal of Physiology 541 (3): 969-978.
56. Holloway GP, Bezaire V, Heigenhauser GJF, Tandon NN, Glatz JFC, Luiken JJFP, Bonen A, Spriet LL. (2006). Mitochondrial long chain fatty acid oxidation, fatty acid translocase/cd 36 content and carnitine palmitoyltransferase 1 activity in human skeletal muscle during aerobic exercise. J Physiol 571 (1): 201-210.

57. Coşkun Ö, Öter Ş, Korkmaz A, Sezen Ş, Öztaş E, Cıncık M. (2000). Yoğun egzersiz ile iskelet kasında oluşan glikojen azalması, laktik asit birikmesi ve morfolojik değişikliklere, karnitinin etkisi. *T. Klin. Tıp Bilimleri* 20: 325-333.
58. Cerretelli P, Marconi C. (1990). L-Carnitine supplementation in humans. The effects of physical performance, *International Journal of Sports Medicine* 11: 1-14.
59. Heinonen OJ. (1996). Carnitine and physical exercise. *Sports Medicine* 22: 109-132.
60. Sahlin K. (1990). Muscle carnitine metabolism during incremental dynamic exercise in humans, *Acta Physiol. Scand* 138: 259-262.
61. Jones DP. (2006). Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 8 (9-10): 1865-79
62. Clarkson PM, Thompson HS. (2000). Antioxidants What Role Do They Play In Physical Activity and Health *Am. J. Clin. Nutr* 72: 637.
63. Matsuo M, Kaneko T. (2000). The Chemistry of Reactive Oxygen Species and Related Free Radicals, *Free Radicals in Exercise and Aging* (Radak, Z., Eds), Human Kinetics, USA 1-33.
64. Sen CK. (1995). Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 79 (3): 675-86.
65. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. (1978). Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 45 (6): 927-32.
66. Brady PS, Brady LJ, Ullrey DE. (1979). Selenium, vitamin E and the response to swimming stress in the rat. *J Nutr* 109 (6): 1103-9.
67. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 107 (4): 1198-205.
68. Niess AM, Simon P. (2007). Response and adaptation of skeletal muscle to exercise: the role of reactive oxygen species. *Front Biosci* 12: 4826-38.
69. Ji LL. (2008). Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* Jan 15; 44 (2): 142-52.
70. Radak Z, Chung HY, Koltai E, et al. (2008). Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* Jan 7 (1): 34-42.
71. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vina J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med* Jan 15; 44 (2): 126-31.
72. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehntopf M, Blüher M. (2009). Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (21): 8665-70.
73. Chang CK, Huang HY, Tseng HF, Hsuuw YD, Tso TK. (2007). Interaction of vitamin E and exercise training on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in rat skeletal muscles. *J Nutr Biochem* 18 (1): 39-45.

74. Knez WL, Jenkins DG, Coombes JS. (2007). Oxidative stress in half and full Ironman triathletes. *Med Sci Sports Exerc* Feb 39 (2): 283-8.
75. Pikosky MA, Gaine PC, Martin WF, Grabarz KC, Ferrando AA, Wolfe RR, Rodriguez NR. (2006). Aerobic exercise training increases skeletal muscle protein turnover in healthy adults at rest. *J Nutr* 136 (2): 379-83.
76. Radak Z, Apor P, Pucsok J, Berkes I, Ogonovszky H, Pavlik G, Goto S. (2003). Marathon running alters the DNA base excision repair in human skeletal muscle. *Life Sciences* 72 (14): 1627-33.
77. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, Arduini A, Borrás C, Pallardo FV, Viña J. (2008). Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr* 87 (1): 142-9.
78. Khassaf M, McArdle A, Esanu C, Vasilaki A, McArdle F, Griffiths RD, Jackson MJ. (2003). Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol*;549 (Pt 2): 645-52.
79. Fischer CP, Hiscock NJ, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Pedersen BK. (2006). Vitamin E isoformspecific inhibition of the exercise-induced heat shock protein 72 expression in humans. *J Appl Physiol* 100 (5): 1679-87.
80. Ristow M, Zarse K. (2010). How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol* 45 (6): 410-8.
81. Mattson MP. (2008). Hormesis defined. *Ageing Res Rev* 7 (1): 1-7.
82. Kohen R, Nyska A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 30 (6): 620-50.
83. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. (2002). Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem* Nov 22. 277 (47): 44784-90.
84. Cadenas E. (1997). Basic mechanisms of antioxidant activity *Biofactors* 6: 391-397.
85. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39: 44-84.
86. Dündar Y, Aslan R. (2000). Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları*.
87. Ertekin C, Belgerden C. (1995). Travmalı Hastaya İlk Yaklaşım ve Resüsitasyon. *Ulusal Travma Dergisi* 2: 117-125.
88. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. (1991). Chemistry and Biochemistry of 4-Hydroxynonenal, Malonaldehyde and Related Aldehydes, *Free Radical Biol Med* 11: 81-128.

89. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Lodish HF. (1985). Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 229: 941-5.
90. Mueckler M, Thorens B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med* 34: 121-38.
91. Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. (2008). Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annual review of nutrition* 28: 35-54.
92. Mounien L, Marty N, Tarussio D, Metref S, Genoux D, Preitner F, Thorens B. (2010). Glut2-dependent glucose-sensing controls thermoregulation by enhancing the leptin sensitivity of NPY and POMC neurons. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 24: 1747-58.
93. Burcelin R, Dolci W, Thorens B. (2000). Glucose sensing by the hepatoportal sensor is GLUT2-dependent: in vivo analysis in GLUT2-null mice. *Diabetes* 49: 1643-8.
94. Bonny C, Roduit R, Gremlich S, Nicod P, Thorens B, Waeber G. (1997). The loss of GLUT2 expression in the pancreatic beta-cells of diabetic db/db mice is associated with an impaired DNA-binding activity of islet-specific trans-acting factors. *Molecular and cellular endocrinology* 135: 59-65.
95. Okamoto Y, Tanaka S, Haga Y. (2002). Enhanced GLUT2 gene expression in an oleic acid-induced in vitro fatty liver model. *Hepatology Research* 23: 138-44.
96. Jung UJ, Lee MK, Jeong KS, Choi MS. (2004). The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. *The Journal of nutrition* 134: 2499-503.
97. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. (2006). Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *The international journal of biochemistry & cell biology* 38: 1134-45.
98. Cordero-Herrera I, Martin MA, Goya L, Ramos S. (2014). Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 64: 10-9.
99. Cordero-Herrera I, Martin MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. (2013). Cocoa flavonoids improve insulin signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells. *Molecular nutrition & food research* 57:974-85.
100. Apelt J, Mehlhorn G, Schliebs R. (1999). Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain. *Journal of Neuroscience Research* 57: 693-705.
101. Huang S, Czech MP. (2007). The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell metabolism* 5: 237-52.

102. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Kahn BB. (2001). Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 409: 729-33.
103. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kahn BB. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436: 356-62.
104. Zhidan W, Xie Y, Morrison RF, Bucher NL, Farmer SR. (1998). PPARgamma induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPalpha during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *The Journal of clinical investigation* 101: 22-32.
105. Dong J, Zhang X, Zhang L, Bian HX, Xu N, Bao B, Liu J. (2014). Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *Journal of lipid research* 55 (3): 363-374.
106. Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, Ashida H. (2012). Cacao liquor procyanidin extract improves glucose tolerance by enhancing GLUT4 translocation and glucose uptake in skeletal muscle. *Journal of nutritional science* 1:e2.
107. Matsuda H, Kogami Y, Nakamura S, Sugiyama T, Ueno T, Yoshikawa M. (2011). Structural requirements of flavonoids for the adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry* 19: 2835-41.
108. Vishnu Prasad CN, Anjana T, Banerji A, Gopalakrishnapillai A. (2010). Gallic acid induces GLUT4 translocation and glucose uptake activity in 3T3-L1 cells. *FEBS letters* 584: 531-6.
109. Ueda M, Nishiumi S, Nagayasu H, Fukuda I, Yoshida K, Ashida H. (2008). Epigallocatechin gallate promotes GLUT4 translocation in skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications* 377: 286-90.
110. Zygmunt K, Faubert B, MacNeil J, Tsiani E. (2010). Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochemical and biophysical research communications* 398: 178-83.
111. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Agca CA, Sahin N, Guvenc M, Krejpcio Z, Staniek H, Hayirli A. (2010). The Effects of Chromium Complex and Level on Glucose Metabolism and Memory Acquisition in Rats Fed High-Fat Diet, *Biol. Trace Elem. Res* 143: 1018-1030.
112. Thorens B, Mueckler M. (2010). Glucose transporters in the 21st Century, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: 141-145.
113. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. (1996). Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol* 16: 3410-3419.

