

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI DÜZEYDE BALIK YAĞI İLE BESLENEN ERKEK
RATLARDA L-KARNİTİN' İN BAZI KAN VE DOKU
PARAMETRELERİNE ETKİLERİ**

Halil YAVUZ

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU**

KONYA-2013

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI DÜZEYDE BALIK YAĞI İLE BESLENEN ERKEK
RATLARDA L-KARNİTİN' İN BAZI KAN VE DOKU
PARAMETRELERİNE ETKİLERİ**

Halil YAVUZ

DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09102053 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2013

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü' ne

Halil YAVUZ tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Biyokimya (Vet.)
Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Behiç SERPEK
Selçuk Üniversitesi



Danışman: Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU
Selçuk Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Mehmet NİZAMLIOĞLU
Selçuk Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Fatma İNAL
Selçuk Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Nazmiye GÜNEŞ
Uludağ Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği' nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tevfik TEKELİ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

L-karnitinin keşfedilmesi 1905' li yıllara dayanır. Birçok olumlu özelliğinin ortaya konulmasından sonra medikal tedavide ve veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan bir bileşik haline gelmiştir. Karnitin, oksidatif stresi azaltan bir faktör olarak değişik şartlarda tedavi edici olarak etkindir ve doktor kontrollü olmak üzere geleneksel tedaviye ilave etken madde olarak kullanılabilir. Yorgunluk, fiziksel performansın artırılması, kalp-damar sisteminin korunması, infertilite tedavisi, yaşlılık, gebelik gibi farklı amaçlarla karnitin kullanımı güvenli ve pozitif etkilere sahip olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. L-karnitinin farmakolojik özellikleri, kullanım biçimleri, etki mekanizmaları gibi konularda yoğun araştırmalar yapılmakta olup tıp alanında iyi tanınması sayesinde son otuz yıldır tıbbi-biyokimyasal araştırmalar içerisinde önemli bir yer tutmaya devam etmektedir.

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yürütülmüş olan bu doktora tez çalışmasında, farklı düzeyde balık yağı ile beslenen erkek ratlarda L-karnitin' in bazı kan ve doku parametrelerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202005 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışma konusunu önererek bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tezin sonuçlanmasında katkılar sağlayan danışman hocam Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU' na; deneysel çalışma aşamalarında bakım, besleme ve deneysel tüm uygulamalarda büyük yardımlarını gördüğüm Veteriner Hekim Nagehan ÖZGÖKÇEN, Arş. Gör. Dr. Erdal TAŞKIN, Arş. Gör. Hale ERGİN; Vet. Hek. Müge DOĞAN; Araş. Gör. Esmâ Gamze İLGAR' a, yağ asidi analizlerini gerçekleştirmede desteklerde bulunan Prof. Dr. Hüseyin KARA ve Uzman Mustafa TOPKAFA' ya;

Ayrıca hayvan bakımı, beslenmesi, temizliği konularında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Y. Lisans ve Doktora öğrencisi arkadaşlarım ile lisans öğrenimini sürdüren öğrenci arkadaşlarıma; bana gösterdiği özverili destek için sevgili eşime ve aileme; içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÇİZELGELER.....	vii
ŞEKİLLER ve RESİMLER.....	viii
GRAFİKLER.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1. 1. Karnitin ve Kimyası.....	2
1. 2. Karnitinin Emilimi.....	3
1. 3. Karnitinin Taşınması.....	4
1. 4. Karnitinin Depolanması.....	4
1. 5. Karnitinin Atılması.....	5
1. 6. Asetil-L-karnitin.....	5
1. 7. Karnitinin Biyokimyasal ve Metabolik Etkileri.....	7
1. 8. Doğal Karnitin Kaynakları.....	11
1.9. Karnitin' in Lipit Metabolizmasına Etkileri.....	11
1. 10. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri.....	14
1. 11. Protein Metabolizmasına Etkileri.....	15
1. 11. 1. Dallanmışaminoasit metabolizmasındaki rolü.....	16
1. 12. Karnitin ve Antioksidan Savunma.....	16
1. 13. Karnitin ve Egzersiz.....	22
1. 14. Karnitin ve İmmun Sistem.....	23
1. 15. Karnitin ve Fertilite.....	24
1. 16. Karnitinin Beşeri Hekimlikte Kullanımı.....	25
1.16. 1. Karnitinin Veteriner Hekimlikte Kullanımı.....	26
1.17. Esansiyel Yağ Asitleri ve Kimyasal Yapıları.....	28
1.18. Konjuge linoleik asit.....	30
1.19. Omega Yağ Asitlerinin Metabolik Etkileri.....	32
1.20. Karnitin ve esansiyel yağ asitleri ilişkisi.....	34

2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
2.1. Materyal.....	35
2.1.1.Hayvan Materyali.....	35
2.1.2. Yem Materyali.....	35
2.2. Yöntem.....	37
2.2.1. Deneme Düzeni ve Uygulamalar.....	37
2. 2. 2. Doku Homojenizasyonları.....	40
2. 2. 3. Analizler.....	40
2. 2. 3. 1. Karnitin analizi.....	40
2. 2. 3. 2. LPO analizi.....	40
2. 2. 3. 3. CAT analizi.....	41
2. 2. 3. 4. SOD analizi.....	41
2. 2. 3. 5. GSH analizi.....	42
2. 2. 4. 1. Yağ asidi ekstraksiyonu ve analizleri.....	42
2. 3. 1. İstatistiksel Analiz.....	44
3.BULGULAR.....	45
4.TARTIŞMA.....	58
5.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	65
6.ÖZET.....	66
7.SUMMARY.....	68
8.KAYNAKLAR.....	70
9.EKLER.....	81
EK. A. Etik Kurul Raporu.....	81
10.ÖZGEÇMİŞ.....	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	:Araşidonik asit
ALC	: Asetil L-karnitin
Ark	: Arkadaşları
As-CoA	: Asetil Koenzim A
ATP	: Adenozin trifosfat
BBD	: Butirotetaindioksigenaz
BHBA	: β -hidroksibutirik asit
CAT	:Katalaz
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CO₂	: Karbondioksit
CPTI	:Karnitin palmitoyil transferazI
CPTII	:Karnitin palmitoyil transferazII
DHA	: Dekosaheksoenoik asit
DHGL	:Di-homo γ - linolenik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EPA	: Eikosapentaenoik asit
G6PD	: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSHPx	: Glutasyonperoksidaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	:Okside glutasyon
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
HMGC_oA	:Hidroksimetilglutaril koenzim A
HMP	:Hegsoz monofosfat
4-HNE	: 4-Hidroksinonenal
IG	: İmmunoglobulin
KAT	: Karnitin asil transferaz
KLA	:Konjuge Linoleik asit
KZYA	: Kısa zincirli yağ asitleri
LA	: Linoleik asit
LCAT	: Lesitin kolesterol asil transferaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)
LNA	: Linolenik asit
LPO	: Lipit hidroperoksit

LTP	: Lipit Transfer Protein
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
μM	: MikroMolar
NADPH	:Nikotinamid adenin dinokleotid fosfat
nm	:Nanometre
O₂	: Oksijen
O₂[·]	: Süperoksitradikali
OCTN	: Organik katyon taşıyıcısı
OH[·]	: Hidroksil radikali
OZYA	: Orta zincirli yağ asitleri
PCO	: Protein karbonil
PLC	: Propiyonil L-karnitin
PLP	: Pridoksal fosfat
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asidi (Poly Unsaturated Fatty Acid)
ROT	:Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksitdismutaz
TBARS	: Tiyo barbutirik asit reaktif ürünleri
TCA	: Trikarboksilik asit
TG	:Trigliserit
TK	: Total kolesterol
TMABADH	: Trimetilaminobutiraldehit dehidrojenaz
TML	: Trimetillizin
UZYA	: Uzun zincirli yağ asitleri
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein-Very Low Density Lipoprotein
XO	:Ksantin oksidaz

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Denemede kullanılan balık yağının yağ asidi içeriği.....	36
Çizelge 2.2. Denemede kullanılan balık yağının yağ asidi içeriği ve elde edilen kromatogram.....	37
Çizelge 2.3. Çalışmada oluşturulan grupların dağılımı.....	39
Çizelge 2.4. Deneme gruplarına uygulanan katkı düzeyleri.....	39
Çizelge 2.5. Çalışmada örneklerle uygulanan yağ asidi analiz koşulları.....	44
Çizelge 3.1. Çalışmadan elde edilen plazma değerlerinin dönem ve gruplar arası ortalamaları ve istatistiksel sonuçları.....	47
Çizelge 3.2. Doku değerlerinin dönem ve gruplar arası değişimleri ve istatistiksel farklılıkları.....	53
Çizelge 3.3. Çalışmada dönem ve gruplar arası canlı ağırlık ortalamaları ve istatistiksel anlamları.....	57
Çizelge 3.4. Çalışma gruplarında belirlenen plazma yağ asidi ortalamaları (%).....	58

ŞEKİLLER ve RESİMLER

Şekil 1.1. L-karnitin (γ -trimetilamonyum- β hidroksibutirat).....	2
Şekil 1.2. Karnitin Biyosentezi.....	3
Şekil 1.3. Karnitinin asetil-Co A ile birleşerek asil karnitinoluşturması.....	8
Şekil 1.4. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı.....	10
Şekil 1.5. Fe + iyonlarının karnitinle şelat oluşturması.....	19
Şekil 1.6. Omega yağ asitleri metabolizması.....	34
Şekil 1.7. Lipaz ile katalize edilen KLA' nın karnitinle esterleşme reaksiyonu.....	35
Resim 2.1.Denemede oluşturulan polietilen kafes içindeki bir grup rat.....	38
Resim 2.2. Rat kalbinden kan alımı.....	40
Resim 2.3. Rat iç organlarının çıkarılması.....	40
Resim 2.4.Çalışma için gaz kromatografiden elde edilen yağ asidi mix standart kromatogramı.....	45

GRAFİKLER

Grafik3.1.Gruplarda günleregöre plazma karnitin değişimleri.....	49
Grafik 3.2.Gruplarda günleregöre plazma trigliserit değişimleri.....	49
Grafik 3.3. Gruplarda günleregöre plazma kolesterol değişimleri.....	50
Grafik 3.4.Gruplarda günleregöre plazma LPO değişimleri.....	50
Grafik 3.5.Gruplarda günleregöre plazma GSH değişimleri.....	51
Grafik 3.6. Gruplarda günleregöre plazma CAT değişimleri.....	51
Grafik 3.7.Gruplarda günleregöre plazma SOD değişimleri.....	52
Grafik 3.8.Gruplarda günleregöre karaciğer GSH değişimleri.....	54
Grafik 3.9.Gruplarda günleregöre kas GSH değişimleri.....	54
Grafik 3.10. Gruplarda günleregöre karaciğer CAT değişimleri.....	55
Grafik 3.11. Gruplarda günleregöre kas CAT değişimleri.....	55
Grafik 3.12. Gruplarda günleregöre karaciğer SOD değişimleri.....	56
Grafik 3.13.Gruplarda günleregöre kas SOD değişimleri.....	56
Grafik3.14. Gruplarda günleregöre canlı ağırlık değişimleri.....	57

1. GİRİŞ

L-karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetil azonumil bütanoat), canlı organizmada farklı dokularda fizyolojik olarak sentezlenen ve sitoplazmadan mitokondri matriksine transfer edilecek uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondri zarından geçişinde görev alan aminoasit benzeri bir maddedir (Kopec ve Fritz 1973, Shug ve ark 1982, Mroczkowska ve ark 1997). Hidrofilik yapıda ve düşük moleköl ağırlığına sahip olup, ilk olarak 1905 yılında Gulewitsch ve Krimberg adlı Rus asıllı araştırmacılar tarafından kas dokusundan izole edilerek bu yapıya “carnis” (Latince et anlamında) teriminden hareketle karnitin adı verilmiştir. Carter ve ark (1952) tarafından ise *Tenebrio molitor* adlı un kurtçuklarının büyümesi için gerekli olan bir yapı olduğu belirlenerek vitamin benzeri etkisine bağlı, vitamin BT olarak isimlendirilmiştir (Çitil 2002).

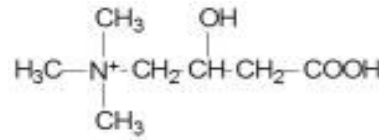
L-karnitin enerji gereksinimleri için özellikle yağ asitlerini kullanan dokular açısından esansiyel bir metabolittir (Siliprandi 1982).L-karnitin, çevresel dokularda uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri zarından geçişinde önemlibir rol oynar (Gülçin 2006).

Besinsel olarak başlıca karnitin kaynakları, kırmızı et ve süt ürünleri başta olmak üzere tüm hayvansal kaynaklı gıdalardır. Bitkisel gıdalar hayvansal besinlere oranla karnitin içerikleri yönünden oldukça yetersizdirler (Başpınar ve Kurtoğlu 2003).Vejetaryen beslenmede endojen karnitin sentezi önemlidir(Bremer 1983,De Vivo ve Tein 1990, Deniz 1999).Vejetaryenlerde L-karnitin biyosentez oranının günlük 1,2 µmol/kg dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir (Lombard ve ark 1989).

L-karnitin organizmada lizin ve metiyonin esansiyel aminoasitlerinden sentez edildiğinden normal beslenme koşullarında eksikliği görülmez. Ancak karnitinin dokulardaki konsantrasyonu diyetle alınan miktara bağlı olarak değişir (Rebouche ve Paulson 1986).Normal beslenen insanlarda günlük 2-12 µmol/kg kadar L-karnitin biyosentezi yapılır ve bumiktar vücut karnitin kaynaklarının yaklaşık % 75'ini temsil eder (Vaz ve Wanders 2002). L-karnitinin gıda takviyesi olarak kullanılmasıyerinebesinlerle doğal yoldanalınmasınınbiyoyararlılığı açısından daha etkili olduğu saptanmıştır (Evans ve Fornasini 2003).

1. 1. Karnitin ve Kimyası

Karnitin, "Gama-Trimetil amino beta hidroksi bütirik asit" yapısında ve $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-\text{COOH}$ formülünde olup, suda iyi çözünen 161 Dalton moleküler ağırlıklı bir bileşiktir (Çitil 2002). Bir asimetrik karbon atomuna sahip olması nedeniyle D ve L formlarına sahiptir (Şekil 1.1). Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir (Da Torre ve ark 1991). L-karnitin (β -hidroksi- γ -trimetilaminobütirat) endojen olarak beyin, böbrek ve karaciğerde lizin ve metiyoninamino asitlerinden dönüşüm yoluyla sentezlenir (Krajcovicova-Kudlackova ve ark 2000, Hoppel 2003). Büyük ölçüde diyetle alınır veiskelet kası içinde depolanır (Guarnieri ve ark 2001, Rebouche 2004).



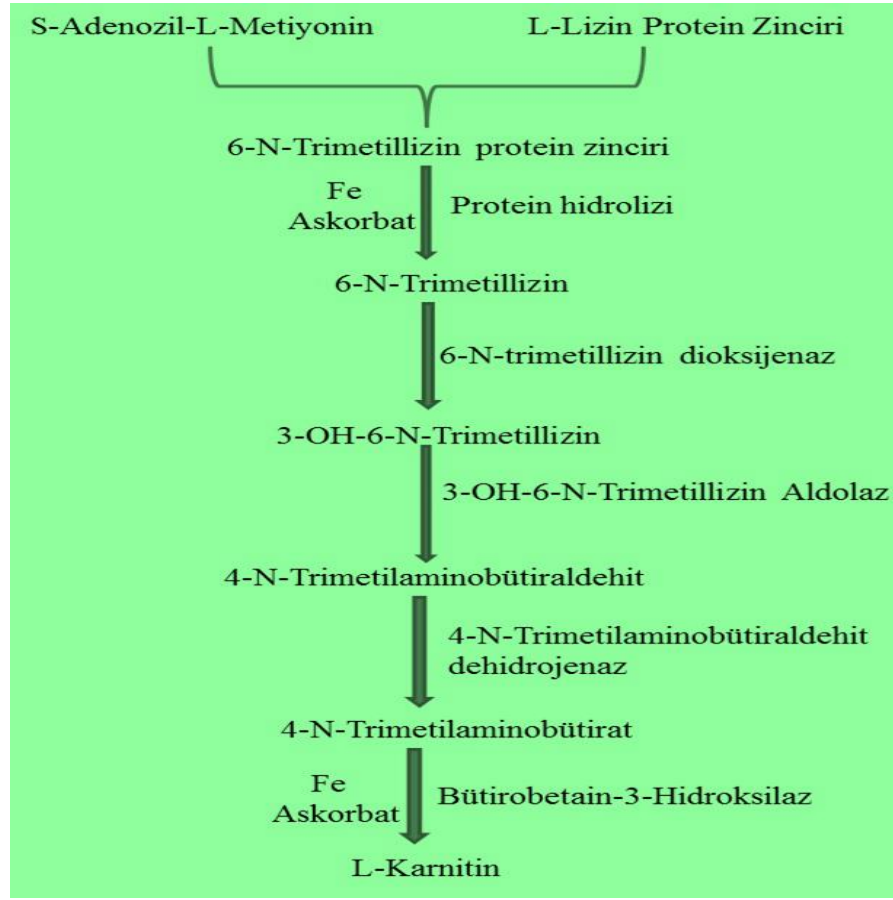
Şekil 1.1. L-karnitin (γ -trimetilamonyum- β hidroksibutirat).

Biyosentez için; 4-bütiro-betain hidroksilaz enzimi yanı sıra, primer olarak lizin ve metiyonin, kofaktör olarak ise vitamin B₃, B₆, C, folik asit ve demire gereksinim vardır (Borum 1983, Banji 1984, Rebouche 1987). Bu sentez işleminde metil grubu, metiyoninamino asidinden, karbon zincirleri ve azot grupları ise lizin amino asidinden sağlanır (Rebouche 1992).

Toplam beş basamakta şekillenen L-karnitinin endojen biyosentezi, lizin aminoasidinin metilasyonu ile başlar, deoksikarnitin hidroksilaz katalizörlüğünde deoksikarnitinin karnitine dönüşmesi ile sonlanır (Şekil 1.2). Enzimatik aktivite yönünden karaciğerde, insanlarda ise karaciğere ek olarak böbreklerde bu son basamak reaksiyonu aktiftir; kas ve kalp dokusunda söz konusu enzim aktivitesi olmadığından karnitin sentezi yapılamaz (Bremer 1990).

Endojen karnitin sentezi lizozomal protein yıkımıyla trimetillizinin (TML) serbest bırakılması ile başlar, trimetillizin; trimetillizin dioksijenaz, 3-hidroksi-N-trimetillizin aldolaz ve 4-N-trimetilaminobutiraldehit dehidrojenaz (TMABADH)

içeren bir dizi enzimatik reaksiyonla γ -butirotetaine devam eder ve γ -butirotetain, γ -butirotetaindioksijenaz (BBD) tarafından hidrolize edilir (Vaz ve Wanders 2002).



Şekil 1.2. Karnitin Biyosentezi (Özçakmak 2007).

1. 2. Karnitinin Emilimi

Ağız yolu ile alınan karnitin ince bağırsaklardan aktif taşıma ile % 80' lere varan oranda emilerek asetile edilir. Emilmemiş L-karnitinkalın bağırsakta mikroorganizmalar tarafından çoğunlukla yıkıma uğratılır (Rebouche 2004).

Vücuda çok yüksek miktarda karnitin alınması, bağırsaktaki karnitin düzeyini artırdığı için geri emilim oranları düşmektedir (Rebouche 1991). Böbrekler karnitini % 95 oranında süzerek homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır (Mancinelli ve ark 1995).

1. 3. Karnitinin Taşınması

Karnitinin hücre içi homeostazisinde 3 önemli faktör rol oynar (Calvani ve ark 2004).

1) Besinsel kaynaklarından alınan karnitininnormal koşullarda aktif taşıma ile intestinal Emilimi, günlük gereksinimin % 65-75' ni karşılayabilir (100-400 mg / gün).

2) Karaciğer ve böbreklerde lizin ve metiyonin amino asitlerinden endojen sentezi de günlük gereksinimlerin geri kalan % 25-35' ni kapsar (14 mg / gün).

3) Böbreklerden atılması,karnitinin verimli geri Emilimiyle (% 98-99) ilişkilidir.

Karnitinin geri Emilimi yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik faktörlere göre azalabilir ve karnitin asetiltransferaz, CPT1A (karnitin palmitoiltransferaz 1A)veCPT2 gibi enzim aktiviteleri ile de sıkı ilişki içerisinde (Karlic ve ark 2003). Temel olarak; karnitinin barsak Emilimi, böbreklerde geri Emilimi ve dokulara dağılımı, organik katyon taşıyıcısı OCTN2 tarafından düzenlenir. OCTN2 (Na^+ bağımlı, yüksek affiniteli taşıyıcı), fizyolojik olarak en önemli karnitin taşıyıcısıdır (Fillitz ve ark 2006). L-karnitin ve asil karnitinler mitokondriyal OCTN1 (organik katyon taşıyıcısı 1) plasmalemmal OCTN2 ve peroksizomal OCTN3 tarafından taşınmaktadır (Pekala ve ark 2011).OCTN2, serumdaki karnitin miktarının normal düzeylerde tutulmasında oldukça önemli olup aynı zamanda böbreklerdeki karnitin geri Emiliminden de sorumludur (Ringseis ve ak 2012).

1. 4. Karnitinin Depolanması

İskelet ve kalp kası gibi dokularda karnitin sentezlenemediğinden kaslara taşınması önemlidir (Borum 1983). İskelet ve kalp kası karnitin konsantrasyonları plazmadaki konsantrasyondan 70 kat daha yüksektir (Rebouche ve Paulson 1986). Arenas ve ark (1996), idiopatik inflamatuvar miyopatili (sebebi belli olmayan yangılı kas hastalıkları) bazı hastalarda iskelet kası karnitin içeriğinin azaldığını bildirmişlerdir. L-karnitin insan vücudunda oransal olarak yaklaşık % 95' i iskelet kası ve kalp kasında, % 2-3' ü karaciğer ve böbrekte, % 0,5-1' i ekstrasellüler sıvılarda bulunur (Rebouche ve Seim 1998, Löster 2003).İnsan vücudunda iskelet

kasları L-karnitin ana depolanma yeri olup kas yapısının sağlıklı olması da bu depolanma oranında önemli etkiye sahiptir (Ramsay ve ark 2001).

Vücuttaki karnitin % 80' iserbest formda bulunurken, geri kalan % 20' lik kısmının kısa zincirli asil karnitinler (asetilkarnitin ve propiyonil-L-karnitin) formunda bulunduğu bildirilmiştir (Cerretelli ve Marconi 1990).Sağlıklı bir insanda (70 kg) toplam karnitin vücuttaki miktarının 21 gram civarında olduğu tahmin edilmektedir (Brass 1995). Plazma karnitin düzeyleri canlının yaş ve cinsiyetine bağlı olarak değişir (Boulat ve ark 1993). L-karnitin plazma konsantrasyonları kadınlarda 41 μ M, erkeklerde 51 μ M bulunduğu (Ramsay ve ark 2001), bu farklılığın cinsiyet hormonlarının karnitin biyosentezine olası etkilerinden kaynaklandığı sanılmaktadır (Vaz ve Wanders 2002).

1. 5. Karnitinin Atılması

Serbest karnitin ve asil karnitin esterleri halinde glomerul ultrafiltratına geçen karnitin % 95 kadarı böbreklerde aktif transportla geri emilirken, atılan toplam karnitin küçük bir kısmı (% 5) dışkı yoluyla olabilmektedir. Dolaşım kanındaki karnitin konsantrasyonları güçlü bir emilimle etkin bir şekilde korunur. Karnitin ve karnitin esterlerinin geri emilimi böbreğin proksimal tübül epitellerindeki karnitin duyarlı ve Na^{+} bağımlı organik katyon taşıyıcısı OCTN2 tarafından yapılır (Rebouche 2004).

Sıçan (rat) ve insanlarda karnitin yıkım ürünlerinden metil grubu içeren γ -butirotetain büyük ölçüde dışkı ile atılır. Bir diğer bozulma ürünü trimetilamin ise karaciğerde trimetilamin-N-oksit'e dönüştürülerek idrarla atılır (Rebouche ve ark 1984, Rebouche ve Chenard 1991).

1.6. Asetil-L-Karnitin

Memelilerde beyin yanı sıra birçok dokuda bulunan asetil-L-karnitin (Bremer 1983, Bieber 1988) geri dönüşümlü bir asetilasyonla L-karnitinden sentezlenen kısa zincirli bir karnitin esteridir. Kan-beyin bariyerini L-karnitinden daha kolay geçen asetil-L-karnitin, asetilkolin ile benzer bir yapıya sahiptir ve

gerektiğinde tekrar karnitine dönüştürülebilir. Enerji üretimini artıran asetil-L-karnitinmitokondriyi oksidatif strese karşı korumaktadır (Mingorance ve ark 2011).

Asetil-L-karnitin, mitokondriyal ATP üretimini artırır. Mitokondriyal proteinlerin yapılarını koruyarakaynı zamanda oksidatif strese karşı mitokondriyi de korumuş olur (Liu ve ark 1993, Aureli ve ark 1994, Mazzio ve ark 2003). Zaitone ve ark(2012), asetil-L-karnitinin tekbaşına ya da α -lipoik asit ilebirliktemitokondriyal ATP düzeyini artırdığını, keza asetil-L-karnitininzarlar üzerinde doğrudan etkileri olabileceği ve zarları serbest radikallerin hasarına karşı koruyabileceği öne sürülmüştür.

Asetil-L-karnitinin Alzheimer, HIV enfeksiyonu, diyabetik nöropatiler, multipli sklerozis, alkolizm, bilişsel bozukluk ve yaşlanma gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar için tedavi edici bir madde olabileceği de öne sürülmüş (Calabrese ve ark 2003,Abdul ve ark 2006, Mancuso ve ark 2007);Colucci ve ark (2005), L-karnitin ile tedavi ettikleri yaşlı hastalarda, L-karnitinin osteoblast aktivitesini teşvik ettiğini ve yaşa bağlı kemik kaybını azaltabildiğini bildirmişleridir.Fillitz ve ark (2006) da karnitinle ilişkili enzimlerin hematopoietik hücrelerde, hücre yaşlanması ve farklılaşmasını düzenleyen basamaklarda belirleyici bir rol üstlenebileceğini belirtmişlerdir.

Epilepsi hastalarındaglukozunkullanımının azalması hallerinde, asetil-L-karnitinin beyinde alternatif bir enerji kaynağı olarak değerlendirilebileceği ve nöbetlerinşiddetini azaltabileceği öne sürülmüştür (Smeland ve ark 2012).

Asetil-L-karnitinin, gastrik ülser (Arafa ve Sayed-Ahmed 2003, Dökmeci ve ark 2005), diyabetik polinöropati (Sima 2007) ve parkinson (Beal 2004, Zhang ve ark 2010) dahil olmak üzere pek çok nöropatolojik bozukluklarda belirgin antioksidan etkileri kanıtlanmıştır. Asetil karnitinin antioksidan etkisi hücre zarlarını serbest radikallere karşı daha dirençli hale getirerek oksidatif stresin etkilerinden dokuları korumasıdır. Bu etkisininbüyük olasılıkla serbest radikal üretimini azaltarak ya da oksidatif stresin çift katlı lipitlere verdiği zararın onarımını kolaylaştırarak gerçekleştiği düşünülmektedir (Calabrese ve ark 2005).

Asetil-CoA' nın fazla miktarlarda üretilmesi hücreler için toksik etkili olabilir (Bremer 1983, Rebouche ve Seim 1998). Fazla miktarda üretilen serbest veya bağlı asetil gruplarının detoksifiye edilmesinde L-karnitin önemli rol oynar ve böylece hücre zarlarının korunmasını sağlar (Fritz ve Arrigoni-Martelli 1993, Rebouche ve Seim 1998).

Asetil L-karnitin yağ asidi oksidasyonu süresince mitokondri içerisine asetil-CoA alımını artırır, asetil kolin sentezini uyarır, protein ve zar fosfolipit sentezini uyarır (Yasui ve ark 2002).

1.7. Karnitinin Biyokimyasal ve Metabolik Etkileri

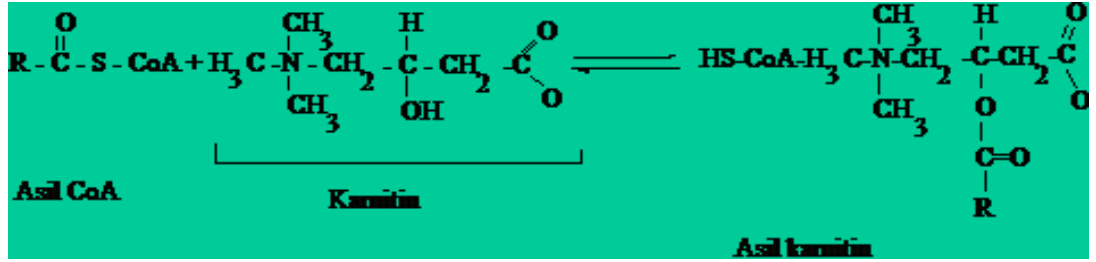
L-karnitin tüm memeli türlerinde bulunan endojen bir maddedir. Bu önemli metabolitin temel fonksiyonu uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondri içine taşınmasını sağlayarak mitokondriyel β -oksidasyonda kullanılabilir hale getirmektir (Hoppel 2003, Seline ve Johein 2007).

L-karnitin, hücre içi enerji metabolizmasında hayati bir görevi vardır ve bu görevini 2 şekilde gerçekleştirir: İlki; uzun zincirli yağ asitlerini (12-20 karbon atomundan oluşanlar) asil karnitinler şeklinde bir enerji kaynağı olarak mitokondri içine taşıyarak β -oksidasyonu gerçekleştirir. İkincisi; mitokondride kısa (4-6 karbon atomu içerenler) ve orta (6-12 karbonlu olanlar) zincirli yağ asitlerinin metabolizması sonucunda şekillenen serbest CoA'ların birikmesi ile oluşabilecek toksik etkileri engeller (Calabrese ve ark 2012).

Kısa zincirli yağ asitleri hücre zarında büyümeyi uyarma özelliklerinden dolayı önemlidir. Kısa zincirli yağ asitleri az miktarda süt ve süt ürünlerinde bulunur. Kısa zincirli yağ asitlerinin asıl kaynağı sindirim sisteminin üst kısmında sindirilmeyen ve bakteriler tarafından kullanılan karbohidratlardır. Kısa zincirli yağ asitleri barsak hücreleri gibi hızlı çoğalıp yenilenen hücreler için en önemli enerji kaynağıdır. Bu bölgelerde direk enerji amaçlı olarak hizmet ederler. Orta zincirli yağ asitleri (OZYA) yaşamın ilk aylarında en önemli enerji kaynağıdır. Kısa zincirli yağ asitleri gibi hızlı şekilde enerjiye dönüştüklerinden depolanma özellikleri düşüktür. Sindirimi ve emilimi diğer yağ asitlerine oranla daha kolaydır. Bu özelliklerinden dolayı kistik fibrozis ve bilier atrezi gibi yağlara karşı emilim bozukluğunun geliştiği

hastalıklarda önemli enerji kaynağıdır. Yeni doğan midesinde kolaylıkla emilebildiğinden kronik ishallerde ve prematüre beslenmesinde önemli bir yer tutar. Süt yağı, kakao yağı ve hindistan cevizi yağı önemli MCT kaynaklarıdır. Uzun zincirli yağ asitleri ise genellikle bitkisel sıvı yağlarda bulunur (Jiang ve ark 2007).

Okside edilecek uzun zincirli yağ asitlerinin asil CoA esterleri mitokondri hücre zarını geçemezler, ancak karnitin varlığında sitoplazmadan mitokondrilere girebilirler. Bu karnitin mekiğinde sorumlu enzim karnitin asil transferaz olup, karnitin asil transferaz I ve II olmak üzere iki ayrı formda bulunur. Karnitin, karnitin asil transferaz I' in katalizi ile asetil-CoA ile birleşerek asil karnitin oluşur. Bu şekilde mitokondri matriksine gelen asil karnitin, karnitin asil transferaz II enzimi etkisiyle karnitin ve asetil-CoA şeklinde bileşenlerine ayrılır ve açığa çıkan asetil-CoA' lar ise β -oksidasyonla enerji sentezine hizmet ederler (Arrigoni-Martelli ve Caso 2001).



Şekil 1.3. Karnitinin Asil-Co A ile birleşerek asil karnitin oluşturmaları.

Karnitin yetersizliğinde yağ asitleri oksidasyonu azalır, bunun yerine yağ asitlerinden karaciğerde trigliserit sentezi gerçekleştirilir. Ayrıca karnitin yetersizliğinde mitokondride toksik asil CoA metabolitleri sentezlenir ve bu toksik metabolitin miktarındaki artış sitrat siklusunun, glikoneogenezisin, üre siklusunun ve yağ asidi oksidasyonu gibi döngülerin yetersizliğine yol açar. Bu olgularda ekstra karnitin uygulamaları, toksik asil gruplarının idrar ile atılımını kolaylaştıran güvenli bir tedavi şeklini oluşturabilir (Bremer 1990, Mansour 2006).

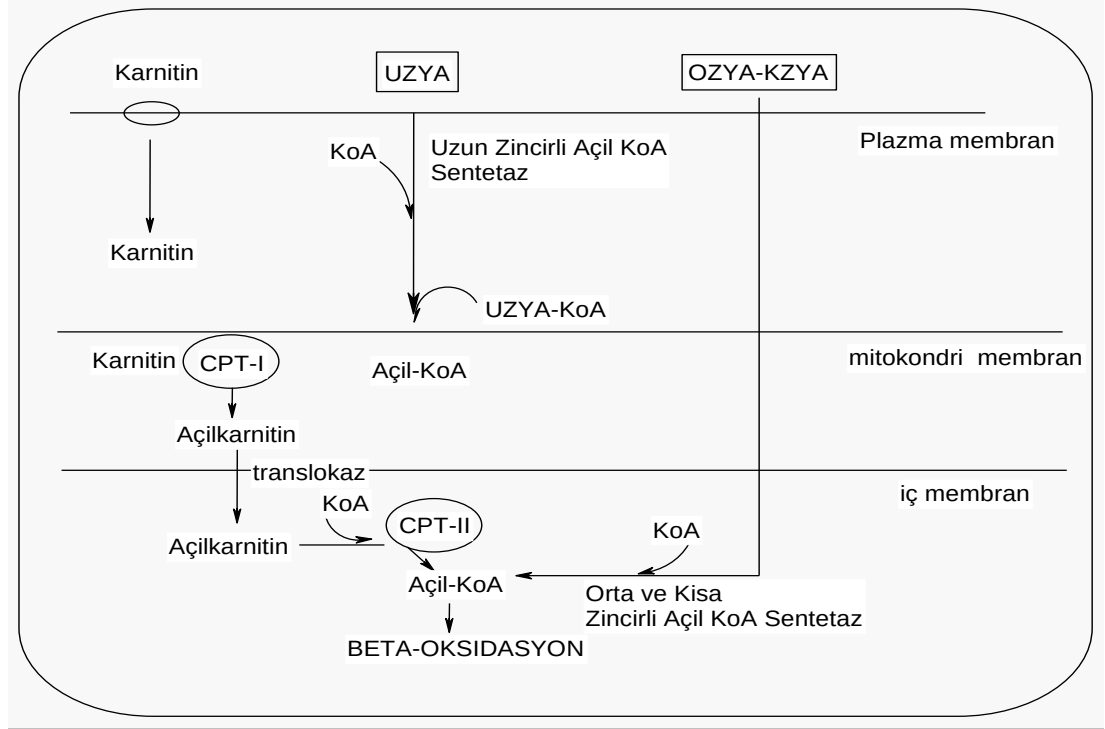
Karnitinin asil türevleri olan propiyonil L-karnitin ve asetil L-karnitin kısa zincirli esterler olup, daha hızlı emilime uğrarlar ve biyoyararlılıkları L-karnitine oranla daha yüksektir (Marciani ve ark 1991). Karnitin, yağ asitlerinin asil grupları

ile esterleşerek asil karnitin türevlerine dönüşür. Bu türevler, yağ asitlerinin mitokondrilere taşınmasını sağlamanın yanı sıra asil CoA ve asetil karnitin halinde toksik metabolitlerin de mitokondriden uzaklaştırılmasında etkindir (Moreno ve ark 2005).

Beslenme ile yağ asitleri yetersiz alındığında vücutta depolanmış yağların β -oksidasyon oranı arttığından kaslarda ve karaciğerde karnitine olan gereksinim yükselir. Yağ asitlerinin fazla olması durumunda ise yağ asitlerinin bir bölümü vücutta birikirken, yağ asitlerinin vücuttan aşırı miktarda atılması sırasında detoksifikasyonun sağlanması için yine karnitine olan gereksinim artar (Kalaycıoğlu ve ark 2010). Ayrıca karnitin lipolizis, termogenezis, ketogenezis, antioksidan etki ve azot metabolizmasında da birçok reaksiyona katılır (Başpınar ve Kurtuluş 2003). Örneğin özellikle kış uykusuna yatan hayvanların ve soğuk iklimlerde yaşayan küçük vücutlu, kemirgen sınıfına giren, tüsüz, kılsız memelilerin kahverengi yağ dokularında, termogeneziste rol oynar (Borum 1983).

Yağ asitlerinin katabolizması için ana yol, yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı ve enerji amaçlı beta oksidasyonudur (Şekil 1.4). Kandan hücre içine alınan serbest yağ asitlerinin öncelikle hücre içinde asil-KoA esterinin şekillenmesi ile aktive edilmeleri gereklidir. Mitokondri iç zarında “asil-KoA sentetaz” enzimi orta zincir yağ asitleri (4-10 karbonlu) ve kısa zincir yağ asitlerini (asetat ve propiyonat) aktive eder. Kısa zincir yağ asitleri sitoplazmadan mitokondriye serbestçe geçebilirlerken uzun zincirli yağ asitleri (12-20 karbon ve yukarısı) geçemez. Dış zarın aşılabilmesi için adı geçen esterin karnitinle kombine olup asilkarnitine dönüşümü gereklidir (Pepine 1991, Arrigoni-Martelli ve Caso 2001). Asilkarnitin oluşum reaksiyonu "Karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-I)" enzimi tarafından katalize edilir. Bu kez mitokondri içinde, karnitin esterleri CPT-II ile CoA esterlerine geri dönüştürülür ve sonrasında bu esterler β -oksidasyon yoluna girebilir. Karnitin palmitoil transferazaktivitelerinin bozulması ile bazı hastalıklar arasında önemli bağlantılar bulunduğu araştırmacılarca tanımlanmıştır (McGarry ve Brown 1997, Ramsay ve ark 2001, Bonnefont ve ark 2004). Açlık, diyabet, hipertiroidi durumlarında CPT-I aktivitesinin artması yağ asidi oksidasyonunda karnitin rolünün bir göstergesidir (Bremer 1990, Hoppel 2003). Asilkarnitin mitokondriyal iç zarıdan geçişine mitokondriyal translokaz enzimleri aracılık ederler. Bunlar, hem serbest

karnitinin hem de esterlerinin zarlarda her iki yöne transportunu sağlarlar. Karnitin-asilkarnitin translokaz enzimi iç zar karnitin değişim taşıyıcısı gibi hareket eder, asilkarnitin içeri taşınır. İçtekizarın iç yüzeyinde bulunan "Karnitin palmitoil tranferaz-II (CPT-II)" enzimi, bu yüzeye taşınan asil grubunun KoA havuzundan çekilen KoA' ya transferini katalize eder, mitokondriyal matrikste tekrar asil-KoAşekillenir ve karnitin açığa çıkar (McGarry ve ark 1991).



Şekil 1.4. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı.

KZYA-kısa zincirli yağ asitleri, OZYA- orta zincirli yağ asitleri, UZYA-uzun zincirli yağ asitleri, CPT-karnitinpalmitoyil transferaz I, II.

L-karnitin konsantrasyonu; birçok metabolik hastalıklar ya da doğuştan gelen metabolizma bozukluklarına bağlı olarak değişebilir. Birincil L-Karnitinyetersizlikleri, lipit ve amino asit metabolizmasında genetik bozukluklara bağlı olabilir. İkincil eksiklikler serbest L-karnitinin düşük kullanılabilirliği ile karakterizedir. Hemodiyaliz ya da sürekli kullanılan bazı ilaçlar (antiepileptik, lipit düzenleyici lovastatin, antibiyotik ya da kemoterapötik gibi) ilave karnitin kullanımını gerektiren koşullar arasındadır (Kendler 1986, Cruciani ve ark 2009).

Karnitin eksikliğinin biyolojik olarak etkilerinin ortaya çıkması için normal değerinin %10-20 altına düşmesi gerekir (Stanley 1987).Karnitin eksikliği ayrıca

kardiyomiyopati, iskelet miyopatisi, hipoglisemi ve hiperamonyemi gibi çeşitli hastalıklara da yol açabilir (Stanley 2004).Crentsil (2010) iskelet miyopatisi, yorgunluk ve istemsiz kilo kaybı gibi tüm belirtilerin karnitin eksikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Karnitin yetersizliği, sağlıklı ve normal beslenen memelilerde sıklıkla rastlanılan bir durum değildir ancak anoreksi, kronik açlık, kalp damar hastalıkları, difteri, hipoglisemi, hiperlipidemi, infertilite ve miyopati gibi durumlarda ilave karnitin uygulamalarının gerekli olduğu bilinmektedir (Vitali ve ark 1995, Plioplys ve Plioplys 1997).

1. 8. Doğal Karnitin Kaynakları

Sağlıklı yetişkin bireylerde endojen plazma L-karnitin referans aralığı 38-44 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. L-karnitin düzeylerindeki bozukluklarının insan sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (Reuter ve ark 2008).

İnsanlarda L-karnitin % 25' i iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyinde sentezlenirken; %75' i kırmızı et, balık ve süt ürünleri gibi besin kaynaklarından elde edilmektedir. Ancak süt ve süt ürünleri ete oranla karnitin içeriği açısından daha yetersizdir. L-karnitin, ağırlıklı olarak birincil diyet yakıtı olarak yağ asitlerini kullanan dokularda yer almaktadır (Möder ve ark 2005).Bitkisel kökenli ürünler karnitin içeriği yönünden zayıftır. Meyve ve sebzelerde L-karnitin eser miktarlarda sentezlendiği, sadece avokado ve kuşkonmazın kayda değer miktarda karnitin içerdiği belirtilmiştir (Knuttel-Gustavsen ve Harmeyer 2007).

Seline ve Johein (2007), farklı gıdaların karnitin içeriklerini incelemişler ve hayvansal dokularda bitkisel dokulardan daha fazla miktarda karnitin bulunduğunu, en fazlada kanguru ve at kaslarında karnitinerastlandığını tespit etmişlerdir.

1. 9.Karnitin' in Lipit Metabolizmasına Etkileri

Yağ asitlerinin azalmış oksidasyonları (β -oksidasyon) ve lipogenezis sonucu vücutta trigliseritler birikir. Fruktöz zengin diyetle beslenen rat modellerinde bir yandan gliserol 3 fosfat öncül molekülleri ve trigliserit birikimi şekillenirken diğer yandan dalipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasını izleyerek lipit moleküllerinin

hidroliziyavaşlar ve hiperlipidemiağırlaşır. Keza fruktoz zengin diyetle beslenen ratlarda hepatosit HMGCoA redüktaz enzim aktivitesinin artışına bağlı olarak kolesterol seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Spence ve ark 1985). Ayrıca bu tarz beslenmeye bağlı şekillenen insülin rezistansında yağ asidi sentetaz ve asil CoA karboksilaz gibi lipogenik enzim aktivitelerinin artmasıyla hiperlipidemi şekillenir(Lee ve ark 1997).

Eksojen karnitin birincil etki olarak yağ asitlerinin asilkarnitin türevleri halinde mitokondrilere taşınmasını katalize ederek karaciğerde trigliserit sentezi için gerekli substrat olan yağ asidi miktarını azaltarak trigliserit sentezini baskılar. Bunun yanı sıra hiperlipidemi üzerindeki karnitin etkisi, aynı zamanda karnitinin glikoz kullanımına ve insülin etkinliğine etkisi ile devam eder. Glikoz kullanımını artırıcı etkisi piruvat dehidrogenaz aktivitesini artırıp intramitokondrial asetil-CoA/CoA oranının azalması ile ilişkilidir (Ferrannini ve ark 1988).

L-karnitin yağ asidi oksidasyonunu artırır (Laviano ve ark 1996),bunun sonucunda dolaşımdakiyağ asidi ve trigliserit seviyeleri azalır (Iimura ve ark 1985, Winter ve ark 1995).

L-karnitin ratlarda (Sidoriak ve Volgin 1996) ve menopoz sonrası dönemde bayanlarda (Lofgren ve ark 2005) lipit peroksidasyon düzeylerini sabittutarken, total lipit, fosfolipit, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)konsantrasyonlarını düşürmüştür.

Araştırmacılar karnitin ilavelerinin yaşlı rat modellerinde trigliserit, serbest yağ asitleri ve kolesterol değerleri yanı sıra canlı ağırlıklarda da azalma sağladığı, ancak belirtilen etkilerin genç ratlarda yaşlı hayvan gruplarında olduğu kadar belirgin olmadığını vurgulamışlardır. Yaşlı rat modellerindeilave karnitin aynı zamanda azalmış olan doku karnitin düzeylerinin de normal düzeylerine ulaşmasını ve antioksidan rezervlerin artışını sağlamıştır (Tanaka ve ark 2004).Yaşlı ratlarda ilave karnitin etkisiyle lipoprotein lipaz aktivitesine bağlı yağ asidi oksidasyonunun artarak hiperlipidemik etkinin azaldığı ve trigliserit ile LDL kolesterol düzeylerinin normal düzeylere yaklaştığı tespit edilmiş, kolesterol ester yıkılımının da karnitin

desteği ile arttığı ve hipokolesterolemik etkinin bu mekanizmaya dayalı gerçekleştiği belirtilmiştir (Tanaka ve ark 2004).

Maccari ve ark (1987),L-karnitin uygulanan sıçanlarda plazma trigliserit, kolesterol, fosfolipidler, esterleşmemiş yağ asidi ve LDLkonsantrasyonlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir.Esterleşmemiş serum yağ asidi konsantrasyonu karnitinden etkilenmemektedir (Carlson ve ark 2007).

Mansour (2006), deneysel radyasyona (gamma radyasyon) maruz bırakarak oksidatif stres oluşturduğu rat modellerinde; kontrol grubuna göre, trigliserit, kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde sırası ile %32, %66 ve %47 oranında belirgin ($P<0,001$) yükselme; karaciğer dokusu SOD, GSHPx ve GSH düzeylerinde ise yine sırası ile %33,3, 10,6 ve 36,6 oranlarında düşme olduğunu belirlemiştir. Karaciğer MDA ve NO değerlerinin de %38 ve 70 oranında artış gösterdiğini tespit etmiştir. Akciğer MDA ve NO değerlerinin ise %109 ve %164 gibi daha yüksek oranlarda artış oluştuğunu belirten Mansour (2006), radyasyon uygulaması öncesinde 5 gün art arda i.p. 250 mg/kg asetil L-karnitin (ALC) uygulamasının MDA ve NO değerlerinde %40 ve %67 düşüş, SOD, GSHPx ve GSH değerlerinde ise % 34, % 66 ve % 41 oranlarında artış oluşturduğunu saptamıştır. Rajasekar ve ark (2005), hiperlipidemik ratlarda L-karnitin takviyesinin VLDL-C ve VLDL-trigliseritlerin plazma düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir.

Yalçın ve ark (2007) da Japon bıldırcınlarında yaptıkları çalışmalarında;L-karnitin ilavesinin performansı olumlu yönde etkilediğini, serum kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Siegner ve ark (2010) ise lotus yaprağı ekstresi çözeltisinin ve L-karnitinin kombine bir şekilde tedavide kullanılmasını bunların tek tek kullanımı ile karşılaştırdıklarında, trigliserit birikiminde önemli bir azalma sağladığınıbelirtmişlerdir. Aynı zamanda lipit depolanması ile ilgili farklı yolları uyararak obezite tedavisi ve korunmada iyi bir potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir. Obez rat modellerinde yapılan araştırmada(Amin ve Nagy 2009) da, L-karnitin serum TG, VLDL, TK ve LDLde önemli düşüşler sağladığı ortaya konmuştur.Ayrıca obez farelerin iskelet kaslarında TK seviyesi L-karnitin etkisi ile belirgin oranda azalma göstermiştir (Rajasekar ve

Anuradha 2007).Elgazzar ve ark (2012), Yeni Zelanda tavşanları ile yaptıkları çalışmalarında L-karnitin takviyesinin serum total kolesterol (TK), trigliserit (TG), LDL-C ve VLDL seviyelerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermişleridir.