114. Rajakumari S, Wu J, Ishibashi J, Lim HW, Giang AH, Won KJ, Seale P. (2013). EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity. *Cell metabolism* 17 (4): 562-574.
115. Siersbaek MS, Loft A, Aagaard MM, Nielsen R, Schmidt SF, Petrovic N, Mandrup S. (2012). Genome-wide profiling of peroxisome proliferator-activated receptor γ in primary epididymal, inguinal, and brown adipocytes reveals depot-selective binding correlated with gene expression. *Molecular and cellular biology* 32 (17): 3452-3463.
116. Fukui Y, Masui S, Osada S, Umesono K, Motojima K. (2000). A new thiazolidinedione, NC-2100, which is a weak PPAR- γ activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KKAY obese mice. *Diabetes* 49: 759-767.
117. Elabd C, Chiellini C, Carmona M, Galitzky J, Cochet O, Petersen R, Dani C. (2009). Human Multipotent Adipose-Derived Stem Cells Differentiate into Functional Brown Adipocytes. *Stem cells* 27 (11): 2753-2760.
118. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. (2010). Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 285: 7153-7164.
119. Bartesaghi S, Hallen, S, Huang L, Svensson PA, Momo RA, Wallin S, Peng XR. (2014). Thermogenic activity of UCP1 in human white fat-derived beige adipocytes. *Molecular Endocrinology* 29 (1): 130-139.
120. Bakopoulos E, Silva JE. (2000). Thiazolidinediones inhibit the expression of beta3-adrenergic receptors at a transcriptional level. *Diabetes* 49 (12): 2108-2115.
121. Festuccia WT, Blanchard PG, Turcotte V, Laplante M, Sariahmetoglu M, Brindley DN, Deshaies Y. (2009). The PPAR γ agonist rosiglitazone enhances rat brown adipose tissue lipogenesis from glucose without altering glucose uptake. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 296 (5): R1327-R1335.
122. Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Le S, Zhang Y, Accili D. (2012). Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ . *Cell* 150 (3): 620-632.
123. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. (2012). PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell metabolism* 15 (3): 395-404.
124. Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhenti I, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA, Souza-Mello V. (2015). Fenofibrate (PPAR α agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice. *Molecular and cellular endocrinology* 402: 86-94.

125. Wang L, Teng R, Di L, Rogers H, Wu H, Kopp JB, Noguchi CT. (2013). PPAR α and Sirt1 mediate erythropoietin action in increasing metabolic activity and browning of white adipocytes to protect against obesity and metabolic disorders. *Diabetes* 62 (12): 4122-4131.
126. Hondares E, Rosell M, Díaz-Delfin J, Olmos Y, Monsalve M, Iglesias R, Giralt M. (2011). Peroxisome Proliferator-activated Receptor α (PPAR α) Induces PPAR γ Coactivator 1 α (PGC-1 α) Gene Expression and Contributes to Thermogenic Activation of Brown Fat INVOLVEMENT OF PRDM16. *Journal of Biological Chemistry* 286 (50): 43112-43122.
127. Barberá MJ, Schlüter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. (2001). Peroxisome Proliferator-activated Receptor α Activates Transcription of the Brown Fat Uncoupling Protein-1 Gene A Link Between Regulation Of The Thermogenic And Lipid Oxidation Pathways In The Brown Fat Cell. *Journal of Biological Chemistry* 276 (2): 1486-1493.
128. Gülçin İ. (2006). Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life sciences* 78 (8): 803-811.
129. Rajasekar P, Anuradha CV. (2007). Effect of L-carnitine on skeletal muscle lipids and oxidative stress in rats fed high-fructose diet. *Experimental diabetes research* 727-41.
130. Feng Y, Guo C, Wei J, Yang J, Ge Y, Gao L. (2001). Necessity of carnitine supplementation in semistarved rats fed a high-fat diet, *Nutrition* 7: 628-631.
131. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Kucuk O, Ozercan IH, Juturu V, Komorowski JR. (2013). Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Br J Nutr* 110 (2):197-205.
132. Karanth J, Jeevaratnam K. (2009). Effect of dietary lipid, carnitine and exercise on lipid profile in rat blood, liver and muscle. *Indian journal of experimental biology* 47 (9): 748.
133. Kim E, Park H, Cha YS. (2004). Exercise training and supplementation with carnitine and antioxidants increases carnitine stores, triglyceride utilization, and endurance in exercising rats. *Journal of nutritional science and vitaminology* 50 (5): 335-343.
134. Panjwani U, Thakur L, Anand JP, Singh SN, Singh SB, Banerjee PK. (2007). Effect of L-carnitine supplementation on endurance exercise in normobaric/normoxic and hypobaric/hypoxic conditions. *Wilderness & environmental medicine* 18 (3): 169-176.
135. Umutlu U. (2012). L-Karnitin uygulamasının ratlarda bazı lipid parametreleri üzerine etkisi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
136. Shimura S, Hasegawa T. (1993). Changes of lipid concentrations in liver and serum by administration of carnitine added diets in rats. *J Vet Med. Sci* 55: 845-847.
137. Zhang S, Liu Y, Li Q, Dong X, Hu H, Hu R, Li Y. (2011). Exercise improved rat metabolism by raising PPAR- α . *International journal of sports medicine* 32 (8): 568-573.