Müller ve ark (2002), sağlıklı yetişkin bireylerde 10 gün süreli ilave karnitin verilmesinin serum L-karnitinkonsantrasyonlarını anlamlı olarak arttırdığını, serum glikoz, HbA1c, TG, TK, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde ise değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir.

Yang ve ark (2012) gümüş levrek balıklarıyla yaptıkları çalışmada; balık yemlerinde takviye L-karnitin büyüme geliştirilmesi konusunda olumlu etkileri ortaya konmuştur. Aynı çalışmada kas karnitin düzeylerinin arttığı, intraperitonel yağ oranının ve de tüm vücut içeriğinin azaldığı belirtilmiştir.

1. 10. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

Mitokondri içerisinde asetil-CoA'nın azalması sonucu piruvat dehidrogenaz (PDH) kinaz aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak da piruvat dehidrogenazın daha aktif olması; sonuç olarak glikoz oksidasyonunu artırması beklenir. PDH kinaz, PDH enzim kompleksi içerisinde görevli 2 reg latorik enzimden biri olup, PDH aktivesini kontrol altında tutar. Asetil-CoA/CoA oranı ise enerjinin karbonhidratlardan ya da lipitlerden sağlanacağının belirleyicisi olarak işlev görür. Söz konusu oranda ki azalma PDH enzimini aktive ederken, peroksizomal asetil karnitin aracılığıyla malonil-KoA transferaz üretiminde artma ve son olarak da uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matriks içine ulaşmasının engellenmesi izler. Malonil CoA, CPT1 enziminin inhibitörüdür, yağ asidi oksidasyonunu kontrol altında tutar. Araştırıcılar (Broderick ve ark 1992), kalp kası mitokondrilerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında; karnitin, özellikle de propionil L-karnitin ilavelerinin, PDH enzimindeki inhibisyonunu yavaşlattığını, bunu da karnitin etkisi ile mitokondri içerisine asetil gruplarının girişinin kolaylaştırılıp asetil karnitin oluşumunun hızlandırılması ile gerçekleştirildiğini savunmuşlardır. Bu şekilde, glikozun (piruvat) oksidasyonunun uyarılması ile aşırı laktat birikiminin önüne geçilerek, dokuların laktik asit toksikasyonundan korunduğu savunulmuştur. Araştırmacılar (Broderick ve ark 1992, Calvani ve ark 2000), karnitin sadece yağ

asidi oksidasyonunu uyarmasından öte kaslarda glikoz-yağ asidi oksidasyon dengesini oluşturmada etkin olduklarını savunmaktadırlar. Karnitinin bu etkinliği de özellikle diyabet, açlık gibi enerji dengesi bozukluklarına neden olabilen şartlarda kendini göstermektedir (Cave ve ark 2008, González-Ortiz ve ark 2008).

Bazı araştırma sonuçları; karnitin takviyesi ile yağ oksidasyonunun arttığını ve glikoz tüketiminin azaldığını göstermektedir (Bacurauve ark 2003, Stephens ve ark 2007). Buna karşın diğer bazı çalışmalarda ise karnitin takviyesi ile glikoz ve laktat konsantrasyonları ile yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine hiçbir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Broad ve ark 2005, Eroğlu ve ark 2008). Bu verilere benzer şekilde Mojtaba ve ark (2012), heparin enjeksiyonu ve L-karnitin takviyesinin kombine edilerek uygulandığı bir denemede kan glikoz ve laktat konsantrasyonlarında herhangi bir değişikliğin oluşmadığını ileri sürmüşler, De Preter ve ark (2011) da karnitin ilavesinin bütirat oksidasyon oranında herhangi bir artışa neden olmadığını bildirmişlerdir.

Sutton-Mcdowall ve ark (2012) karbonhidrat yokluğunda L-karnitinin erken sığır embriyo kültür ortamında, embriyo gelişimine katkı sağladığını ifade etmişlerdir. Aynı makalede karbonhidrat varlığında ise L-karnitin embriyo gelişimine olumlu etkisinin daha fazla olduğu belirtilmiştir.

İnsülin direncinin obez sıçanlarda araştırıldığı çalışmada (Cave ve ark 2008), karnitin glikoz toleransı ve enerji harcamasını artırdığı belirtilmiş; González-Ortiz ve ark (2008) ise tip 2 diyabet hastalarında L-karnitin uygulamasının insülin duyarlılığını artırmada ve lipid profilini değiştirmede etkisinin olmadığını vurgulamışlardır.

1. 11. Protein Metabolizmasına Etkileri

Piruvat, yağ asitleri ve amino asitlerden elde edilen asetil-CoA, geri dönüşebilir bir şekilde, iç zara bağlı mitokondrial matriks enzimi, karnitin asetiltransferaz (KAT) tarafından, karnitin varlığında asetilkarnitin ve KoA' ya dönüştürülür. Bu işlem yağ asidi oksidasyonu ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün devam etmesine olanak sağlar veserbest koenzim A'lar yenilenir. Asetil grupları; sterol, yağ asitleri ve keton cisimleri sentezine katılır (Kerner ve ark 2011).

L-karnitin tükenmesi sonucusadece lipit metabolizması değil aynı zamanda insülin-aracılı glikoz kullanımıyolları, dallanmış zincirli aminoasit katabolizmasının düzenlenmesi ve sonuçta tüm organizmanın protein dengesiolumsuz etkilenebilir (Hoppel 2003).

1. 11. 1. Dallanmış Karbon Zincirine Sahip Aminoasit Metabolizmasındaki Rolü

Karnitin; löysin, izolöysin, valin gibi dallanmış aminoasitlerin oksidasyonunu uyarır. Mitokondriye dallı zincirli α -oksoasitlerin girişı arttığı zaman, hemendallanmışasil karnitinler oluşmaktadır. Löysin, izolöysin ve valinin, dallanmışasil-karnitin yoluyla mitokondri ve peroksizom dışına taşınması,bu aminoasitlerin katabolizmalarında oldukça önemlidir. Çünkü löysin katabolizması sonucu oluşan izovaleril-CoA'nın mitokondri dışına taşınması karnitin yetmezliği halinde aksayacak ve izovaleril-CoA birikimi sonucu izovalerik asidemi gibi metabolik değişmeler ortaya çıkabilecektir (Bremer 1990, Hoppel 2003).

1. 12. Karnitin ve Antioksidan Savunma

Uzun yıllardan bu yana aldehidik lipit peroksidasyon ürünlerinin, hücre zarında iyon taşıyıcı proteinlerinin bütünleşmesini engellediği bilinmektedir. Örneğin koroner arterlerin oksijen radikallerinin etkisine maruz kalması sonucunda hücre zarı sodyum pompaları tahribata uğramaktadır (Elmoselhi ve ark 1994).

Organizma içerisinde bulunan alfa tokoferol, askorbik asit ve L-karnitin güçlü antioksidan özellikteki bileşiklerdir ve özellikle lipit peroksidasyonunu belirgin şekilde inhibe etmektedirler. Potansiyel antioksidan özelliklerinden dolayı bu yapıların oksidatif strese bağlı kronik hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (Balercia ve ark 2005).

Serbest oksijen radikalleri hücre ve dokularda birikerek birtakım hasarlar oluştururlar. Omega 3 yağ asitlerinin bu hasarları önlemede 2 metabolik yoldan etkili olduğu ileri sürülmektedir (Masters 1996, Özgöçmen ve ark 2000);İlk yol ω -3 yağ asitleri hücre içinde peroksizomlarda CAT düzeyini artırır ve hücre içinde serbest radikallere karşı savunmada artış şekillenir. İkinci metabolik yol ise ilave edilen ω -3 yağ asitleri hücre zarlarındaki diğer PUFA ile yer değiştirirler ve zarları hasara uğratmak üzere etkili olabilecek olan süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve

hidroksil radikalleri ile savaşırlar. Omega-3 yağ asitlerinin hücre zarlarını koruyucu bir diğer etkisinin de indirek yoldan gerçekleştiği belirtilmekte; ω -3 yağ asitlerinin etkisiyle önemli bir antioksidan olan vitamin E' nin hücre zarı yapısına katılması teşvik edilerek zardaki lipid peroksidasyon riskinin azaltılabileceği savunulmaktadır (Chautan ve ark 1990).

Antioksidan savunmada etkili ögeler birbirlerinin etkilerini dengelemek üzere aktivite gösterirler. Örneğin, hipertansif ratlarda glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin azalması sonucu, hidrojen peroksit (H_2O_2)'in suya ve oksijene dönüşümü gerilerken, katalaz (CAT) aktivitesi artar (Gómez-Amores ve ark 2006). Ancak araştırmacılar (Gómez-Amores ve ark 2006), propiyonil L-karnitin(PLC) ilaveleri sonucunda hipertansif rat modellerinde hem GPx hem de CAT aktivitelerinin H_2O_2 ' leri detoksifiye etmek üzere birlikte artış gösterdiklerini belirtmişlerdir. Aynı denek modellerinin normotansif ve hipertansif gruplarında lipid peroksidasyon oranları (TBARS) ile trigliserit ve kolesterol düzeylerinde belirgin azalmalar gözlenmiştir (Gómez-Amores ve ark 2006).

Karnitinin etki mekanizmasının PLC' deki karnitin parçacığının karnitin asiltransferaz tarafından aktive edilmesi ile gerçekleştiği (Di Lisa ve ark 1989) belirtilmiştir. Hiperlipidemik hayvan modellerinde karnitinin etkileri daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (Spagnoli ve ark 1995).

Askorbik asit düşük konsantrasyonlarda demir ve bakır ile kombinasyon halinde reaksiyona girerek prooksidan olarak etkilidir. Yüksek konsantrasyonlarda ise antioksidan etki gösterir (Juliet Arockia Rani ve Panneerselvam 2001).

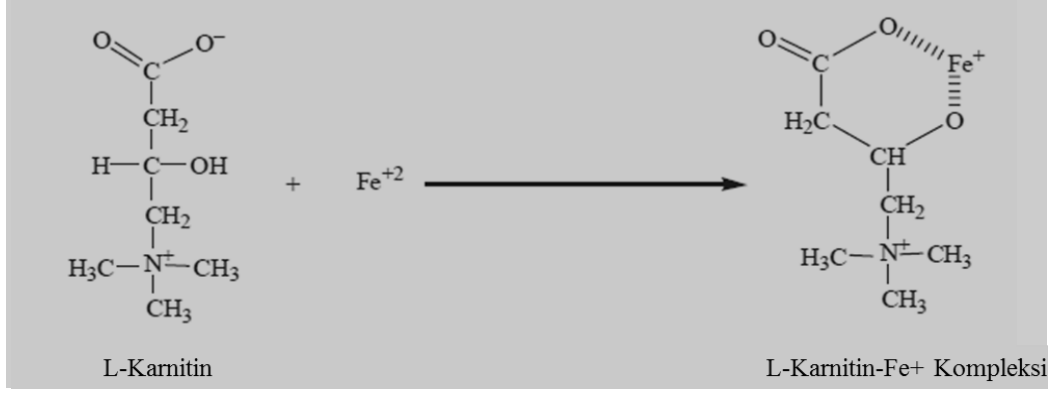
Juliet Arockia Rani ve Panneerselvam (2001)' a göre karnitin ilaveleri iki metabolik yoldan askorbik asit konsantrasyonunu artırır: 1. Rebouche ve Engel (1980) ile Kalaiselvi ve Panneerselvam (1998)' in da çalışmalarında destekledikleri gibi, askorbik asit karnitin sentezinin kofaktörlerinden biri olduğu için ilave karnitin organizmada askorbik asidin birikimini sağlar. 2. L-karnitin aynı zamanda bir şelator (Koudelová ve ark 1994, Rauchová ve ark 1998) olduğu için lipid peroksidasyonuna neden olabilecek demir iyonlarına karşı askorbik asit yerine geçerek, askorbik asidin oksitlenmesini önler. L-karnitin ilaveleri ile glutasyon (GSH) ve askorbik asit konsantrasyonlarında ortaya çıkan artışlarla ratlarda vitamin E konsantrasyonunda da

dolaylı artışlar oluşabilir(Juliet Arockia Rani ve Panneerselvam 2001).Bu fonksiyonlar özellikle demir bağımlı gerçekleşen lipit peroksidasyonlarını (Haber Weiss reaksiyonu) önlemede karnitinin önemini ortaya koyar. Karnitin, bir antioksidan olarak hücrel hasarı önler, ATP üretimini sağlar (oksidatif fosforilasyon), hücrede protein sentezi ve diğer hücrel olayları aktive ederek protein sentezine bağılı olarak enzimleri aktive eder ve GPx, glutasyon redüktaz (GR), süperoksitdismutaz (SOD), CAT gibi enzimatik, GSH, askorbik asit, vitamin E gibi enzimatik olmayan antioksidanların aktivasyonlarını düzenler (Gómez-Amores ve ark 2006).

Gómez-Amores ve ark (2006), spontan hipertensif şartlarda bulunan rat modellerinde normal şartlarda düşük GSHPx aktivitesi ve buna bağılı olarak artan H₂O₂ seviyelerinin, organizmanın karşılıklı antioksidan savunması gereğince CAT aktivitesini artırarak normal düzeyine düşürürken, ratlara PLC (propionil L-karnitin) desteğinin verilmesini takiben GSHPx ve CAT aktivitelerinin birlikte artarak H₂O₂'leri ortadan kaldırmada birlikte hareket ettiklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar (Gómez-Amores ve ark 2006), deneme grubunda TBARS düzeylerinin de PLC uygulamaları ile daha düşük seviyelere gerilediğini bildirmişlerdir.

Muthuswamy ve ark (2006), L-karnitin ve lipoik asidin tek ve kombine şekilde ilavelerinin yaşlı ve genç rat gruplarında beyin dokusu GPx ve GR aktivitelerine etkileri yönünden karşılaştırmışlar; söz konusu katkıların sinerjik etkili olarak yaşlı rat gruplarında belirtilen antioksidan enzimlerde küçük fakat önemli artışlar gösterdiğini ancak aynı etkinin genç grupta gözlenmediğini belirtmişlerdir.

Antioksidan etkinlikte L-karnitinin serbest Fe, Cu gibi metaller ile şelat yapma özellikleri önem taşır. L- karnitin -OH ve karboksil grupları ile Fe⁺², yi bağlar (Gülçin 2006).



Şekil 1.5. Fe + iyonlarının karnitinle şelat oluşturması (Gülçin 2006).

Bileşimlerinde iki ya da daha fazla -OH, -SH, -COOH, -PO₃H₂, C=O, -NR₂, -S- ve -O- gibi fonksiyonel grup bulunduran bileşikler metal şelasyon aktiviteleri yönünden etkindirler (Yuan ve ark2005).Gülçin (2006);L-karnitinin 30 µM Fe iyonu ile şelat oluşturma oranının %98,9 olduğunu bildirmiştir. Alfa tokoferol, trolox ve EDTA' nın 30 µg/mL' nin şelat oluşturma oranlarını sırası ile % 39,7, %35,8 ve % 80,7 olarak bulmuştur.

Kronik hiperlipidemide artan lipitkonsantrasyonuna bağlı olarak antioksidan savunma aktive olur, zamanla GSH ve vitamin B₆ düzeyleri düşer ve peroksidasyon hızı artar (Iwana ve Okada 1982, Niki ve ark 1984). Karnitin aynı zamanda tiyol (SH)gruplarının ve metiyoninin plazma ve dokularda birikimini sağlayarak bu antioksidanların etkisi ile normal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesinde dolaylı etkiler sağlar (Khairallah ve Wolf 1985). Karnitin ayrıca düşük moleküler ağırlıklı -SH gruplarını (GSH, homosistein, sistein) ve lipitleri, peroksinitrit (ONOO-) oksidasyonuna karşı koruyucu etki de gösterir (Kolodziejczyk ve ark 2011).

Karnitin ilavelerinin aynı zamanda endojen karnitin sentezini dolaylı olarak aktive ettiği belirtilmektedir (Dayanandan ve ark 2001). Araştırmacılar karnitin uygulamalarının vitamin B₆(PLP- pridoksal fosfat) sentezini uyarak β-hidroksi-N-trimetillizin aldolaz aktivitesini artırdığını, sonucunda da β-hidroksi-N-trimetillizin' in karnitin biyosentezinde önemli ön maddeler olan glisin ve trimetilaminobutiraldehite dönüşümünün katalize edildiğini (Khairallah ve Wolf 1985) ifade etmektedirler. Hiperlipidemide de azalan GSH ve vitamin B₆düzeylerinin

karnitin biyosentezinin azalmasına bağlı olarak şekillendiği görüşü bu hipotezi desteklemektedir (Iwana ve Okada 1982, Niki ve ark 1984).

L-karnitin;hücre zar yapısı için gerekli fosfolipidlerin sentezini artırarak ve fosfolipidlerin yeniden asillenmesini sağlayarak, zar yapısı bütünlüğünün sağlanması ya da hasarlarının onarımını gerçekleştirir (Kashiwagi ve ark 2001). Gençlere oranla yaşlı ratlardaki lipit peroksidasyonun artması ve antioksidan etkiye sahip olan SOD, GSH ve CAT enzimleri ile C ve E vitaminlerinin azalması; karnitin ilaveleri ile de artış gösterebilmeleri bu görüşü desteklemektedir (Schnackenberg ve Wilcox 2001, Gülçin 2006).

Kızıltunç ve ark(1998), romatoid artritli bireylerde karnitin düzeylerinin normal bireylere göre daha düşük olduğunu;imen ve ark (2000), bu düşüşün doku hasarına bağlı olarak şekillendiği vurgulanmışlardır. Jaswal ve ark (2003) ise GSH konsantrasyonlarının da dştğnbildirmişlerdir. Farklı hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarla (Dökmeci ve ark 2005, Sundaram ve Panneerselvam 2006) elde edilen sonuçlara destek olabilecek nitelikteki sonuçlar Taştekin ve ark (2007) tarafından da bulunmuştur. Taştekin ve ark (2007) deneysel olarak artritisi oluşturdukları ratlarda alfa lipoik asit ve karnitin ilavelerinin lipit peroksidasyonunu azaltırken, GSH düzeyi ile GSH-Px aktivitesini artırabildiğini; SOD aktivitelerini ise değiştirmediğini saptamışlardır. Yine aynı çalışmada plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ile karnitin konsantrasyonları arasında negatif korrelasyon belirlenmişlerdir.Karnitin ve lipoik asit ilavesini takiben ise bu negatif korrelasyonun plazma karnitin düzeyleri lehine dönüştüğünü belirlemişlerdir.

Deneysel olarak kronik renal bozukluk oluşturulan (şener ve ark 2004) rat modellerinde de incelenen plazma ve doku (böbrek, kalp, aort, corpus cavernosum) MDA, GSH, SOD, GPx, CAT değerlerinin L-Karnitin ilavesi ile değişim gösterdiği, oksidatif stres (MDA-LPO) değerlerinde ise belirgin azalma bulunmuştur. Aynı çalışmada renal bozukluk oluşturulmuş grupta artan oksidatif hasara bağlı olarak GSH kullanımının artışı ve sonuçta GSH değerlerinde düşüş, SOD ve CAT aktivitelerinde de benzer azalmalar gözlemlenmiştir. L-karnitin ilavelerinin söz konusu değerleri sağlıklı rat grupları ile karnitin ilaveli diğer grup değerlerine yaklaştırdığı tespit edilmiştir.

Kalaiselvi ve Pannerselvam (1998)' a göre; ilave karnitin uygulamaları gençlere oranla yaşlı ratlarda daha belirgin etkilerle ortaya çıkmakta; bunun en önemli nedeninin ise yaşlılık dönemlerinde plazma ve doku karnitin konsantrasyonlarında endojen sentez yetersizliğine bağlı olarak gelişen düşüşler olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle yaşlı ratlarda gençlere oranla ilave karnitin emilimi, gereksinimin karşılanması için daha hızlı gelişir. Gençlerde karnitin konsantrasyonları normal şartlarda yeterli düzeylerde olduğundan yaşlılara oranla emilimden çok, atılım daha hızlı gelişmektedir (Kalaiselvi ve Pannerselvam 1998). İlerleyen yaş ile birlikte hücrede okside olmuş protein oranının dolayısı ile hücre hasarın da artış gösterdiği diğer bir bulgudur. Lambert ve ark (2009) genç ve yaşlı ratlarda 21 gün süreli verdikleri L-karnitin sadece yaşlı rat gruplarında plazma ve doku karnitin düzeylerine etkili olduğunu, endojen karnitin sentezinin daha yüksek olduğunu düşündükleri genç grupta ise ilave karnitin uygulamasının plazma doku karnitin konsantrasyonlarına etkili olmaktan uzak kaldığını vurgulamışlardır.

Karnitin, protein oksidasyonunun klinik göstergesi olan protein karbonil (PCO) oranlarında da tıpkı lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA (TBARS-LPO) da olduğu gibi belirgin artışlar oluşturur (Youngman ve ark 1992, Çakatay ve ark 2001).

Bir antioksidan olan L-karnitin takviyesi ile oksidatif strese eşlik eden bir artış olmadan mitokondriyal fonksiyonda artış ve genel metabolik aktivitede olumlu etkiler elde edilebilmiştir (Arrigoni-Martelli ve Caso 2001, Hagen ve ark 2002). Oksidatif stres boyunca artan hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonları ksantini okside ederek süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$)' na dönüşümünü katalize eden ksantin dehidrogenazın, ksantin oksidaza dönüşümüne neden olur (Annunziato ve ark 2003). Bu etkiler özellikle yaşlanma sürecinde daha fazla oksidatif strese maruz kalmaya da bağlı olarak SOD aktivitesinde belirgin azalmalara neden olabilmektedir. L-karnitin ve alfa lipoik asit ilavelerinin etkisi ile azalan SOD aktivitelerinin yeniden yükseliş gösterdiği tespit edilmiştir (Muthuswamy ve ark 2006).

Glutasyon (GSH), GPx enziminin substratıdır ve bu fonksiyonda CAT enziminden daha aktiftir (Spector ve ark 1993).GSH düzeyindeki azalma sonucunda serbest radikal üretiminde zincirleme artışlar şekillenerek mitokondrial

bozukluklar ve sonuçta negatif enerji dengesi şekillenir (Jurma ve ark 1997). Araştırmacılar GSH' ın karnitin aktivitesini teşvik ettiğini göstermişlerdir (Fariello ve ark 1988, Sushamakumari ve ark 1989). GSH, oksidatif stresin derecesini değerlendirmede kullanılabilen diğer önemli bir parametre olup, organizmada sıklıkla oluşan ve serbest radikal olmadığı halde öncül madde olarak oldukça aktif olan; özellikle de OH $\cdot$ radikalinin ortaya çıkışını indükleyen H₂O₂' in (Gülçin 2006) ortadan kaldırılmasında birincil derecede sorumlu olan bir antioksidandır.

Katalaz, yeniden aktive olmak için indirgenmiş NADPH' lara gereksinim duyan bir enzimdir. Karnitin etkisi ile CAT aktivitesinde gözlenen artışlar, G6PD (glikoz 6 fosfat dehidrogenaz) etkisi ile HMP (hegzoz monofosfat) yolunda NADPH' ların düzeyinin artmasına bağlıdır. Lipoik asit hücrelere glikoz girişini uyararak pentoz fosfat yolu ve oksidatif fosforilasyon hızını artırır. Buna bağlı olarakda özellikle GSH, CAT gibi antioksidanlarla kararsız yapıdaki oksidan maddelerin indirgenmesi için organizmada hazır bulunması gereken NADPH' ların düzeyleri yükselir. Bu mekanizmaların aktive edilmesinde L- karnitin uygulamalarının lipoik asit ile de desteklendiği çalışmalara sıklıkla rastlanılmaktadır (Muthuswamy ve ark 2006).

Araştırmacılar (Muthuswamy ve ark 2006) artan yaş ile glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim aktivitesinde düşüş ve buna bağlı olarak hegzos mono fosfat (HMP) yolu ile üretilen (G6PD katalizörlüğünde) NADPH düzeylerinde de azalmaya işaret etmişler; yaşlı rat modellerinde L-karnitin ilavesi ile artan CAT aktivitesi ile G6PD aktivasyonunun sağlandığı ve böylece NADPH düzeylerinde gerçekleşen artış sonunda CAT enzim rejenerasyonunun gerçekleştiği (Alvarez ve ark 1993) prensibini desteklemişlerdir.