138. Sachan DS, Hongu N, Johnsen M. (2005). Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women. *Journal of the American College of Nutrition* 24 (3): 172-176.
139. Fabriello RG, Calabrese F. (1988). Prevention of ischemia induced increase in MDA by acetyl carnitine. *Annals of Neurology* 24: 114-118.
140. Fernstrom M, Bakkman L, Tonkonogi M, Shabalina IG, Rozhdestvenskaya Z, Mattsson CM, Enqvist JK, Ekblom B, Sahlin K. (2007). Reduced efficiency, but increased fat oxidation, in mitochondria from human skeletal muscle after 24-h ultraendurance exercise. *J Appl Physiol* 102: 1844-1849.
141. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. (2001). Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radical Biology and Medicine* 31 (7): 911-922.
142. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD. (2002). Oxidative status and malondialdehyde in β -thalassaemia patients. *European journal of clinical investigation* 32 (s1): 55-60.
143. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. (1995). Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Critical care medicine* 23 (4): 646-651.
144. Parandak K, Arazi H, Khoshkharesh F, Nakhostin-Roohi B. (2014). The Effect of Two-Week L-Carnitine Supplementation on Exercise-Induced Oxidative Stress and Muscle Damage. *Asian journal of sports medicine* 5 (2): 123.
145. Şıktar E, Ekinci D, Şıktar E, Beydemir Ş, Gülçin İ, Günay M. (2011). Protective role of L-carnitine supplementation against exhaustive exercise induced oxidative stress in rats. *European journal of pharmacology* 668 (3): 407-413.
146. Atalay GN, Erikoglu OG, Sezen BF, Coskun CS. (2015). Effects of acute L-carnitine supplementation on nitric oxide production and oxidative stress after exhaustive exercise in young soccer players. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 55 (1-2): 9.
147. Orer GE, Guzel NA. (2014). The effects of acute L-carnitine supplementation on endurance performance of athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 28 (2): 514-519.
148. Gültük S, Demirkazık A, Erdal S, Demir T. (2007). Sıçanlarda karnitinin yüzme egzersizi dayanıklılık süresine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 29 (2): 101-105.
149. Pala R, Savucu Y. (2011). Boks Milli Takımının Avrupa Şampiyonasına Hazırlık Kampları Süresince Bazı Fiziksel ve Oksidatif Stres Parametrelerinin İncelenmesi, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 115-120.
150. Pala R. (2013a). Investigation of the Oxidative Stress Parameters of Elite Boxers. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 7 (2): 692-696.

151. Pala R, Çınar V, Kılıç Y, Alpay N, Orhan S, Biçer Y. (2013b). Examining certain oxidative stress parameters of coaches of Turkish national boxing team before and after the matches. *European Journal of Experimental Biology* 3 (3): 558-561.
152. Mansour HH. (2006). Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacological research* 54 (3): 165-171.
153. Smith WA, Fry AC, Tschume LC, Bloomer RJ. (2008). Effect of Glycine Propionyl-L-Carnitine on Aerobic-and Anaerobic-Exercise Performance. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* 18 (1): 19.
154. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, Wehr CM, Russell T, Vinarsky IV, Bartholomew JC, Ames BN. (2002). Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (4): 1870-1875.
155. Song MK, Seon HJ, Kim IG, Han JY, Choi IS, Lee SG. (2012). The effect of combined therapy of exercise and nootropic agent on cognitive function in focal cerebral infarction rat model. *Annals of rehabilitation medicine* 36 (3): 303-310.
156. Annadurai T, Vigneshwari S, Thirukumaran R, Thomas PA, Geraldine P. (2011). Acetyl-L-carnitine prevents carbon tetrachloride-induced oxidative stress in various tissues of Wistar rats. *Journal of physiology and biochemistry* 67 (4): 519-530.
157. Grimaldi PA. (2005). Regulatory role of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR δ) in muscle metabolism. A new target for metabolic syndrome treatment?. *Biochimie* 87 (1): 5-8.
158. Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, Chen P, Shen S, Xiao J, Li X. (2015). Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. In *Cellular Physiology and Biochemistry* 37 (1): 162-175.
159. Li M, Bai Y, Chen C, Cui J, Xu X, Dai Y. (2015). Effects of exercise and conjugated linoleic acid on PPAR γ in adolescent obese rats]. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research* 44 (2): 179-184.
160. Lee SS, Seo H, Ryu S, Kwon TD. (2015). The effect of swimming exercise and powdered-Salicornia herbacea L. ingestion on glucose metabolism in STZ-induced diabetic rats. *Journal of exercise nutrition & biochemistry* 19 (3): 235.
161. Ha TG, Kim JC. (2009). The effects of endurance training combined with rosiglitazone on the expression of PPARs, PGC-1 α , GLUT-4 and p-AMPK- α 2 in the skeletal muscle of diabetic induced-rats. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry* 13 (2): 131-140.
162. Kim SH. (2011). Effect of exercise on glycose metabolism. *The Journal of Korean Diabetes* 12 (1):21-4.
163. Jeong IG, Oh MJ, Jang MN, Koh YS, Kyle DB, David N, Vic BE. (2009).Effects of Dietary Caloric Restriction and Exercise on GLUT 2 in Liver and GLUT-4 and