1. 13. Karnitin ve Egzersiz

Son yıllarda egzersizin radikal üretimi ve antioksidan sisteme etkileri, üzerinde yoğun çalışmalar gerçekleştirilen bir alan olmuştur. Konu üzerindeki yoğunlaşmanın altında yatan en önemli neden, yorucu (tükenme) egzersizlerde serbest radikallerin arttığının saptanmış olmasıdır. Karnitin uygulamalarının sporcularda performans artırıcı etkileri yanında, özellikle yoğun egzersizlerde artan

radikal oluşumuna bağlı olumsuz reaksiyon etkilerini azaltabileceği belirtilmektedir (Ho ve ark 2010, Şıktar ve ark 2011)

Fiziksel aktivite ve egzersiz sırasında artan kas kontraksiyonları, enerji tüketimi ve metabolik aktiviteyi önemli ölçüde hızlandırmaktadır. Metabolik aktiviteye bağlı olarak kullanılan oksijen ve mitokondriyel elektron transport zincirinden elektron sızıntısı artmakta, sonuçta süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali başta olmak üzere birçok reaktif oksijen türü açığa çıkmaktadır. Organizmada, vücut ağırlığı, günlük alınan gıda ve kalori oranı arttıkça bu oksijen türlerinin açığa çıkma miktarı da artmaktadır (Balcı ve ark 2011). Özellikle tükenme egzersizlerinin olumsuz etkilerinin belirtilen koşullarda daha net ortaya çıktığı da belirtilmektedir.

Egzersiz sırasında L-karnitin takviyesinin plazma glikoz düzeylerine herhangi bir etkisi ise gözlenmemiştir (Panjwani ve ark 2007, Mojtaba ve ark 2009).Özellikle tükenme egzersizlerini kapsayan çalışmalar için L-karnitin oral kullanımına oranla intravenöz uygulamasının doğal olarak daha kısa sürede etki sağladığı ve bu nedenle tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Şıktar 2008).L-karnitinin yorucu egzersizin tetiklediği MDA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Şıktar ve ark 2011). L-karnitin tedavisiyle fiziksel aktivitede (ortalama hız ve kat edilen mesafe) artış gözlemlenmiştir (Busquets ve ark 2012).

Gültürk ve ark (2007) elde ettikleri bulgulara göre, karnitinin sıçanlarda yüzme egzersizine dayanıklılıksüresini artırdığını tespit etmişlerdir.Araştırmalar karnitin takviyesinin dayanıklılık performanslarında artışa ve egzersiz sonrası plazma laktat konsantrasyonunda azalmaya neden olduğunu ortaya koyarken (Karlic ve Lohninger 2003, Stephens ve ark 2007); Ho ve ark (2010) da genç insanlarda L-karnitin takviyesinin egzersizden sonra dokulardaki kimyasal hasarı azalttığını ve kas dokusunun onarım sürecini kısalttığını ifade etmişlerdir.

1. 14. Karnitin ve İmmun Sistem

L-karnitin, dolaşımdaki lenfositlerde yüksek oranlarda bulunur ve bu hücrelerin apoptozise uğramasını geciktirerek, mitojenik aktivitenin artmasına yardımcı olur(Deng ve ark 2006). Karadeniz ve ark (2008),düşük enerjili yemlerle

beslenen broyler piliçlerine ekzojen olarak verilen karnitinin timus, dalak ve sekal tonsillerinde yangı hücrelerinin infiltrasyonunu azalttığını ileri sürmüşlerdir.Öte yandan Janssens ve ark (2000) da yaptıkları çalışmadaL-karnitinin yetişkin dişi güvercinlerdeIgG ve IgM antikor yanıtlarını artırarak immun sistemi düzenlediğini bildirmektedirler.

1. 15. Karnitin ve Fertilité

İnsan vücudu içinde; erkek üreme sisteminde, L-karnitin serbest ve en yüksek düzeyde epididimal sıvıda bulunur. L-karnitin sperm hücresi mekanizmasında önemli bir role sahiptir. Serbest ve asetillenmiş formu doğrudansperm metabolizmasını ve olgunlaşma sürecini etkiler (Agarwal ve Said 2004, Ng ve ark 2004).Matalliotakis ve ark (2000) tarafından karnitinin yoğun olarak epididimide bulunduğu, sperm metabolizmasında karnitinin asil karnitine dönüşümünün önemli bir yer tuttuğu ve asil karnitinin normal spermatozoada karnitinden çok daha yüksek oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir.

Son zamanlarda bazı yayınlarda karnitin ve asetillenmiş formunun erkeklerde erektil fonksiyon bozukluğunda kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (Cavallini ve ark 2005). Ayrıca astenozoospermi bulunan hastalardakarnitin takviyesinin sperm kalitesini ve miktarını artırdığı bildirilmiştir(Lenzi ve ark 2003, Balercia ve ark 2005).Seminal karnitin konsantrasyonu; sperm sayısının yanı sıra sperm hareketliliği ve morfolojisi ile de pozitif ilişkilidir (Zopfgén ve ark 2000, De Rosa ve ark 2005).İnfertil hastalarda ise seminal plazma total karnitin düzeyinin düşük bulunması ve karnitin takviyesiyle üreme fonksiyonlarında gelişmelerin saptanması (Matalliotakis ve ark 2000, Gürbüz ve ark 2003, Lenzi ve ark 2003), bu konudaki hipotezleri desteklemektedir.

İnfertil erkeklerde L-Karnitinuygulamaları sonrası sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinde (Kozink ve ark 2004, Jacyno ve ark 2007, Abd-Allah ve ark 2009, Yeste ve ark 2010), sperm miktarında (Moradi ve ark 2010) artışlar gözlenmiştir.L-karnitin, yağ asidi metabolizmasınıdüzenleyerek sperm hareketliliğini arttırır (Dökmeci 2005). Aliabadi ve ark (2012) farelerde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, L-karnitin ve l-asetil karnitin uygulamalarının sperm hareketliliği ve kromatin kalitesini artırdığını bildirmişlerdir.Banihani ve ark (2012)L-karnitinin sperm

canlılığı ve bazal DNA oksidasyonu önemli ölçüde etkilemezken, in vitro inkübasyon ve santrifüj süresince sperm hareketliliğini artırdığını bildirmişlerdir.

L-karnitin, radikal oksijen türleri (ROT)' un üretimini azaltarak spontan gebelik oluşumuna da dolaylı destek sağlayabilmektedir (Vicari ve Calogero 2001).

1. 16. Karnitinin İnsan Hekimliğinde Kullanımı

L-karnitin, enerji metabolizmasındaki önemli görevi ve sağladığı faydalardan dolayı, insan sağlığı çalışmalarında ve hekimlikte son yıllarda yaygın olarak kullanılan alternatif bir tedavi ajanıdır. L-karnitin en çok yaşlanmayı geciktirme (Kalaiselvi ve Panneerselvam 1998), hafızanın geliştirilmesi (özellikle Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklardan korunmada) (Hagen ve ark 2002, Traina ve ark 2008), kalp hastalıklarından korunma (Lopaschuk 2000), perifer damar hastalıkları (Brevetti ve ark 1999, Dayanandan ve ark 2001) ve kronik böbrek yetmezliği (Veselá ve ark 2001, Şener ve ark 2004), hiperkolesterolemi (Sayed-Ahmed ve ark 2001), sinirsel rahatsızlıklar ve depresyon (Garzya ve ark 1990), hipertansiyon tedavilerinde (Rajasekar ve ark 2007), dengeli beslenme, diyet, obezite ve diyabet tedavisi (Malone ve ark 1999, Stephens ve ark 2006), bağışıklık sisteminin desteklenmesinde (Thangasamy ve ark 2008), sperm olgunluğu ve hareketliliğini geliştirme (Moradi ve ark 2010) ile sporcu sağlığı ile ilgili konularda (Wächter ve ark 2002) fonksiyonel ve tedaviye destek preparatları amacı ile kullanım alanı bulmaktadır.

Bueno ve ark (2005) propiyonil-L-karnitin ve L-karnitin hipertansiyonlu ratlarda endotel fonksiyon bozukluğunu kısmen giderebildiğini, hipertansiyona karşı korunmada bu mekanizmanın etkinliğini tespit etmişlerdir.

Miguel-Carrasco ve ark (2010) çalışmalarında L-karnitin ile tedavi edilen hipertansif sıçanlarda arteriyel kan basıncı ve kalp hızında azalmanın yanında kalp antioksidan enzimlerinde bir artış gözlemlenmiştir. Oyanagi ve ark (2011), rat kalbinden izole edilmiş mitokondrilerde yüksek karnitin ilavelerinin (5 mM) yağ asitlerinin β -oksidasyonunu hızlandırarak mitokondriyal zar sabitliğine katkı sağlanabildiğini ileri sürmüşlerdir. Ueland ve ark (2012) kalp yetmezliğinin patojenezinde karnitin metabolizmasının bozulmasının rolü olabileceğini ve bu

hastalardakarnitin türevlerinin tedavide prognostik bilgi verebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan çalışmalarda L-karnitinin antikanserojenik ajanların toksik etkilerine karşı oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (Miguez ve ark 1998, Andrieu-Abadie ve ark 1999).L-karnitin, iskelet kası içinde proteolitik aktiviteyi hafifletebilir ve aynı zamanda canlılarda kanser vakalarında görülen kas erimesini ve beden zayıflığını da kısmen tolere edilebilir düzeyde tutabilir. (Busquets 2012).

1. 16. 1. Karnitinin Veteriner Hekimlikte Kullanımı

Vücut karnitininin % 20' sini oluşturan asilkarnitinin, yüksek verimli hayvanlarda fazla bulunması durumunda enerji açısından söz edilebilir. Çünkü asilkarnitin düzeyinin belirgin olarak artması genellikle lipolize bağlı olarak kanda karnitini bağlayabilecek serbest yağ asidi düzeyinin artması olarak yorumlanabilir, dolayısı ile artan lipoliz, enerji açığını ve artan lipid yıkımını ifade eder (Çitil 2002). Keza abomazum kaymalı, ketozisli ve retensiyon sekundinarumlu hayvanlarda klinik olarak ester karnitin seviyeleri normal hayvanlara oranla yüksektir. Bu tür klinik vakalarda karnitin (3g/gün) verilmesi ile serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ve keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanımı artırmış, kanda glikoz düzeyleri yükseltmiş ve ketozisli hayvanlarda özellikle erken evrede karnitin uygulamalarının tedavi edici etkisinin olabileceği vurgulanmıştır (Erfle ve ark 1971).

Verim performansı açısından ekonomik önem arz eden süt ineği, yumurta tavuğu ve broylerlerde yapılan farklı çalışmalarda da günlük olarak uygulanan karnitin; et, süt ve yumurta verim performanslarında belirgin artışlar sağladığı, bu hayvan türlerine özgü şekillenen ve metabolik olarak sık görülen bozuklukları engelleyerek metabolizmayı desteklediği belirtilmiştir (Newton ve Burtle 1992,Harmeyer ve Schlumbohm 1997, Çitil 2002).Kanatlı yemlerindeki aflatoksin kontaminasyonundaiçme suyuna L-karnitin ilavesinin etkili bir koruma oluşturabileceği de bildirilen(Çitil ve ark 2007) etkiler arasındadır.

Ruminantlara ilave karnitin verilmesi ile trigliserit, kolesterol, üre, glikoz, T₃ ve T₄ gibi enerji metabolizması göstergeleri olan biyokimyasal parametrelerde anlamlı pozitif değişimler saptanmıştır (Çitil ve ark2009).

Karnitinin sığır yetiştiriciliğinde karkas kalitesini geliştirebileceği ileri sürülmüştür (Greenwood ve ark2012).Sutton-McDowall ve ark (2012) isesığır embriyo üretimi sırasında uygulanan L-karnitin, in vivo ve in vitro embriyo üretimi arasındaki gelişme farklılıklarının azaltılmasında etkili potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Peripartum dönemdeki yağlı kuyruklu koyunlarda L-karnitin enerji metabolizması üzerine etkisinin incelendiği çalışma (Pancarcı ve ark 2007) sonucunda; periparturient dönemde L-karnitin uygulamasının serum β -hidroksibutirik asit (BHBA), trigliserit ve glükoz konsantrasyonlarına etkisi olmaksızın, serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalmaya neden olduğusaptanmıştır.

Rabie ve ark (1997), enerji düzeyleri aynı ancak sırasıyla %18, %20 ve %22 ham protein içeren rasyonlara L-karnitin ekledikleri çalışmalarında, ham protein düzeylerinden bağımsız olarak, L-karnitin eklenmesinin, broylerlerin canlı ağırlık artışı ve yemden faydalanma oranını büyük ölçüde artırdığı, abdominal yağ ağırlığını ise azalttığını tespit etmişlerdir. Iben ve Meinhart (1997) ise lizin ve metiyonin yönünden optimum ya da % 20 oranında eksik olan iki temel rasyona, 20 mg/kg dozda L-karnitin ekledikleri çalışmalarında; optimum düzeyde amino asit içeren gruptaki hayvanların canlı ağırlıklarını, esansiyel amino asitler yönünden yetersiz beslenenlere göre % 4,5 oranında daha yüksek bulmuşlardır. Optimum düzeyde lizin, metiyonin ve L-karnitin içeren rasyonla beslenen broylerler, L-karnitin içermeyen yemle beslenen gruptaki hayvanlardan % 2,7 oranında daha yüksek canlı ağırlığa ulaşmışlardır. Lizin ve metiyonin yönünden yetersiz ancak L-karnitin katkılarıyla beslenen broylerler, L-karnitin katkısı yapılmayanlara göre % 3,02 oranında daha yüksek canlı ağırlığa sahip olmuşlardır.

Banji (1984) tahıl yönünden zengin rasyonla beslenen hayvanlarda, yemlere L-karnitin ilavesinin vücutta yağ birikimini azalttığı yönünde sonuçlar elde etmiştir.L-karnitineksikliğinde ise kaslarda yağ damlacıkları şeklinde yağ birikimi (miyolipidozis), kas zayıflığı, kalp kasında çabuk yorulma ve kas ağrısı durumlarının ortaya çıktığı belirtilmiştir (Fritz ve Arrigoni-Martelli 1993, Angelini ve Vergani 1996).Özellikle metabolik strese maruz kalınması durumunda, ayrıca endojen karnitin sentezinin kısıtlı olduğu genç hayvanlarda ve enerji gereksinimi artmış olan

yüksek performanslı hayvanlarda L-karnitingereksiniminin arttığı ifade edilmektedir (Snoswell ve Henderson 1980, Borum ve Bennett 1986, Jacobs 2002).

Etlik piliç rasyonlarına L-karnitin eklenmesinin broylerlerin besi performanslarına etkilerini belirlemek amacıyla yürütülen çalışmalardan farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Dengeli rasyonlara L-karnitin ilave edilmesinin canlı ağırlık kazancını artırdığı (Rabie ve ark 1997)ve abdominal yağ oranını azalttığını (Rabie ve ark 1997, Buyse ve ark 2001) bildiren çalışmaların aksine, L-karnitin canlı ağırlık, yemden yararlanma (Buyse ve ark 2001, Lien ve Horng 2001)ve abdominal yağ oranını etkilemediğine (Lien ve Horng 2001)dair ifadeler de yer almaktadır.

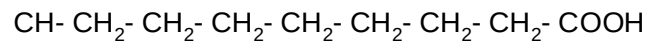
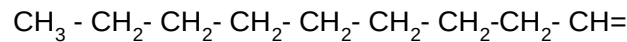
1. 17. Esansiyel Yağ Asitleri ve Kimyasal Yapıları

Linoleik, linolenik ve araşidonik asitler temel olarak gereksinim duyulan ve çoğu organizmalar için esansiyel olan yağ asitleridir. Araşidonik asit (AA), desatüraz enzimi taşıyan kedi gibi belirli türlerde linoleik asitten sentezlendiği için esansiyel değil, bu enzimi taşımayan türlerde esansiyeldir. Linoleik ve linolenik asit değişik türlerde esansiyeldir (Başpınar ve Kurtoglu 2003).

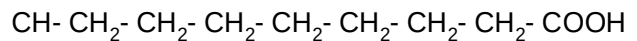
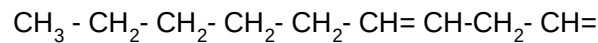
Esansiyel yağ asitlerinde;

Zincirdeki C atomlarının sayısı (zincir uzunluğu) ve zincirdeki çift bağ sayısı önem taşır.

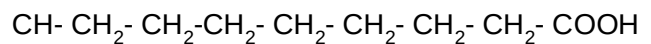
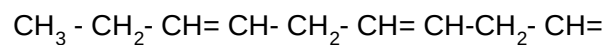
Omega (ω) sayısı; terminal metil grubundan itibaren ilk çift bağ taşıyan C atomunu tanımlar(Başpınar ve Kurtoglu 2003).



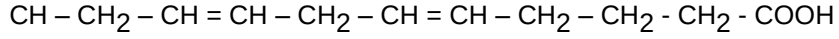
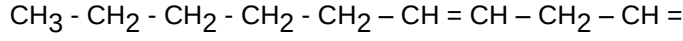
Oleik asit (18:1 ω 9)



Linoleik asit (18:2 ω 6)



Linolenik asit (18:3 ω 3)



Araşidonik asit (20:4 ω 6)

Esansiyel olan linoleik asit (18:2 ω-6) ve linolenik asitler (18:3 ω-3) bitkilerde sentezlenebilen fakat hayvansal organizmalarca sentezlenemeyen yağ asitleridir. Hayvansal organizmalarda C 3-4 ve 6-7 arasındaki çift bağlar sentezlenemediğinden ω-3 ve ω-6 serisi tüm yağ asitleri esansiyel nitelik taşırlar. Oysa ω-7, ω-9 gibi yağ asitleri, kendi ω orijinine uyan yağ asitlerinden sentezlenebilirler. Örneğin; ω-7 serisi palmitoleik asitten (16:1 ω-7), ω-9 serisi de oleik asitten (18:1 ω-9) endojen olarak sentezlenebilmektedir. Ayrıca sözü edilen bu yağ asitleri, hayvansal organizmalarda ω serisi aynı olmak üzere, zincir uzama reaksiyonları ile diğer bileşiklere dönüştürülebilirler. Örneğin, linoleik asit (18:2 ω-6) araşidonik aside (20:4 ω-6); linolenik asit ise (18:3 ω-3) eikosapentaenoik asit (*EPA*, 20:5 ω-3) ve dokosahekzenoik aside (*DHA*, 22:6 ω-3) dönüşebilmektedir (McDowell 2000, Başpınar ve Kurtoglu 2003).

Esansiyel yağ asitleri omega 6 (konjuge linoleik-KLA, gamma linolenik asit, dihomogamma linolenik asit, araşidonik asit) ve omega 3 yağ asitlerini (Eikosapentaenoik asit-EPA ve Dokosahekzaenoik asit-DHA) içermektedir. Esansiyel yağ asitleri biyolojik hücre zarlarının asıl yapısal bileşenleri olup sağlıklı hücre fonksiyonları için hem omega-6, hem de omega-3 yağ asitlerinin dengeli bir şekilde tüketmek gerekmektedir (Simopoulos 1991).

Değerli bir omega-3 kaynağı olan balıkyağı, ilk kez Dr. Samuel Kay tarafından romatizmal ağrılar ve kemik hastalıkları tedavisinde kullanılmıştır. Eski yıllardan beri balık yağının gut, verem, bronşit, kronik cilt hastalıkları ve raşitizm gibi hastalıkların iyileşmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Balık yağının en zengin A ve D vitaminleri kaynağı olduğu anlaşıldıktan sonra bu konuda araştırmalar hızlanmıştır. Örneğin Grönland Eskimoları' nın aşırı hayvansal yağ tükettikleri halde kan kolesterol düzeylerinin düşüklüğünün, koroner kalp hastalıklarının, kanser ve romatoid artrit oranının azlığının özellikle yağlı balıklarla beslenme alışkanlıklarına bağlı olduğu belirtilmiştir (Harris 2004).

Omega-3 yağ asidi, EPA' nın ön maddesidir ve EPA antitrombotik etkiye sahiptir (Zyriax ve Windler 2000, Harris 2004). Yağ asitlerinden alfa linolenik asit, EPA ve DHA en fazla balık yağında bulunur (Kitessa ve ark 2003). Metabolik ve fonksiyonel açıdan farklılık gösteren Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri canlı vücudunda birbirine dönüştürülemezler. Bunların vücuttaki dengesi büyüme ve gelişmede önem arz etmektedir.

Omega-3 yağ asitleri, serbest radikalleri temizlemesinin yanı sıra oluşumlarını da engelleyebilir. Yapılan bir araştırmada (Baydas ve ark 2002) balık yağının, organizmada hidrojen peroksit oluşumunu hızlandıran ve kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlayan önemli bir faktör olarak bilinen homosistein düzeylerini azalttığı (%20) ve dolaylı olarak serbest radikal oluşumunu önlediği bildirilmiştir. Balık yağının bu etkisi intraselüler metiyonin metabolizmasını düzenleyici etkisine bağlanmıştır. Zira bu metabolik yolda oluşan defektler plazma homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (Olszewski ve ark 1993, Baydas ve ark 2002).

Balk ve ark (2006), balık yağı ile total kolesterol değerlerinde fark elde edemezken, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol değerlerinde önemli ($P<0,001$) değişim izlemişlerdir. Keza aynı araştırmacılar balık yağının, yüksek trigliserit değerlerinde daha belirgin düşürücü etkisinin olabildiğini belirtmişlerdir. Örneğin, 294 mg/dl başlangıç trigliserit değerindeki insanda, her gram düzeyindeki ilave balık yağının trigliserit değerinde 19 mg/dl lik düşüş sağlarken, 60 mg/dl trigliserit düzeyinde ise yine aynı düzey balık yağının her gramına karşılık trigliseritte sadece 2 mg/dl lik düşüşler gerçekleştiğini vurgulamaktadırlar. HDL düzeylerinde de, trigliserite göre daha küçük olmakla birlikte net yükselmeler olduğu aynı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

1. 18. Konjuge linoleik asit

Konjuge linoleik asit (KLA), insan ve hayvanlar için esansiyel bir yağ asidi olan linoleik asidin, pozisyonel ve yapısal olarak bir veya birden fazla konjuge çift bağa sahip olan izomer grupları için kullanılan bir terimdir (Naguib 2002, Akalın ve Tokusoğlu 2003, Aydın ve Özsan 2003).

Bitkilerdeki KLA oluşumu ısı etkisi altında (Ha ve ark 1987), et ve sütteki KLA oluşumu ise rumendeki uzun zincirli yağ asitlerinin mikrobiyel enzimatik reaksiyonların (Gurr 1987) etkisi altında gerçekleşir. KLA, 8 geometrik izomerden oluşmakla birlikte en yaygın olarak hayvansal dokularda bulunan izomerlerinin cis-9, trans-11 ve trans-10, cis-12 KLA olduğu ve şimdiye kadar bu ikisinin biyolojik özellikler taşıdığı bildirilmektedir (Sporn 1996). Rumende meydana gelen indirgenme reaksiyonlarında linoleik asit önce cis-9, trans-11 izomerlerine, daha sonra vaksenik aside (C:18.1 trans-11) ve sonunda stearik aside (C18:0) dönüştürülmektedir. (Bauman ve ark 1999, Bauman 2002, Kay ve ark 2002).

Rasyonda bulunan KLA'nın en yaygın izomeri cis-9, trans -11 izomeridir. Süt ürünlerinin KLA içeriği her gram yağ için yaklaşık olarak 3 ile 9 mg arasında değiştiği ve total KLA'nın %70-90'ı ise cis-9, trans-11 izomerinden oluştuğu bildirilmektedir (Chin ve ark 1992, Chouinard ve ark 1998). Bu nedenle ruminantlar ve bu hayvanların ürünleri KLA bakımından en zengin kaynakları oluşturmaktadır (Cook ve ark 1993, Pariza ve ark 1999). Ruminantlardan elde edilen etteki KLA, tamamıyla rumen biyohidrojenizasyonundan kaçan KLA' dır ya da sterol CoA redüktaz enziminin emilen vaksenik asit üzerine etkimesi sonucu (cis-9, trans-11 KLA) oluşmaktadır (Griinari ve ark 2000). Ruminantlarda yemlerle alınan doymamış yağ asitleri rumendeki bakteriler vasıtasıyla hidrojenizasyonla doyurulmakta, dolayısıyla süt yağı ve et yağlarında cis ve trans yağ asidi izomerleri görülmektedir. Ruminantların dokularında %4-11 oranında trans formda yağ asitleri bulunabilmektedir (Aydın ve Özsan 2003).

İnsan vücudu KLA üretemediğinden günlük ihtiyacını tükettiği sığır ve koyun eti ile süt ürünlerinden sağlayabilir. Et ve sütteki KLA miktarı hayvanlara verilen rasyona göre değişiklik göstermektedir. Yıllarca daha fazla süt üretmek ve daha fazla canlı ağırlık kazanmak için hayvanları çayır meralarda otlatmak yerine yoğun yemlerden kurulu rasyonların verilmesi hem et hem de sütteki KLA düzeyinin gittikçe azalma eğilimi göstermesine neden olmuştur. Sığır sütünün konjuge linoleik asit içeriği üzerine rasyonun etkisinin belirlendiği bir çalışmada (Dhiman ve ark 1995); sığırlar üç deneme grubuna ayrılmıştır. Birinci gruptaki sığırların toplam ihtiyaçları tamamen çayır ve meralardan karşılanırken ikinci grubun 1/3, üçüncü grubun ise 2/3 ihtiyacı çayır ve meralardan karşılanmış, kalan ihtiyaçlar

konsantreyemlerle giderilmiştir. Tümüyle çayır ve meralarda otlayan hayvanlardan elde edilen sütün KLA ve total doymamış yağ asidi içeriğinin daha yüksek olduğu ve dolayısıyla süt ve tereyağında bulunan KLA miktarının rasyonla alınan linoleik asitle pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir.

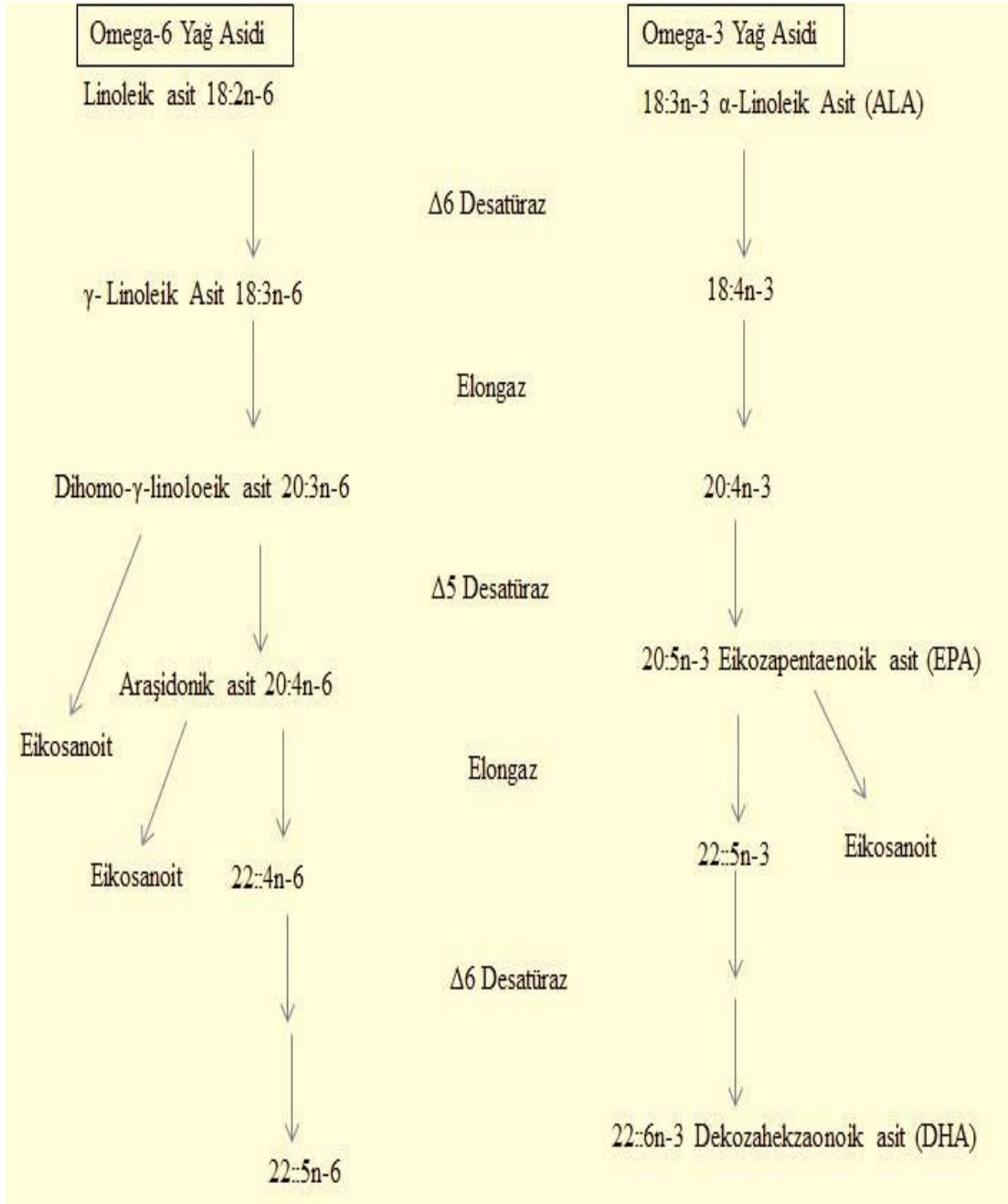
Omega-3 (ω -3) yağ asitleri α -linolenik asit (LNA), ω -6 yağ asitleri ise linoleik asit (LA) ile temsil edilmekte ve karaciğerde LA araşidonik aside (ARA), LNA ise EPA ve DHA' ya metabolize edilmektedir (Rose ve Connolly 1999). ω -3 yağ asitleri diyetle alındığı zaman ARA ile yarışarak hücre zarı fosfolipitlerinin içerisine girmekte ve böylece yangı yapıcı eikozanoit sentezi için kullanılabilecek olan ARA miktarı azalmaktadır (Calder 2003). Serbest radikaller, molekülleri hasara uğratarak yaşlanma, kanser ve arteriyoskleroz oluşumunu hızlandırmaktadır (Öz ve Kurtoğlu 2003). ω -6 yağ asitlerine göre ω -3 yağ asitleri, atmosfer havası koşullarında otooksidasyona daha duyarlı olmasına rağmen, bu tür hastalıkların oluşumunu baskılamaktadır.

1. 19. Omega Yağ Asitlerinin Metabolik Etkileri

Halk arasında "balıkyağı" olarak bilinen omega-3 ile bitkisel yağlarda bulunan omega-6 yağ asitleri döllenme anından başlayarak fetal dönemden itibaren yaşam boyunca vücudumuzdaki doku hücrelerinin önemli yapı taşlarını oluştururlar (Thomas ve ark 2004). Çoklu doymamış yağ asitleri, biyolojik zarların temel yapı taşları olan fosfolipitlerin bileşenlerindendir. Esansiyel yağ asitleri yetersizliğinde ise bu yağ asitlerinin yerini oleik asitten sentezlenen eikosatrienoik asit (20:3 ω -9) alır ve hücre zar yapısı ile fonksiyonları üzerine olumsuz etkiler oluşturur. Bu zararlı etkiler, özellikle mitokondrilerde ve mitokondriye spesifik hücresel fonksiyonlarda (oksidatif fosforilasyon gibi) kendini gösterir (Başpınar ve Kurtoğlu 2003).

Prostaglandinler; kan pıhtılaşması, böbreklerden su atılımının ayarlanması, böbrek kan akışı, reproduksiyon, gastrointestinal motilite, endokrin fonksiyon, immun fonksiyon ve nöro-transmitterlerin salınımı gibi pek çok metabolik fonksiyonda görev alır. Adı geçen bu hormon üç farklı kaynaktan sentezlenebilir. 1. seri prostaglandinler di-homo γ - linolenik asitten (DHGL) (20: 3 ω -6); 2. serisi

araşidonik asitten ve 3. seri prostaglandinler ise linolenik asitten ($20:5 \omega-3$) sentezlenirler. Linolenik asitten türeyen $\omega-3$ metabolitleri EPA ($20:5 \omega-3$) ve DHA ($22:6 \omega-3$)'nın trigliserit ve kolesterol düşürücü etkileri özellikle ratlar üzerinde yapılan araştırmalarla kesinlik kazanmıştır. Bu etki omega-6 metabolitlerinden daha belirgindir (Başpınar ve Kurtoğlu 2003). Aşağıdaki şekilde bu dönüşümler şematik olarak gösterilmiştir:

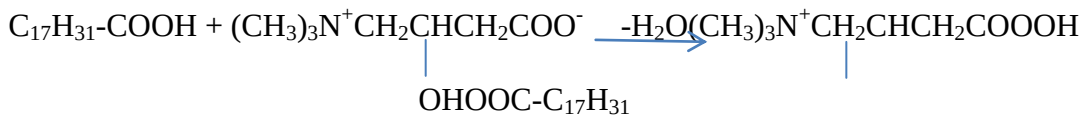


Şekil 1.6. Omega yağ asitleri metabolizması.

1. 20. Karnitin ve esansiyel yağ asitleri ilişkisi

Konjuge linoleik asit (KLA) ve L-karnitin, bulundukları besinsel kaynaklar da dahil olmak üzere birçok ortak özelliğe sahiptir. Her iki yapı da et, et ürünleri ve sütte yoğun konsantrasyonlarda bulunur. Organizma içerisinde ise lipit metabolizmasında sinerjik etki gösterirler. L-karnitin lipit metabolizmasında açıklanan metabolik etkilerine ilaveten KLA de benzer şekilde yağ asitlerinin enerji amaçlı kullanımlarını artırır. Bu etkilerinin prensibi ise KLA' nın karnitin palmitoil transferaz (CPT) aktivitesini artırması esasına dayandırılmaktadır (Li ve ark 2007). Ayrıca KLA' nın lipoprotein lipaz enzim aktivitesini azaltarak adipositlere lipit girişini azalttığı, diğer bir deyişle yağ asidi mobilizasyonunu artırarak enerji eldesi yönünde kullanıma sevk ettiği bildirilmektedir (Kurban ve Mehmetoğlu2006).

Li ve ark (2007) bu mekanizmalardan hareketle L-karnitin ve KLA' nın etkilerini birleştirerek, etki potansiyelini artırmayı hedeflemişler ve bu amaçla KLA' nın L-karnitin ilavesi ile esterleşmenin yapılabileceğini bildirmişlerdir. Li ve ark (2007)' nın belirttiklerine göre; lipaz katalizörlüğünde, yağ asitlerinin, şekerler, fosfolipidler, mentol ve vitamin C gibi bileşiklerle esterleşmesini inceleyen çalışmalara karşın, L-karnitin ile esterleşme konusunu inceleyen pek az çalışma mevcuttur (Gao ve ark 1999, Song ve ark 2006).



Şekil 1.7. Lipaz ile katalize edilen, KLA' nın karnitinle esterleşme reaksiyonu (Li ve ark 2007).

Çalışmada, rasyonlarına uzun zincirli farklı yağ asitleri içeren balık yağı ilave edilmiş Sprague Dawley erkek ratlarda 300 mg/kg/gün miktarında 30 gün süreli L-karnitin uygulamalarının plazma L- karnitin, lipit hidroperoksit (LPO), antioksidan enzimler (SOD, CAT) ile GSH, trigliserit, kolesterol seviyeleri, yağ asitleri profili ile karaciğer ve kas dokusu SOD, CAT, GSH düzeylerine ve canlı ağırlığa etkileri incelenmiş, elde edilen tüm değerler, arınma dönemi olarak adlandırılan ve karnitin uygulamasının sonlandırıldığı ikinci 30 günlük dönem değerleri ile karşılaştırılarak, karnitin grup ve dönemler arası etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi (Ankara) Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden sağlanan 72 adet 5-6 aylık yaşta, canlı ağırlıkları birbirine yakın (ortalama 240g) Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Deneysel uygulamalar Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları biriminde gerçekleştirilmiş olup, çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (SÜVFDHYEK) tarafından onaylanmıştır (13.01.2010 tarih ve 2010/01 sayılı karar).

2.1.2. Yem Materyali

Araştırmada hayvanların besin madde, vitamin ve mineral ihtiyaçlarını karşılayan standart rat pelet yemi (Kırıkkale Yem A.Ş) kullanıldı. İlgili firmadan temin edilen bu yeme, yağ asidi içerikleri Çizelge 2.1 ve 2.2’ de belirtilen balık yağı (Menhaden fish oil- SigmaF-8020)’ ndan %1 ve %5 oranlarında ilave edildi.

Çizelge 2.1. Denemede kullanılan balık yağının yağ asidi içeriği*

Yağ asidi	Oran %
14:0 Miristik asit	6-9
16:0 Palmitik asit	15-20
16:1 Palmitoleik asit	9-14
18:0 Stearik asit	3-4
18:1 Oleik asit	5-12
18:2 Linoleik asit	<3
18:3 Linolenik asit	<3
18:4 Oktadekatetraenoik asit	2-4
20:4 Araşidonik asit	<3
20:5 Eikosapentaenoik asit (EPA)	10-15
22:6 Dokosahekzaenoik asit (DHA)	8-15

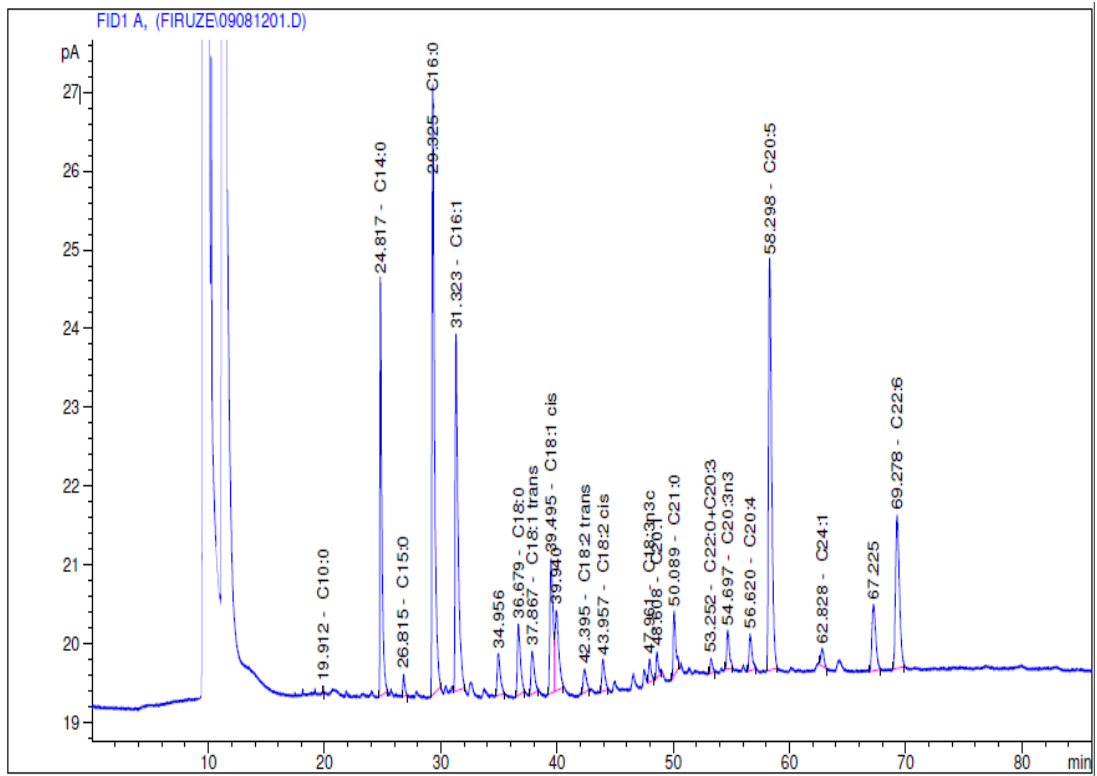
*www.sigma-aldrich.com.

Çizelge 2.2.Denemede kullanılan balık yağının yağ asidi içeriği ve elde edilen kromatogram.**

Yağ asidi	Oran %
16:0 Palmitik asit	20
16:1 Palmitoleik asit	14
18:0 Stearik asit	3
18:1 Oleik asit (trans)	1
18:1 Oleik asit (cis)	5.6
18:2 Linoleik asit (trans)	0,97
18:2 Linoleik asit (cis)	1,23
18:3 Linolenik asit	-
20:0Araşidik asit	2,17
20:1Gadoleik asit (cis)	0,75
20:4 Araşidonik asit	1,4
20:5 Eikosapentaenoik asit (EPA)	17
22:6 Dokosahekzaenoik asit (DHA)	8
24:1 Nervonik asit	0,73

** HKARA-20 METODU' na göre (Gökçe 2010).

(Analizler S.Ü. Fen Fak. Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir)



2.2. Yöntem

2.2.1. Deneme Düzeni ve Uygulamalar

Ratların deneme düzenine adaptasyonlarını sağlamak amacı ile ilk 10 gün alışma dönemi olarak düzenlendi. Bu dönemi takiben ratlar deneme başlangıcında tartılarak canlı ağırlıkları kaydedildi. İlk gün kan değerlerinin tespiti için 8 adet rattan yüzeysel anestezi ile kuyruk venası kanları alındı. Ratlar canlı ağırlıkları olabildiğince homojen, 6 ayrı grup halinde deneme süresince polietilen rat kafeslerinde $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'lik oda sıcaklığında tutuldular. Deney süresince standart pelet yeme ve içme suyuna sınırsız ulaşimleri (ad libitum) sağlandı. Suluk ve altlık temizlikleri ise haftalık olarak gerçekleştirildi.



Resim2.1.Denemede oluşturulan polietilen kafes içindeki bir grup rat.

Araştırmadaratlarıngruplara göre dağılımı Çizelge2.1' de ve bu gruplara ilave edilen katkı maddelerinin düzeyleri Çizelge 2.2' de görülmektedir.

Çalışmada kontrol (1.grup), %1 balık yağı (2. grup), %5 balık yağı (3. grup), L-karnitin (4. grup) L-karnitin + %1 balık yağı (5. grup), L-karnitin + % 5 balık yağı (6.grup) grupları oluşturuldu.

Denemede kullanılan balık yağı (Menhaden fish oil, Sigma F-8020) pelet haldeki yeme,bütünlüğü bozulmaksızın iyice absorbe olması sağlanarak azar azar eklenmiş ve homojen olarak dağılması sağlanmıştır. Ratlara verilen bu yemler

oksidasyonun en aza indirilmesi amacıyla ikişer gün ara ile hazırlanmış ve ışık geçirmeyen siyah poşetlerde +4 °C de depolanmıştır.

Araştırmanın ilk 30 gününde (deneme dönemi) 4, 5. ve 6. gruplarda, belirtilen L-karnitin(Sigma C0283) (Çizelge 2.3 ve 2.4) serum fizyolojik içerisinde stok solüsyon hazırlanarak ilgili gruplarda (4.5. ve 6. gruplar) her bir rata 300 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak günlük ve 30 gün süreli uygulandı. Belirtilenlerin dışındaki diğer 3 gruba ise aynı uygulama intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu şeklinde gerçekleştirildi.

Çizelge2.3. Çalışmada oluşturulan grupların dağılımı.

Grup	Gruplar
1. Grup	Kontrol
2. Grup	%1 Balık yağı
3. Grup	%5 Balık yağı
4. Grup	Karnitin
5. Grup	Karnitin + %1 Balık yağı
6. Grup	Karnitin + %5 Balık yağı

Çizelge2.4. Deneme gruplarına uygulanan katkı düzeyleri.

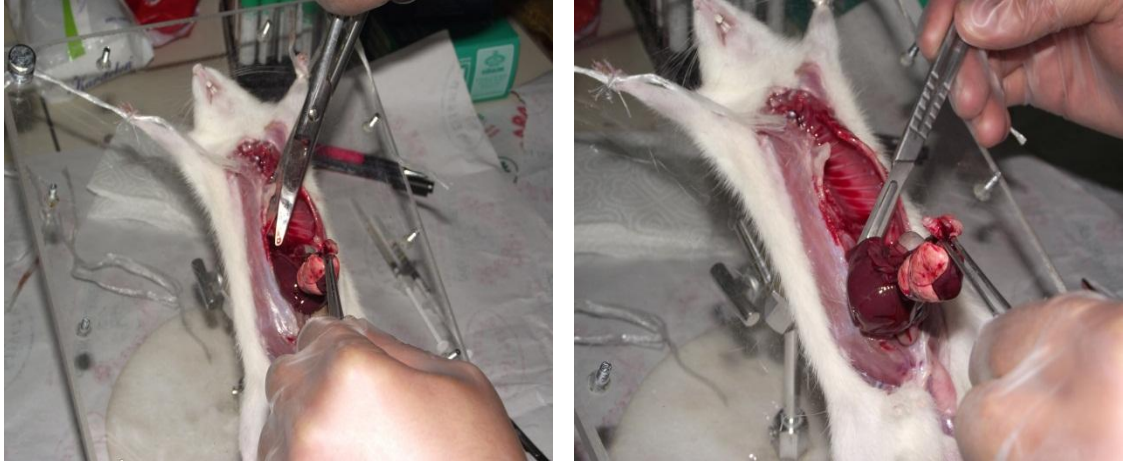
Gruplar/Katkılar	1.Kontrol	2. Balık yağı (%1)	3.Balık yağı (%5)	4.Karnitin	5.Karnitin + %1 Balık yağı	6.Karnitin + %5 Balık yağı
Serum Fizyolojik	+	+	+			
Balık Yağı		%1	%5		%1	%5
Karnitin (300 mg/kg /gün)				+	+	+

Denemenin ilk 30 günü sonunda karnitin enjeksiyonları sonlandırılarak deneme ortası canlı ağırlık tartımları gerçekleştirildi. Kan alımı öncesi 12 saat aç bırakılan her bir gruptaki 12 ratın 6 adedindenPental Sodyum anestezisi(enjektabl flakon, İ.E. Ulagay, TÜRKİYE) ile işlem boyunca solunumları spontan olarak devam edecek şekilde uyutularak intrakardiyak yöntem ile heparinize tüplere kanları alındı.Kan alımını takiben ölmeyen hayvanlara ötenazi yapıldı; iskelet kası ve

karaciğerdoku örnekleri tüm hayvanlardan mümkün olduğunca homojen bölgelerden ve bağ dokudan arınmış örnekler halinde ortalama bir büyüklükte alınarak fosfat tamponu içerisine konuldu ve süratle -80°C derin dondurucuya yerleştirildi. Kalan ratlara 30 gün süren karnitin ilavesiz arınma periyodu uygulandı. Deneme sonunda kalan toplam 36 rattan kan ve doku alımı aynı yöntemlerle gerçekleştirildi.



Resim 2.2. Anestezi etkisindeki rattan intrakardiyak kan alımı.



Resim 2.3. Rat iç organlarının çıkarılması.

Denemenin 1., 30. ve 60. günlerinde heparinli tüplere alınan kan örnekleri 2500 rpm 'de $+4^{\circ}\text{C}$ de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar, analizleri yapıncaya kadar -80°C de saklandı.

2.2.2. Doku Homojenizasyonları

Analiz dönemine kadar -80°C ' de depolanan doku örnekleri içlerinde bulundukları fosfat tamponu ile birlikte doku homojenizatöründe (Sartorius AG 37070 Göttingen Germany) karaciğer dokuları için 1500 rpm devirde 2 dakika, kas dokuları için 1500 rpm devirde 5 dakika kuru buz içerisinde mekanik olarak homojenize edildiler. Elde edilen homojenat süspansiyonları $+4^{\circ}\text{C}$ de 6000 rpm devir ile 30 dk süreli santrifüj edilerek (Universal 320 R Hettich Germany) süpernatantlar elde edildi.

2.2.3. Analizler

Araştırmanın 1., 30. ve 60. günlerinde alınan kan örneklerinden elde edilen plazmalarda trigliserit, kolesterol analizleri Spinreact (Santa Coloma 7E 17176 Spain); L-karnitin analizi Biovision (K642 CA 94043 USA); plazma LPO ile plazma ve doku CAT, SOD ve GSH değerleri Cayman (Chemical Company 1180 E. Ellsworth Rd. Ann Arbor, MI 48108) test kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle mikropate okuyucuda (Biotek ELx800 USA) gerçekleştirildi.

2.2.3.1. Karnitin analizi

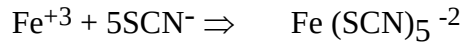
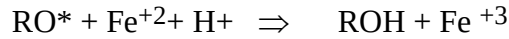
Karnitin analizleri plazmada serbest karnitin olarak Biovision (K-642) kit yardımı ile spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirilmiş, absorbanslar plate okuyucuda 570 nm' de okunarak değerler belirlenmiştir.