VAMP-2 in Muscle Tissue of Diabetic Rats. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry* 13 (1):1-7.

- 164.** Jessen N, Pold R, Buhl ES, Jensen LS, Schmitz O, Lund S. (2003). Effects of AICAR and exercise on insulin-stimulated glucose uptake, signaling, and GLUT-4 content in rat muscles. *Journal of Applied Physiology* 94 (4): 1373-1379.
- 165.** Boyda HN, Ramos-Miguel A, Procyshyn RM, Töpfer E, Lant N, Choy HHT, Wong R, Li L, Pang CCY, Honer WG, Barr AM (2014). Routine exercise ameliorates the metabolic side-effects of treatment with the atypical antipsychotic drug olanzapine in rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17 (1): 77-90.
- 166.** Morato PN, Lollo PC, Moura CS, Batista TM, Camargo RL, Carneiro EM, Amaya-Farfan J. (2013). Whey protein hydrolysate increases translocation of GLUT-4 to the plasma membrane independent of insulin in wistar rats. *PloS one* 8 (8): 7.

8. EKLER

EK-1



ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ÖZÜ
08.01.2014	2014/01	08	Yrd. Doç. Dr. Ragıp PALA

KARAR

"Egzersiz Uygulanan Ratlarda L-Karnitin Takviyesinin Oksidatif Stres ve Glukoz Transporterleri Üzerine Etkileri" başlıklı araştırma projenizde 42 Adet wistar albino rat kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, anılan projenin "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri yönünden uygundur olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

GÖREVİ	ADI SOYADI	BÖLÜMÜ	İMZA
Başkanı	Prof. Dr. Yesari ERÖKSÜZ	Veteriner Fakültesi	İMZA
Üye	Prof. Dr. Murat ÖGETÜRK	Tıp Fakültesi	İMZA
Üye	Doç. Dr. Sinan CANPOLAT	Veteriner Hekim	İMZA
Üye	Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ	Tıp Fakültesi	İMZA
Üye	Doç. Dr. Mehmet Kaya ÖZER	Tıp Fakültesi	İMZA
Üye	Doç. Dr. Gülşüm ÖKSÜZTEPE	Veteriner Fakültesi	İMZA
Üye	Doç. Dr. Gaffari TÜRK	Veteriner Fakültesi	İMZA
Üye	Şahin KARA	Sivil Üye	Bulunmadı
Üye	Murat DAĞHAN	Sivil Üye	Bulunmadı

ADRES : F.Ü. Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı ELAZIĞ / TEL : 0 424 237 00 00 / 4639
BİLGİ : Ali Rıza CANÖZLER Dahili Tel: 4639 / e mail : acanozler@firat.edu.tr

9. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ ilinde 1968 tarihinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Elazığ'da tamamladı. 1984–1994 yılları arası amatör olarak boks sporuyla uğraştı. Güreş 1. kademe, badminton 2. kademe ve boks 3. Kademe antrenörlük belgesine sahiptir.

1991 yılında Yurtkurda devlet memuru olarak işe başladı. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulun'dan mezun oldu. 2003 yılında Beden Eğitimi öğretmenliğine geçiş yaptı ve hâlen bu göreve devam etmektedir. Yaptığı birçok çalışmanın yanında 2009 yılında TKY Türkiye Birinciliğini kazanan okul ekibinin içinde yer aldı. Yayımlanmış 2 adet makalesi, 1 adet uluslararası bildirisi bulunmaktadır.

Yabancı dili İngilizce olup evli ve dört çocuk babasıdır.