2.2.3.2. LPO analizi

Lipit peroksidasyonunun belirlenmesinde geleneksel olarak günümüze kadar çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'nın oksidasyon ürünleri olan MDA ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi aldehitlerin ölçümü esas alınmakta idi. MDA ve benzer aldehitlerin oldukça dayanıksız olmaları, reaksiyonlar esnasında değişik geçiş metal iyonlarına göre farklı reaksiyon vermeleri gibi nedenlerle güvenilir sonuçlar alınmamaktadır. Örneğin kolesterol ve oleik asit gibi hücrel lipitlerden şekillenen hidroperoksitlerin yıkılımları ile MDA ve 4-HNE gibi ürünler şekillenmez, buna bağlı olarak MDA ölçümleri beklenenin altında sonuçlar verebilirken, kan pıhtılaşması (tromboksan sentaz aktivitesi) ve trombosit aktivitesi esnasında bile ng/ml düzeylerinde şekillenebilen MDA, yüksek konsantrasyonlarda ölçülebilir

(Pryor ve Porter 1990). Belirtilen bu nedenlerle günümüzde artık sadece lipidlerden oluşan peroksidasyonun tanımlanması ve tayini esas alınmakta ve bu amaçla LPO değerleri kullanılmaktadır.

Hidroperoksitler ferro demir ile reaksiyona girerler ve ferrik demiri oluştururlar. Oluşan ferrik demir iyonları da tiyosiyanatlar ile reaksiyona girerek renkli demirsiyanatları verirler.

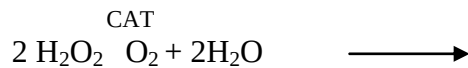


Ortamdaki endojen ferrik demir iyonlarından ya da H_2O_2 ile interferensten oluşacak hatalar ise ekstraksiyonların klorofom içerisinde yapılması ile önlenmekte ve böylece sadece lipidlerden oluşan hidroperoksitler (LPO) değerlendirilmektedir.

Çalışmada örneklerin LPO değerleri, spektrofotometre de (Shimadzu- UV 2100 Japan) 500 nm de elde edilen absorbansların standart eğri grafiğine uyarlanması ile belirlendi.

2.2.3.3. CAT analizi

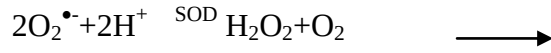
Çoğu aerobik hücrelerde normal aerobik metabolizma sonucu yoğun miktarda oluşan H_2O_2 , reaktif bir oksijen türü olup CAT enzimi tarafından detoksifiye edilir.



Çalışmada plazmada ve doku homojenatlarında CAT aktiviteleri plate okuyucuda 540 nm de okundu ve standart absorbanslar yardımı ile numune CAT aktiviteleri belirlendi.

2.2.3.4. SOD analizi

Hücresel antioksidan savunmada kritik öneme sahip bir metalloenzimolan SOD; sitozolik, mitokondrial ve ekstraselüler olmak üzere üç formda bulunur. Sitoplazmada ve peroksizomlarda bulunan Cu-Zn-SOD, mitokondride bulunan Mn-SOD ve hücre dışı ortamda bulunan EC-SOD'dur. Önemli bir oksidan olan süperoksit anyonunu hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür.



Plazma ve doku örneklerinde SOD aktiviteleri plate okuyucuda 450 nm de standart eğri grafiğine uyarlanarak hesaplandı.

2.2.3.5. GSH analizi

Plazmada mikromolardan, karaciğer gibi spesifik dokularda milimolar konsantrasyona kadar değişik oranlarda bulunabilen nonenzimatik bir antioksidan niteliğinde olan GSH güçlü bir elektron donörüdür.

Çalışmada plazma ile karaciğer ve kas doku homojenatlarında deproteinizasyonu takiben (Cayman GSH 703002) GSH konsantrasyonları plate okuyucuda 405 nm de standart grafik esas alınarak belirlendi.

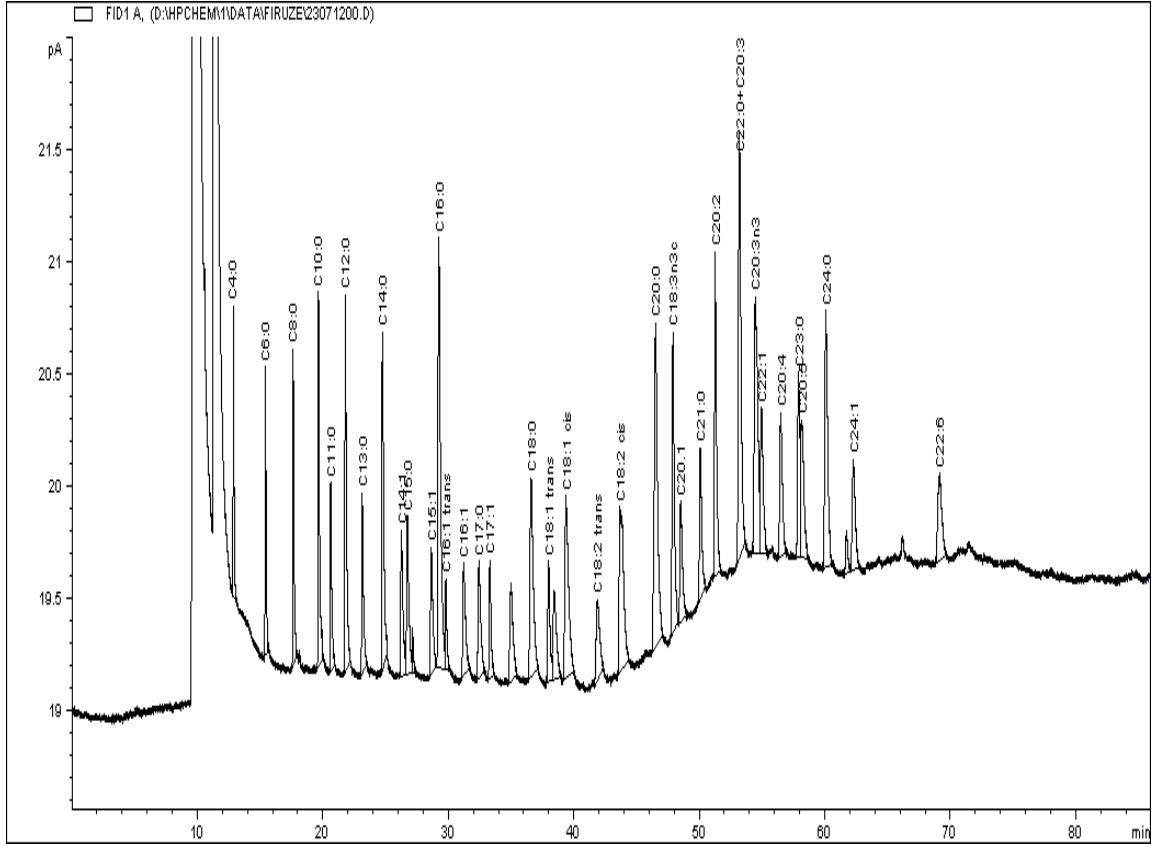
2.2.4.1. Yağ asidi ekstraksiyonu ve analizleri

Yağ asidi analizleri için ekstraksiyonlar Lalman ve Bagley (2004)' e göre gerçekleştirildi. Eppendorf içine 500 µl plazma, 1000 µl n-hekzan ilave edilerek karışımlar 3 dakika vortekslendi. Oda ısısına ayarlı santrifüjde 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen organik çözücü supernatantlarında gaz kromatografik (Hewlett-Packard Agilent 112-88A7) yağ asidi analizleri Çizelge 2.5' te ayrıntıları belirtilen metoda göre S.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirildi.

Çizelge 2.5. Çalışmada örneklere uygulanan yağ asidi analiz koşulları(Saraç 2010).

Enjeksiyon Bloğu	<i>Enjeksiyon Miktarı</i>	1 µL
	<i>Enjeksiyon Bloğu Sıcaklığı</i>	250 °C
	<i>Taşıyıcı Gaz</i>	Hidrojen
	<i>Enjeksiyon Bloğu Basıncı</i>	Hidrojen Taşıyıcı Gazı İçin 175.0 kPa
	<i>Mod</i>	Splitless
Kolon Fırını	<i>Kolon</i>	Agilent 112-88A7 HP-88 Capillary 100m x 250 µm x 0.20 µm nominal
	<i>Kolon Basıncı</i>	Hidrojen Taşıyıcı Gazı İçin 175.0 kPa
	<i>Taşıyıcı Gaz Akış Hızı</i>	0.9 ml/dk
	<i>Kolon Sıcaklık Programı</i>	45°C (4 dk) → 175°C (27dk) → 215 °C (35dk)
		(13°C/dk) 45°C → 175°C (4°C/dk) 175°C → 215 °C
Dedektör	<i>Dedektör Sıcaklığı</i>	250 °C
	<i>Hidrojen Gazı Akış Hızı</i>	40 mL/dk
	<i>Kuru Hava Akış Hızı</i>	450 mL/dk
<u>Toplam Analiz Süresi:</u>		86 dakika

Enjeksiyon sonrası elde edilen piklerin alıkonma zamanları, standart yağ asidi metil esterlerinin alıkoyma zamanları ile karşılaştırılarak (Resim 2.4) numunede bulunan yağ asitleri saptandı. Pik alanları kullanılarak her bir yağ asidinin miktarı (%) hesaplandı.



Resim 2.4.Çalışma için gaz kromatografiden elde edilen yağ asidi mix standart kromatogramı.

2.3.1. İstatistiki Analiz

Verilerin analizi SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı.

Gruplar ve dönemler arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı, tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA); dokuların dönemlerarası (deneme ve arınma dönemleri) farklılıkları bağımsız t- testi ile tespit edilirken, sonuçların önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan gruplar Duncan testi ile değerlendirildi.

3. BULGULAR

Denemede her bir parametre için 1. 30. (deneme dönemi) ve 60. (arınma dönemi) gün değerleri elde edilerek, *gruplar arası*(1-Kontrol, 2., 3., 4., 5. ve 6. gruplar) ve *dönemlerarası* (başlangıç dönemi, deneme dönemi ve arınma dönemi) değerlerinin karşılaştırılması amacı ile tek yönlü varyans analizi ve istatistiksel farklılık tespiti için Duncan testi; doku değerlerinin dönemler arası değerlendirilmesinde ise iki dönem (deneme ve arınma) arası değerler elde edildiğinden bağımsız t testi uygulanmıştır. Canlı ağırlık verileri de plazmada olduğu gibi varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bu veriler Çizelge3.1, 3.2 ve 3.3 ile grafik 3.1-3.14 arasındasunulmuştur.

Çalışma süresince sadece serum fizyolojik uygulaması yapılan kontrol grubunda tüm kan parametrelerinde her üç kan alımı periyodu (1., 30. ve 60.gün) arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (Çizelge 3.1).Gruplar arası istatistiksel incelemelerde (P**) ise hem 30. gün, hem de 60. gün verileri yönünden (SOD değerlerinin 60. gün verileri hariç) tüm parametrelerde anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır.

Belirli gruplara (4., 5., ve 6. gruplar), günlük 300 mg/kg miktarında i.p. olarak karnitin uygulandığı *deneme dönemi* sonunda (30. gün), en yüksek plazma karnitin konsantrasyonları bu gruplardan elde edilmiş (sırası ile 31,01; 24,96; 31,14 μ M) benzer değişim karnitin uygulamasının kesildiği *arınma dönemi* sonunda (60. gün) da gözlenmiştir (Çizelge3.1). Ancak karnitin uygulanmayan 2. grupta da 60. gün periyodunda normal kan konsantrasyonları içerisinde seyreden önemli ($P<0.001$) yükselme belirlenmiştir.

Çizelge 3.1.Çalışmadan elde edilen plazma değerlerinin dönem ve gruplararası ortalamaları ve istatistiksel sonuçları.

Parametre / Grup	Dönem	1.Grup Kontrol	2. Grup %1 Balık Yağı	3. Grup %5 Balık Yağı	4. Grup Karnitin	5. Grup Karnitin %1 Balık Yağı	6. Grup Karnitin %5 Balık Yağı	P**
Karnitin (µM)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P*	8,96±0,57 9,78±0,42C 7,96±1,47C 0,404	c8,96±0,57 b11,95±1,27C a18,91±0,37B 0,000	b8,96±0,57 a20,53±0,41B a18,99±1,12B 0,000	c8,96±0,57 a31,01±3,05A b22,19±0,84A 0,000	b8,96±0,57 a24,96±2,01B a22,56±1,10A 0,000	c8,96±0,57 a31,14±1,18A b16,96±0,78B 0,000	-- 0,000 0,000
Trigliserit (mg/dl)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P	113,33±5,62 104,44±4,91A 120,73±4,83A 0.150	a113,33±5,62 b76,99±3,38B b79,15±8,45B 0,001	a113,32±5,62 b76,62±5,99B b73,87±3,41ABC 0,000	a113,32±5,62 b65,58±4,34B b57,95±5,96C 0,000	a113,33±5,62 b93,86±3,75A c68,39±4,22ABC 0,000	a113,33±5,62 b76,35±6,52B c55,35±8,09C 0,000	-- 0,000 0,000
Kolesterol (mg/dl)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P	104,63±3,56 100,79±6,67BC 117,08±4,55A 0.087	104,63±3,56 100,00±2,02BC 111,84±4,12AB 0,095	104,63±3,56 118,20±4,81A 109,01±5,21ABC 0,116	104,63±3,56 96,85±1,86C 95,20±5,79CD 0,213	104,63±3,56 112,73±7,10AB 98,96±4,57BCD 0,209	104,63±3,56 91,78±2,21C 92,35±5,61D 0,051	-- 0,003 0,007
LPO (µM)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P	5,31±0,30 4,89±0,54AB 4,20±0,41A 0.177	5,31±0,30 a5,23±0,21A b4,21±0,33A 0,033	a5,31±0,30 a5,09±0,37A b4,07±0,37AB 0,047	a5,31±0,30 b2,64±0,36C b3,09±0,39BC 0,000	a5,31±0,30 a5,84±0,42A b2,29±0,24C 0,000	a5,31±0,30 b3,66±0,64BC ab4,50±0,34A 0,046	-- 0,000 0,013
GSH (µM)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P	1,25±0,15 1,51±0,23D 2,02±0,35C 0.097	b1,25±0,15 a1,95±0,23CD a2,37±0,30C 0,006	c1,25±0,15 b2,65±0,36C a4,41±0,42AB 0,000	b1,25±0,15 a5,97±0,35A a5,48±0,64A 0,000	c1,25±0,15 a4,65±0,49B b3,08±0,70BC 0,000	c1,25±0,15 a3,80±0,48B b2,84±0,28C 0,000	-- 0,000 0,000
CAT (nmol/dk/ml)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P	19,80±1,48 20,06±1,53B 19,69±1,03B 0,984	a19,80±1,48 b13,59±0,74C b11,50±0,70D 0,000	a19,80±1,48 b12,22±1,14C b14,52±1,29CD 0,003	b19,80±1,48 a33,24±1,49A b24,66±1,07B 0,000	b19,80±1,48 a28,65±3,01A a26,11±1,25A 0,013	a19,80±1,48 b13,49±0,98C b16,02±1,06C 0,003	-- 0,000 0,000
SOD (U/ml)	<u>1.gün</u> 30.gün 60.gün P	0,14±0,013 0,13±0,014C 0,14±0,015 0,764	b0,14±0,013 a0,23±0,02B a0,22±0,03 0,010	0,14±0,013 0,11±0,009C 0,27±0,12 0,226	b0,14±0,012 a0,41±0,02A a0,38±0,027 0,000	b0,14±0,013 a0,40±0,04A a0,36±0,017 0,000	c0,14±0,013 a0,29±0,023B b0,22±0,019 0,000	-- 0,000 0,080

1.gün değerleri tüm gruplara ait ortak değerlerdir.

P* 30. ve 60.gün dönemleri arası istatistik değerleri (Duncan a-c; P<0.05)

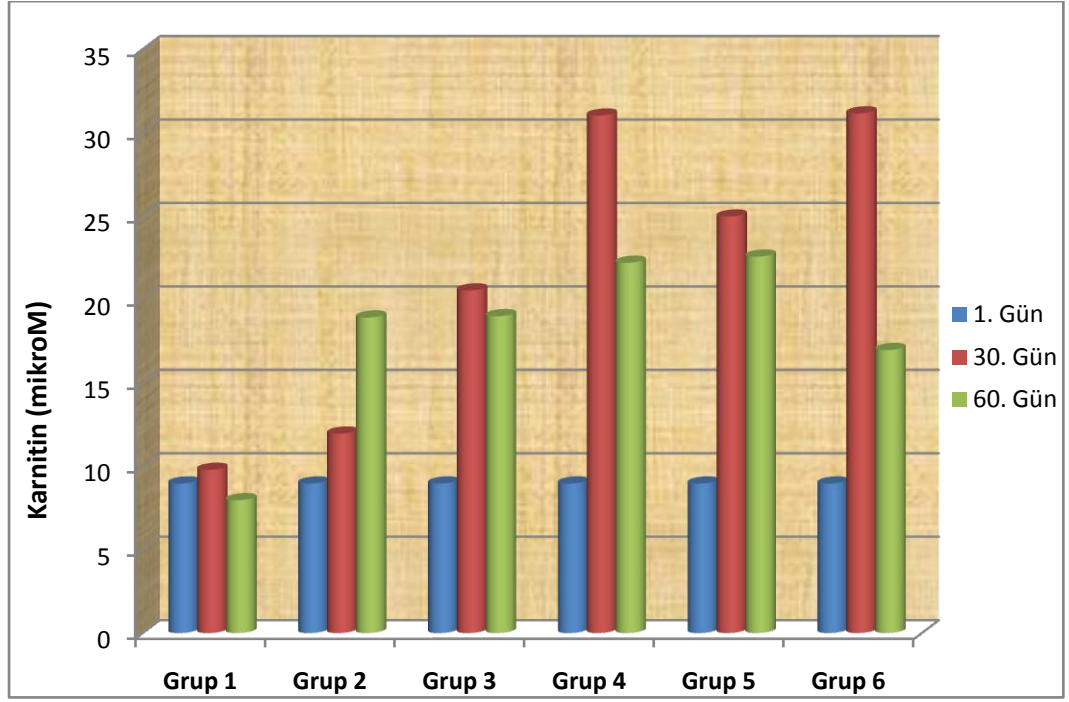
P** Gruplar arası istatistik değerleri (Duncan A-D; P<0.05)

Çizelge 3.1' de gözlenen değişimler incelendiğinde tüm çalışma dönemleri(başlangıç, deneme, arınma) arasındaki trigliserit ve kolesterol değerlerinde başlangıç dönemine göre özellikle 60. gün sonunda en belirgin düşüşlerin yine karnitin uygulanan gruplarda gerçekleştiği görülmektedir.

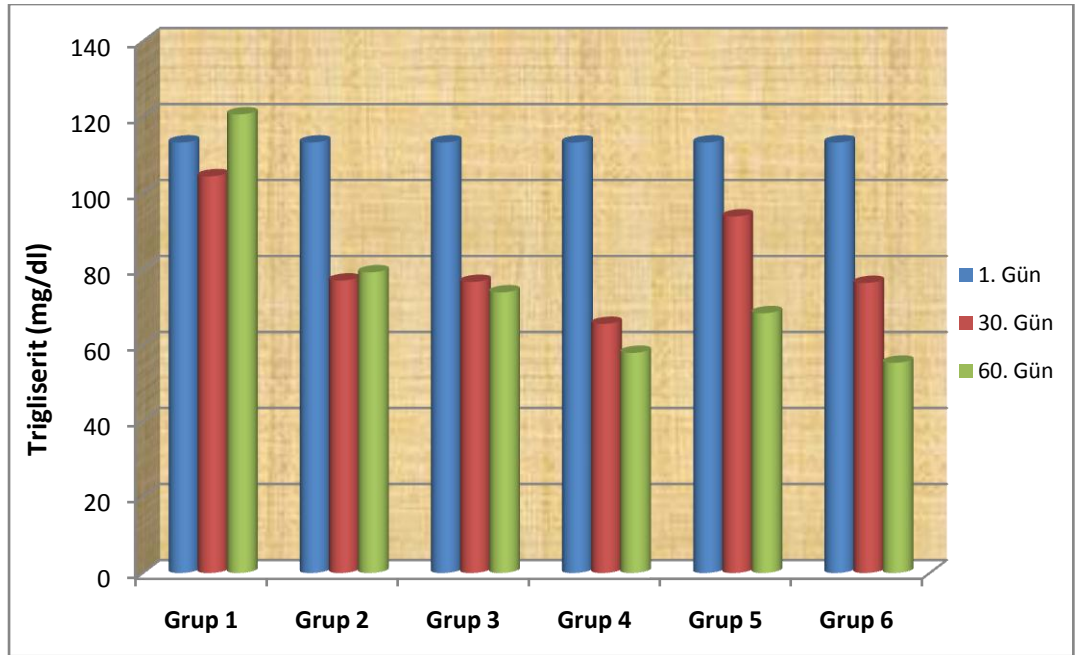
Lipit hidroperoksit değerleri (LPO), hem dönemler arası hem de gruplar arası anlam taşıyan düşüşler göstermiştir. Çalışmada kullanılan balık yağı uzun zincirli doymamış yağ asitlerince zengin olup özellikle lipit peroksidasyonuna duyarlı bir yapıdadır. Sadece balık yağı verilen 2. ve 3. grup LPO değerleri ile kıyaslandığında karnitin desteğinin (5. ve 6. grup) belirli dönemlerde belirgin düşüş oluşturduğu tespit edilmiştir.

Glutasyon (GSH), değerleri incelendiğinde en yüksek değerler hem deneme hem de arınma döneminde 4 gruptan elde edilmiş, balık yağı ile birlikte karnitin verilen 5. ve 6 gruplarda ise karnitin uygulama dönemi olan 30 gün sonrasında GSH değerlerinin kontrol gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olduğu dikkat çekici bulunmuştur. Karnitin gruplarının antioksidan enzim değerlerinde (CAT ve SOD) gözlenen belirgin yükselmeler de anlamlı olup ($P<0,001$), her iki enzim aktivitesi, karnitin ve karnitin+%1 balık yağı uygulanan 4 ve 5. gruplarda belirgin yükselme göstermiştir. Ancak kontrol grubuna göre kıyaslamada CAT ve SOD aktivitelerinin sadece 4 ve 5. gruplarda anlamlı yükselmeler gösterdiği söylenebilir.

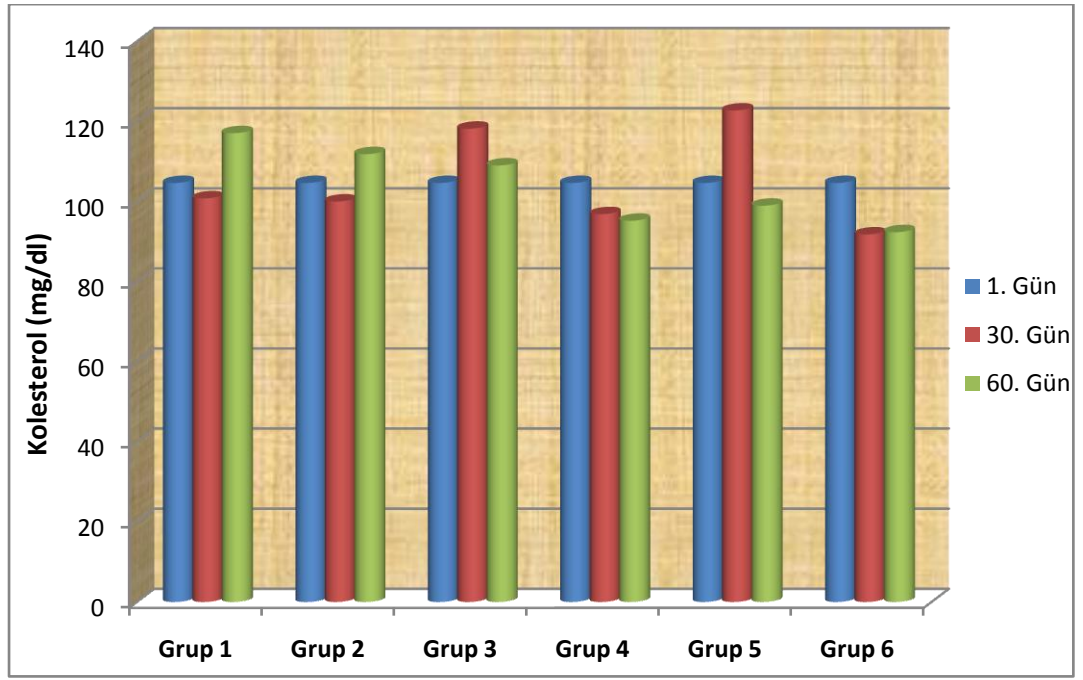
Kan değerlerinde olduğu gibi doku değerlerinde de balık yağı ilavesi ile kontrol grubuna oranla antioksidan değerlerde artışlar şekillenmiş, karnitin ilavesi de bu etkiye destek olmuştur.



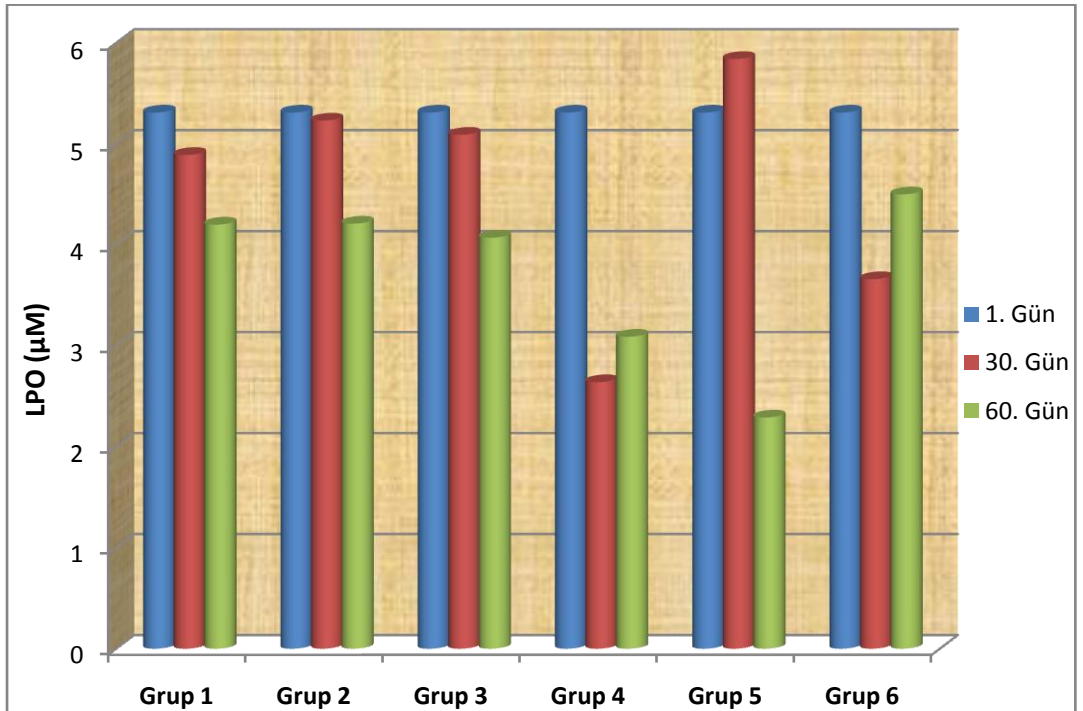
Grafik 3.1. Gruplarda günlere göre plazma karnitin değişimleri.



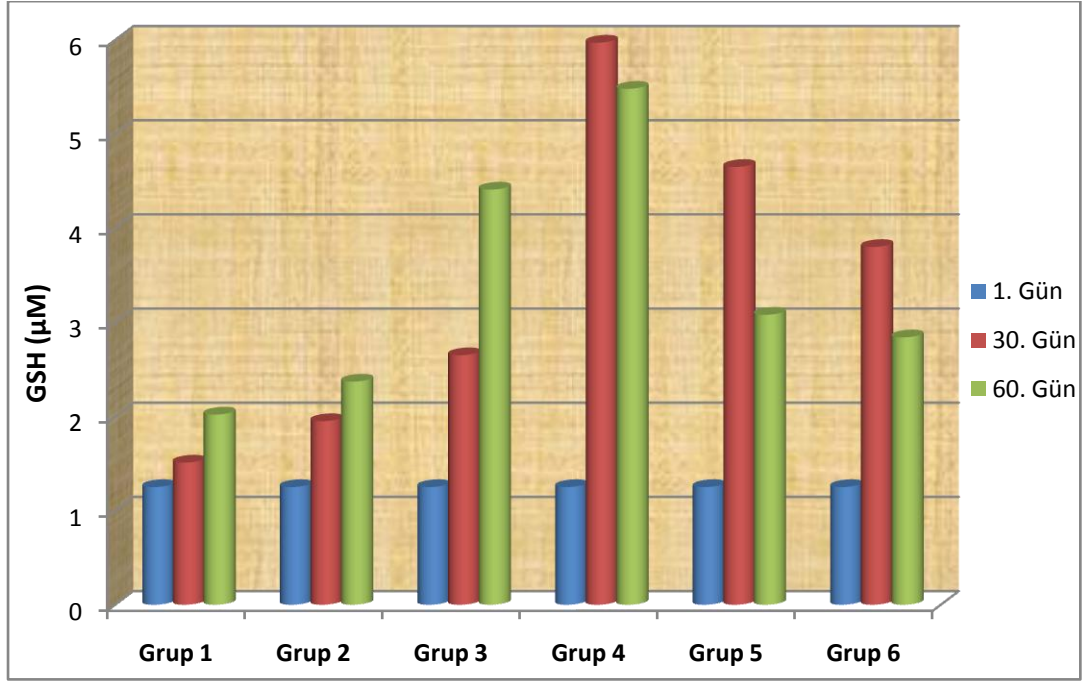
Grafik 3.2. Gruplarda günlere göre plazma trigliserit değişimleri.



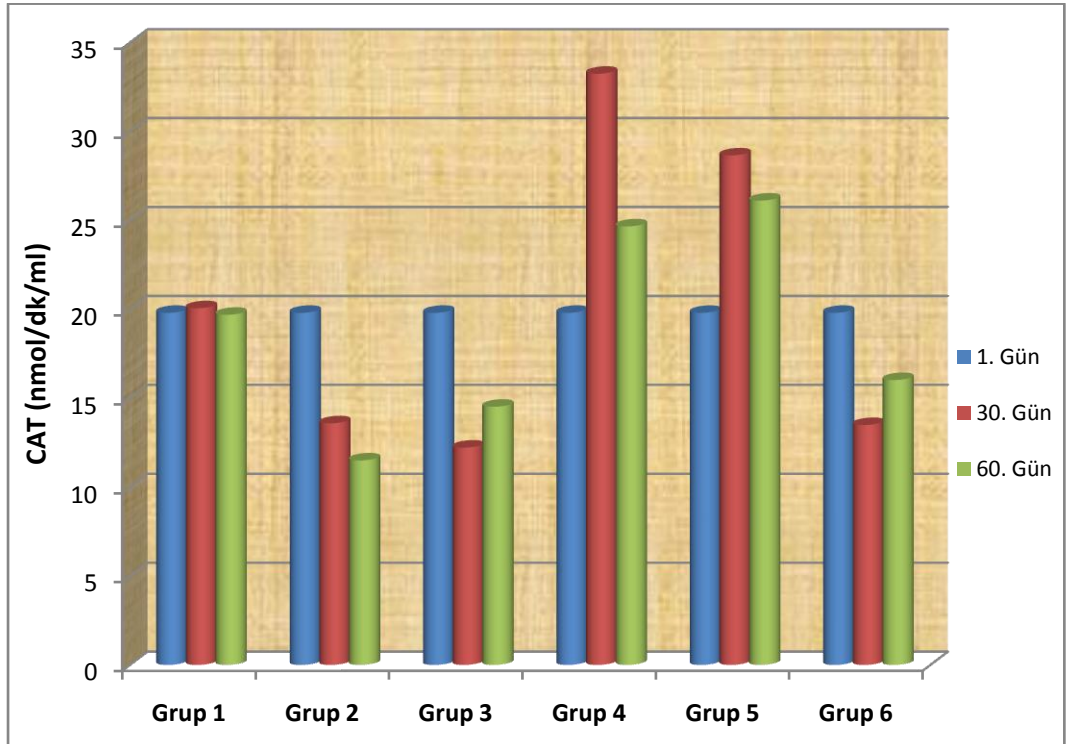
Grafik 3.3. Graplarda günlere göre plazma kolesterol değışimleri.



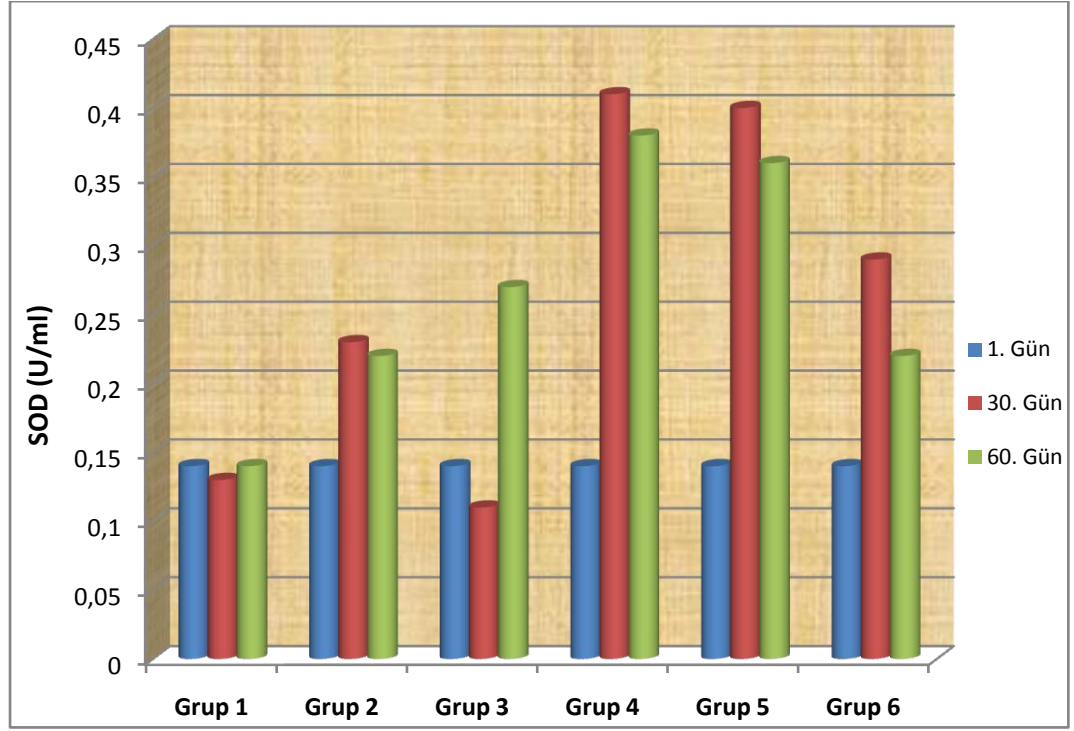
Grafik 3.4. Graplarda günleregöre plazma LPO değışimleri.



Grafik 3.5. Gruplarda günlere göre plazma GSH değişimleri.



Grafik 3.6. Gruplarda günlere göre plazma CAT değişimleri.



Grafik 3.7. Gruplarda günlere göre plazma SOD değişimleri.

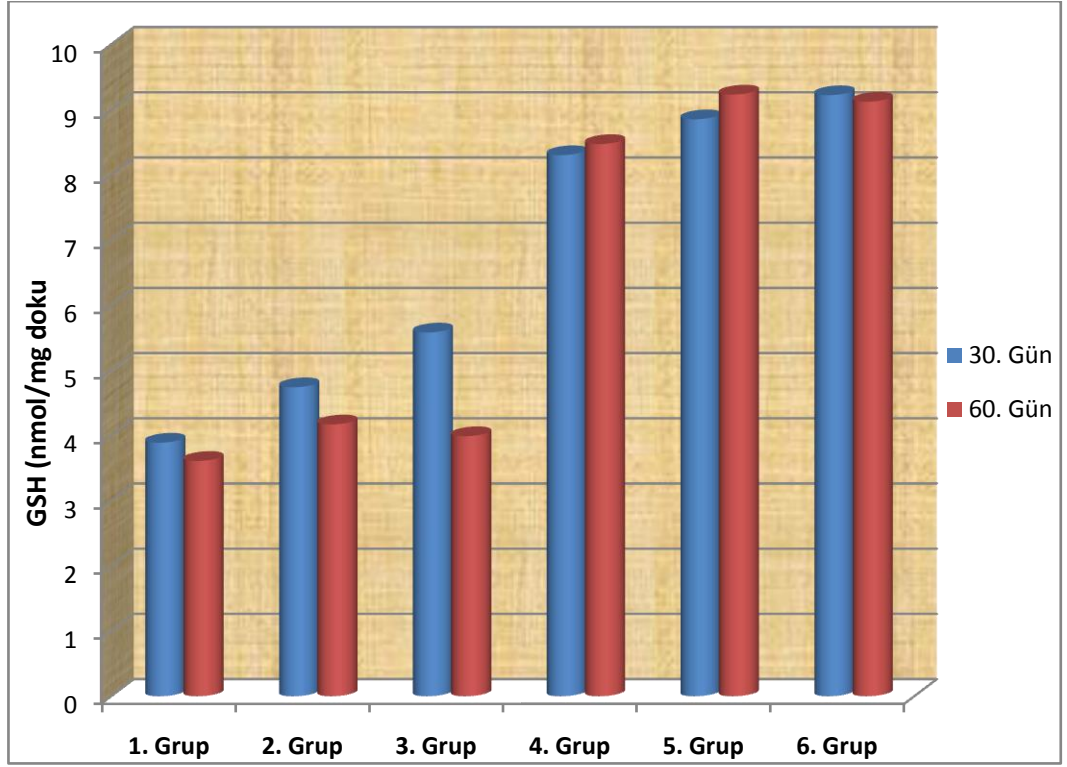
Çizelge 3.2. Doku değerlerinin dönem ve gruplar arası değişimleri ve istatistiksel farklılıkları.

Parametre/ Grup	Dönem	1.Grup Kontrol	2. Grup %1 Balık Yağı	3. Grup %5 Balık Yağı	4. Grup Karnitin	5. Grup Karnitin %1 Balık Yağı	6. Grup Karnitin %5 Balık Yağı	P**
KaraciğerGSH (nmol/mg doku)	30.gün	3,89±0,20C	4,74± 0,29BC	5,58± 0,40B	8,30± 0,44A	8,85± 0,65A	9,22±0,41A	0,000
	60.gün	3,61± 0,19B	4,17± 0,29B	3,99± 0,26B	8,47± 0,44A	9,23±0,63A	9,12± 0,74A	0,000
p*		0,32	0,19	0,008	0,79	0,68	0,91	
Kas GSH (nmol/mg doku)	30.gün	1,38±0,19E	2,52±0,33D	4,07± 0,37BC	4,81± 0,42BC	6,71±0,30A	5,61±0,25B	0,000
	60.gün	1,95± 0,21D	1,97±0,28D	3,30± 0,32C	5,17± 0,28A	4,61± 0,47AB	4,07± 0,39B	0,000
P		0,076	0,230	0,151	0,49	0,004	0,008	
Karaciğer CAT (nmol/dk/g doku)	30.gün	116,54±9,41C	97,07±4,10C	166,99±12,03B	233,27±8,93A	239,76±9,47A	180,82±11,03A	0,000
	60.gün	115,51±5,13D	120,57±6,31 D	143,43±8,32C	286,16±8,07B	304,11±8,40B	318,78±6,87A	0,000
P		0,926	0,011	0,138	0,001	0,000	0,000	
Kas CAT (nmol/dk/g doku)	30.gün	71,07±4,48D	85,67±4,45C	105,68±6,91B	99,24±1,95B	122,26±3,20A	132,77±3,73A	0,000
	60.gün	80,70±3,70C	80,40±2,99C	85,22±5,95C	113,56±4,01AB	109,88±4,38B	124,44±4,27A	0,000
P		0,128	0,349	0,049	0,046	0,009	0,172	
Karaciğer SOD (U/g doku)	30.gün	1,05± 0,098D	1,45± 0,16CD	2,14± 0,18C	4,41± 0,30B	5,53±0,30A	5,43±0,50A	0,000
	60.gün	1,68± 0,39B	1,61±0,22B	1,91±0,24B	3,37±0,21A	3,11± 0,24A	3,96± 0,38A	0,000
P		0,151	0,576	0,462	0,018	0,000	0,041	
Kas SOD (U/g doku)	30.gün	1,30± 0,25B	1,41± 0,13B	1,91± 0,11B	3,08± 0,19A	3,19± 0,23A	3,51±0,30A	0,000
	60.gün	1,63± 0,15E	1,54± 0,17E	2,21± 0,17D	3,14± 0,24C	3,75± 0,17B	4,83±0,22A	0,000
P		0,290	0,546	0,164	0,842	0,080	0,05	

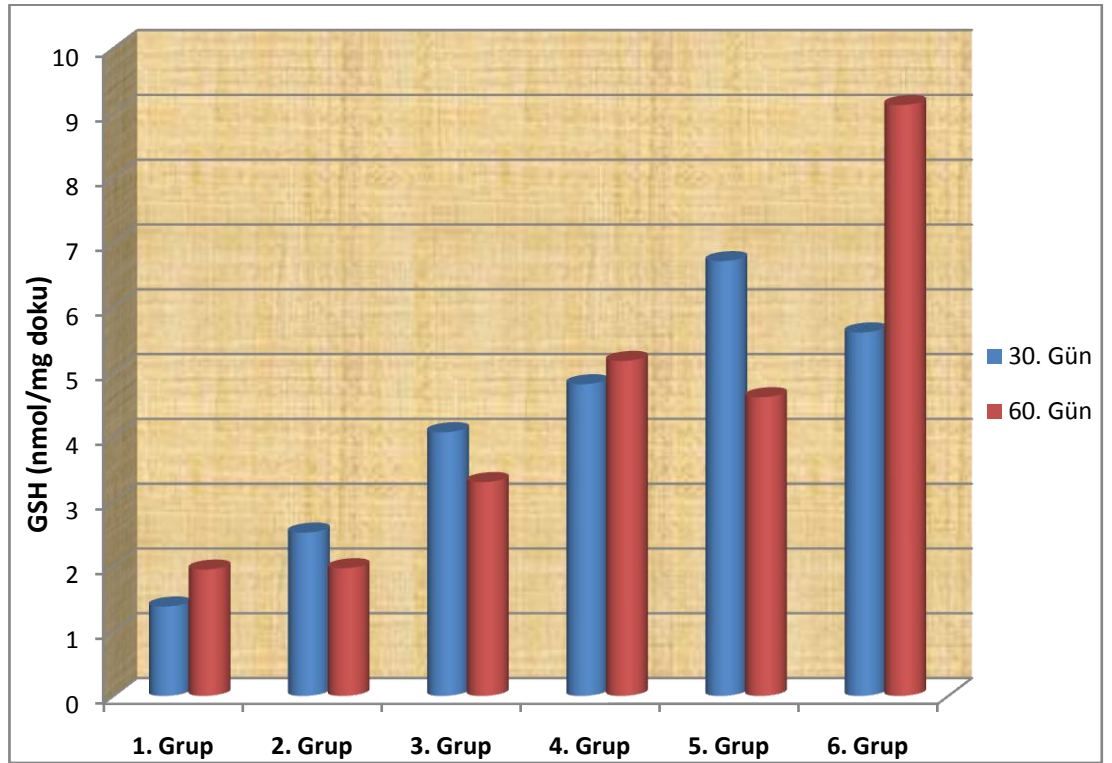
P* 30. ve 60.gün dönemleri arası istatistik değerleri (Bağımsız t-testi)

P** Gruplar arası istatistik değerleri (Duncan A-E; P<0.05)

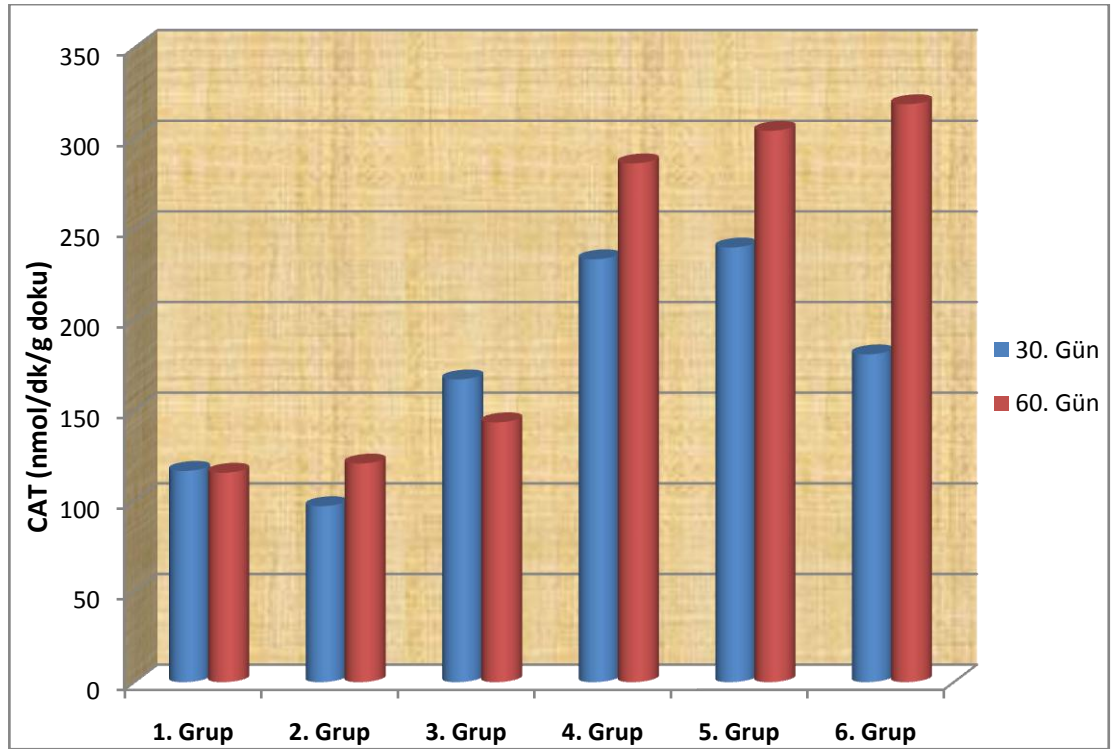
Tüm değerlerde 30 ve 60. gün gruplar arası enzim düzeylerinde aynı önem derecesinde (P<0,001) yükselmeler gözlenirken, karaciğer GSH ve CAT değerlerinin her iki dönemde de daha anlamlı bir seyir ile yükseldiği gözlenmiştir. Kas ve karaciğer SOD değerleride deneme ve arınma döneminde gruplar arası oldukça anlamlı (P<0,001)yükselme seyrigösterirken, aynı seyir karaciğer SOD değerlerinde 30. gün, kas SOD değerlerinde ise 60. gün de karnitin gruplarında belirgin olmak üzere daha etkin bir yükseliş seyri göstermiştir.



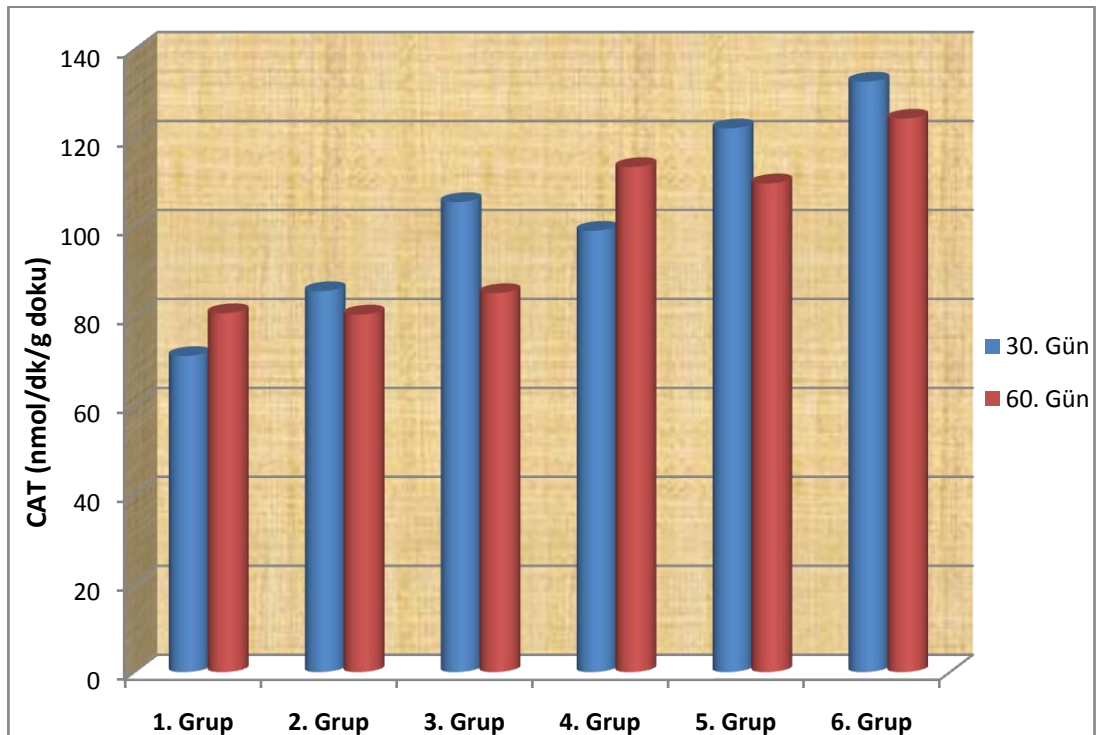
Grafik 3.8. Graplarda günlere göre karaciğer GSH değışimleri.



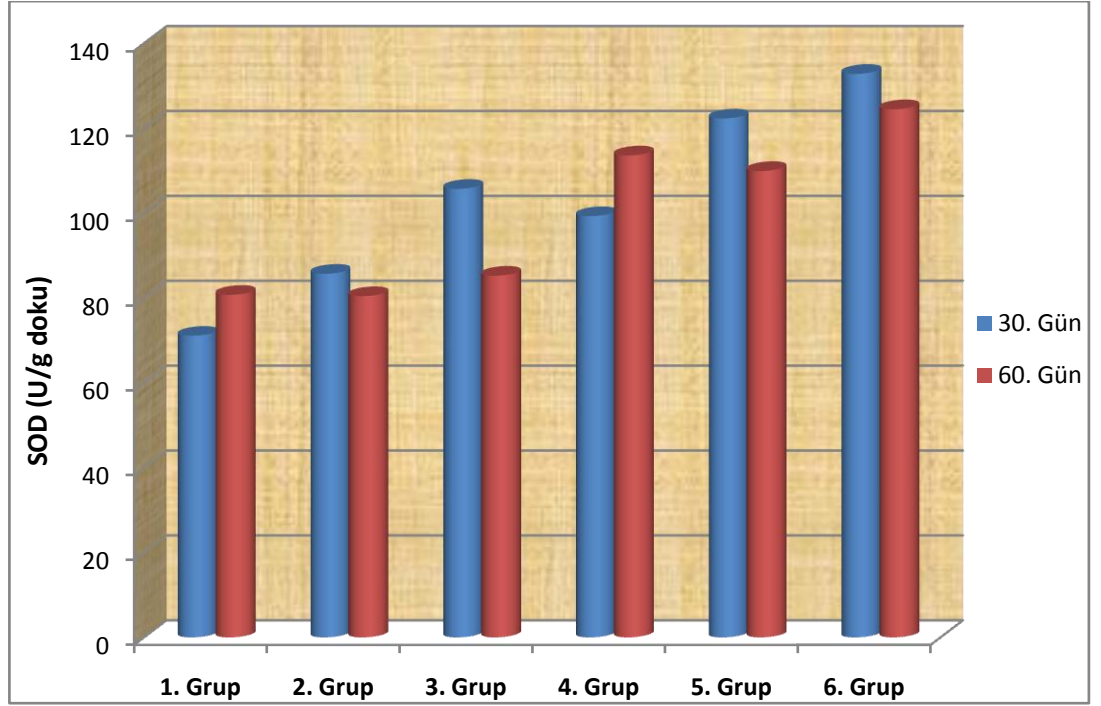
Grafik 3.9. Graplarda günlere göre kas GSH değışimleri.



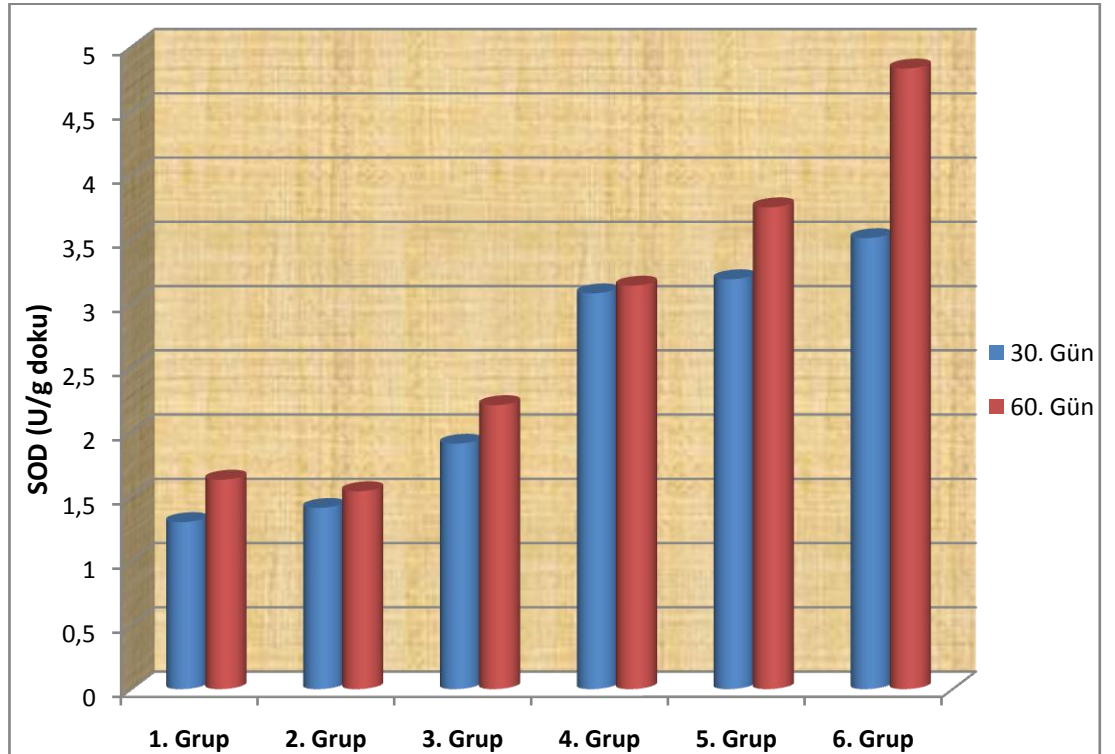
Grafik 3.10. Gruplarda günlere göre karaciğer CAT değişimleri.



Grafik 3.11. Gruplarda günlere göre kas CAT değişimleri.



Grafik 3.12. Gruplarda günlere göre karaciğer SOD değişimleri.



Grafik 3.13. Gruplarda günlere göre kas SOD değişimleri.

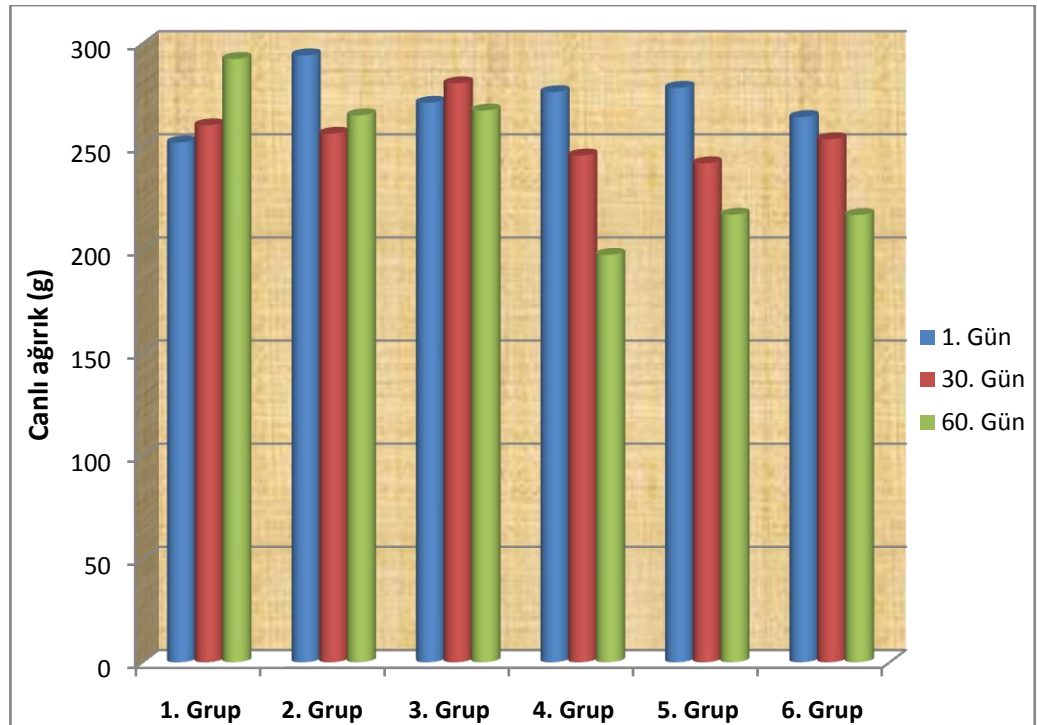
Canlı ağırlıklarda (CA), çalışma süresince gruplar arası farklılığa ($P<0.001$) sadece 60. gün ölçümlerinde ulaşılmış ancak karnitin uygulanan 4. grup ile karnitin + %1 balık yağı uygulanan 5. grupta canlı ağırlıklarda belirgin ($P<0.05$) düşüş şekillendiği ortaya çıkmıştır.

Çizelge 3.3. Çalışmada dönem ve gruplar arası canlı ağırlık ortalamaları ve istatistiksel anlamları.

Dönemler	1.Grup Kontrol	2. Grup %1 Balık Yağı	3. Grup %5 Balık Yağı	4. Grup Karnitin	5. Grup Karnitin %1 Balık Yağı	6. Grup Karnitin %5 Balık Yağı	P**
1.gün	252,00 ± 15,79	294,25±14,18	271,25±16,88	a276,42±18,57	a278,50±13,89	264,33±19,18	0,60
30.gün	260,33±15,24	256,25±15,32	280,67±12,22	ab245,67±16,51	ab241,92±12,61	253,58±21,33	0,59
60.gün	292,50±24,06A	265,17±11,32A	267,50±14,44A	b197,50±8,11B	b217,00±3,58B	216,83±12,58B	0,000
P*	0,34	0,15	0,831	0,03	0,015	0,35	

P* Dönemler arası farklılık değerleri (Duncan a-b; $P<0.05$)

P** Gruplar arası farklılık değerleri (Duncan A-B; $P<0.05$)



Grafik 3.14. Gruplarda günlere göre canlı ağırlık değişimleri.

Çalışmada plazma yağ asidi analizleri için her bir gruptan elde edilebilen örnek sayısı 3 ve altında olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamamış, sadece ortalama değerler sunulmuştur. Bu ortalama değerlere (%) göre (Çizelge 3.4), gruplara uygulanan karnitin ve yağ ilavelerinin plazma yağ asidi konsantrasyonlarını etkilediği görülmektedir. Kontrol grubu ile %1, %5 balık yağı gruplarında belirli oranlarda bulunan uzun zincirli yağ asitlerinin (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:3), karnitin ilaveli grupların 30 ve 60. gün değerlerinin daha düşük ortalama değerlerde bulunduğu dikkat çekmektedir. Yağ asidi ortalamalarında göze çarpan en belirgin bulgu ise karnitin ilaveli gruplarda konjuge linoleik asit (KLA) tespit edilmiş olmasıdır. Kontrol gruplarında (K, %1 yağ, %5 yağ) rasyonda bulunmayan KLA' nın plazmada da bulunmaması beklenen bir sonuç iken, karnitin ilaveli gruplarda deneme (30.gün) dönemi yüksek, arınma (60. gün) döneminde ise daha düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiş olması, organizmada mevcut linoleik asidin (18:2) olası karnitin etkisi ile konjugasyona uğramış olmasına dayandırılabilir.

Çizelge3.4. Çalışma gruplarında belirlenen plazma yağ asidi ortalamaları (%).

Yağ asidi /Grup	Kontrol	%1 yağ	%5 yağ	C 30. gün	C%1 30. gün	C%5 30. gün	C 60.gün	C%1 60.gün	C%5 60.gün
16:0	59.19	17.65	16.53	-	5.3	7.04	6.74	-	16.80
16:1(trans)	17.26	-	-	3.7	-	-	4.04	3.59	-
18:0	-	-	13.10	-	7.3	6.63	7.04	-	14.89
18:1(trans)	-	-	-	4.84	-	-	8.09	7.49	-
18:1(cis)	8.07	17.04	23.43	-	1.84	1.76	0.07	-	1.98
18:2(cis)	5.04	20.02	25.89	3.6	2.01	1.24	-	9.21	1.81
18:3	-	-	-	3.65	-	-	9.20	9.01	-
20:3	3.12	21.24	8.05	2.8	1.18	-	-	-	-
22:6	-	10.01	11.78	-	-	2	7.63	2.12	-
KLA*	-	-	-	12.5	20.57	19.37	7.12	6.99	13.03

*Konjuge linoleik asit

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, farklı oranlarda yağ asidi içeren rasyonla ad libitum beslenen erkek ratlarda 30 gün süreli L- karnitin (300 mg/kg/gün) uygulamasının (i.p.) plazma L- karnitin, lipit hidroperoksit (LPO), antioksidan enzimler (SOD, CAT) ile GSH, trigliserit, kolesterol seviyeleri, yağ asitleri profili ile karaciğer ve kas dokusu SOD, CAT, GSH düzeylerine ve canlı ağırlıklarına etkileri incelenmiş; elde edilen tüm veriler arınma dönemi olarak adlandırılan ikinci 30 günlük dönem değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Son yıllarda farklı alanlarda özellikle de beşeri alanlarda alternatif tıp ve sportif destek amaçlı olarak L- karnitin uygulamalarının giderek artan bir ilgi ile denendiği görülmektedir. Doğal ya da ticari ürünler farklı amaçlarla kullanılmakta ise de içerik yönünden çok farklı bileşenlere sahip olan bu ürünlerin kullanımında ve içerik analizlerinin denetiminde dikkatli olunması gerekliliği de unutulmamalıdır.

L- karnitin, birincil etkisini lipit metabolizmasında göstermektedir. Buna bağlı olarak plazma lipit (trigliserit ve kolesterol) profili, lipit peroksidasyon ürünleri ve buna bağlı olarak oksidan (LPO) ve antioksidan (SOD, CAT, GSH) değerler, plazma uzun zincirli yağ asidi profili ile karaciğer ve kas dokusu antioksidan enzim parametreleri (SOD, CAT) ile lipit kullanımının artışına bağlı olarak olası canlı ağırlık değişimleri çalışmada incelenen parametreleri oluşturmuştur.

Çizelge 3.1 incelendiğinde; kontrol grubuna ait hiçbir plazma parametresinde dönemler arasında farklılık saptanmamış olması, deneme başlangıcında gruplara rastgele dağıtılmış olan aynı yaşta ve canlı ağırlık yönünden mümkün olduğunca homojen sınırlarda olan ratların metabolik yönden de bir örnek olabildikleri şeklinde değerlendirilmiştir.

Buna karşın deneme ve arınma dönemleri sonunda gruplar ve dönemler arasındaise değişen önem derecelerinde farklılıkların ortaya çıktığı, dolayısı ile ratların karnitin ile balık yağı uygulamalarından farklı oranlarda etkilendikleri belirlenmiştir.

Sunulan çalışmada 30 gün süreli i.p. karnitin (300mg/kg/gün) uygulamasının plazma karnitin düzeylerine olumlu yansiyarak, hem deneme hem de arınma döneminde en yüksek plazma karnitin seviyeleri 4, 5 ve 6. gruplardan elde edilmiş, bu noktadan hareketle bu gruplara ait plazma ve doku parametrelerinde oluşan anlamlı farklılıkların karnitin uygulamalarına bağlı olarak gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varılmıştır. Sözü edilen gruplardan elde edilen plazma karnitin seviyeleri (sırası ile 31,01; 24,96; 31,14 μ M) normal plazma karnitin sınırlarında olup, düşük olan başlangıç dönemi ortalaması (8,96 μ M) ve karnitin uygulanmayan diğer gruplardan (1,2,3. grup) elde edilen ortalamalara göre önemli düzeyde ($P<0,001$) farklılık göstermiştir. Benzer ilişki ($P<0,001$) daha düşük konsantrasyonlarda olmakla birlikte arınma dönemi grupları arasında da saptanmıştır. Ancak karnitin ilavesi yapılmayan 3. grupta, kontrol grubuna oranla gözlenen karnitin düzeylerindeki artışın diyetle alınan yüksek (%5) yağ miktarına bağlı olarak karnitin sentezinin uyarılması ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Benzer yükselmenin yine karnitin ilavesinin uygulanmadığı ve daha düşük (%1) yağ ilavesi yapılan 2. grupta arınma dönemi sonunda gerçekleşmiş olması karnitin sentezinin yağlı diyetle uyarılabileceği şeklinde yapılan yorumu desteklemiştir.

Bitkisel orijinli hammaddelerden üretilen ticari rat yemlerinde L-karnitin düzeyinin düşük konsantrasyonlarda olacağı düşünülerek yem karnitin analizleri yapılmamış, Sheard ve Krasin (1994) ile Lambert ve ark(2009) da benzer şekilde çalışmalarında kullandıkları ticari rat yeminin (Purina Mills Lab Diet 5001) içerdiği L-karnitin düzeylerinin ölçülebilir sınırlar içinde olmadığını ve de plazma serbest karnitin düzeylerinde oluşan farklılığı açıklamakta yem karnitin düzeylerinin kullanılamayacağını belirtmişlerdir.

Karnitin uygulamaları sunulan çalışmada deneme döneminde daha belirgin ve anlamlı olmak üzere trigliserit değerlerinde azalmaya neden olmuştur. Karnitinin

bu etkisi serbest yağ asitlerini asil karnitin üzerinden enerji amaçlı kullanıma sevk etmesi, lipoprotein lipaz enzim aktivitesini düşürmesi, buna bağlı olarak da trigliserit düzeylerinin azalması ile bağlantılı olabilir (Kurban ve Mehmetoğlu 2006, Li ve ark 2007). Bu düşüş özellikle L-karnitin ilavesi yapılan grupta daha dikkat çekici iken, ilave balık yağı verilen 2. ve 3. gruplarda trigliserit düzeylerinin kontrole göre daha düşük olmasının nedeninin balık yağının içeriğinde bulunan EPA ve DHA'ların etkisi ile olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada kolesterol değerlerinde de trigliserit düzeylerinde olduğu gibi 3. grupta düşüş eğilimi belirlenmiş, ancak trigliserit değerlerinde olduğu gibi net bir seyir izlememiştir. Benzer şekilde Erol ve Yalçın (2009) hindi yemlerine farklı oranlarda (50, 100, 150 mg/kg) L-karnitin katmışlar; trigliserit ve total kolesterol değerlerinde önemsiz değişimler gözlemlemiş iken trigliseritte az da olsa rakamsal düşmeler olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak çalışmada kolesterolde bu şekilde net bir değişim gözlenmemiştir. Bu noktada, çalışmada incelenmeyen HDL ve LDL kolesterol profillerinin karnitinin etkilerini daha net sonuçlarla ortaya çıkarabileceği sonucuna varılmıştır.

Kolesterol ve trigliserit değerleri ile ilgili olarak çalışmadan elde edilen sonuçlar, son yıllarda karnitin uygulamalarının deney hayvan modelleri (Tanaka ve ark 2004, Gómez-Amores ve ark 2006, Mansour 2006, Rajasekar ve ark 2007, Sütken ve ark 2009), ruminant (Çitil ve ark 2009), bıldırcın (Yalçın ve ark 2007) ile insanlarda ve beşeri hekimlik alanlarında (Vacha ve ark 1983, Özener ve ark 1995) araştırma ve tedavi amaçlı gerçekleştirildiği çalışmalar ile uyum göstermiştir.

Lipoprotein metabolizmasında canlı türleri arasında görülen genetik farklılıklar, diyetteki yağlara karşı lipit profilinde oluşan yanıtların tamamen zıt gelişmesine de neden olabilir. Örneğin domuzlarda balık yağının en düşük HDL ve en yüksek LDL seviyelerine neden olduğunun belirtildiği bir çalışmada (Allan ve ark 2001) araştırmacılar, insan ve domuzlar arasında lipoprotein metabolizmasındaki temel farklılıklar nedeniyle sonuçların canlı türlerine göre değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar. Araştırmacılar (Allan ve ark 2001) domuzlarda; kandaki kolesterol ester transfer protein (CETP) düzeyinin çok düşük

olduğunu;LDL apolipoprotein B' nin yeniden (de novo) sentezinin, VLDL' nin katabolize olmasına bağılı oluşan sentezden daha yüksek olduğunu, lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) enziminin kolesterol ester formasyonu için substrat olarak HDL' den daha çok LDL kolesterolü tercih ettiğini ve bu mekanizmaların insan dahil diğerk canlı türlerinde farklı olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer farklılıklar ratlar için de belirtilmiş (Bravo ve ark 1998) ve ratlarda insanlardan farklı olarak lipit transfer protein (LTP) aktivitesinin olmadığı, HDL kolesterol düzeyinin yüksek olduğu ve balık yağının şilomikron kolesterolüne olan etkisinin özellikle rasyon lif düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Metiyonin endojen karnitin sentezinde de esansiyel olan bir aminoasit olduğundan çalışmada çoğu parametrede gözlenen karnitin ve balık yağının sinerjik etkileşimi, olası bu mekanizma ile ilişkili olabilir. Diğerk taraftan sunulan çalışmada balık yağı ilavesi yapılan 2. ve 3. gruplarda plazma karnitin düzeylerinin karnitin ilaveli grup düzeylerine yakın olması, özellikle de kontrol grubuna oranla belirgin şekilde yükseliş göstermesi olası bu mekanizmaları doğrulamaktadır.

Gruplardan elde edilen plazma yağ asidi ortalamalarına göre (Çizelge 3.4), gruplara uygulanan karnitin ve yağ ilavelerinin plazma yağ asidi konsantrasyonlarını etkilediği görülmektedir. Kontrol grubu ile %1, %5 balık yağı gruplarında belirli oranlarda bulunan uzun zincirli yağ asitlerinin (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:3), karnitin ilaveli grupların 30 ve 60. gün değerlerinin daha düşük ortalama değerlerde bulunduğu dikkat çekmektedir. Yağ asidi ortalamalarında göze çarpan en belirgin bulgu ise karnitin ilaveli gruplarda konjuge linoleik asit (KLA) tespit edilmiş olmasıdır. Kontrol gruplarında (K, %1 yağ, %5 yağ) rasyonda bulunmayan KLA' nın plazmada da bulunmaması beklenen bir sonuç iken, karnitin ilaveli gruplarda deneme (30.gün) dönemi yüksek, arınma (60. gün) döneminde ise daha düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiş olması, organizmada mevcut linoleik asidin (18:2) olası karnitin etkisi ile konjugasyona uğramış olmasına dayandırılabilir(Li ve ark 2007). Kurban ve Mehmetoğlu (2006)KLA verilen deney hayvanlarında; adipositlere lipit girişini sağlayan lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığını, değişik dokularda ise palmitoilkarnitin asil transferaz aktivitesinin

arttığını göstermişlerdir. Böylece, lipolizin hızlandığı ya da mobilizasyonun arttığı ve KLA'nın etkimekanizmasının da buna dayandığı sonucunavarılmıştır. Bunu enerji kaybındaki artmada destekleyebilir (Park ve ark 1999, Wang ve Jones 2004). Belirtilen olası mekanizmalardan da anlaşılabileceği üzere karnitin ve KLA birbirlerini destekleyici etkiler göstermişlerdir.

Sunulan çalışmada lipit hidroperoksitleri (LPO), lipit peroksidasyonunun ölçütü olarak değerlendirilmiş, karnitin ilavesinin yapıldığı 4. grupta beklendiği şekilde LPO değerlerinde düşüş izlenmiştir. Balık yağı ilavesinin yapıldığı 2. ve 3. gruplarda yükselen LPO değerlerinde karnitin uygulamasının en belirgin etkisi %1 balık yağı+karnitin uygulanan 5. grupta arınma döneminde gözlenerek 2,29 µM değerine gerilemiş; 6. grup deneme döneminde ise sadece %5 balık yağı verilen gruba oranla yine karnitin LPO üzerindeki belirgin etkisi özellikle deneme döneminde ortaya çıkmıştır.

Çoklu doymamış yağ asitleri antioksidan savunma açısından bir uyarıcı ya da savunma etkenlerini harekete geçirici faktör olarak değerlendirilebilir. Doymamış yağ asitlerinin oksidasyona olan duyarlılıkları nedeni ile organizmada yeterli antioksidan rezervlerin bulunmaması durumunda peroksidasyon ürünleri (MDA, TBARS, LPO gibi) artış gösterirken, yeterli antioksidan destek olması ile beklenen artış yerini düşüşe bırakabilir.Çalışmada LPO değerlerinde yukarıda açıklık getirilmeye çalışılan gruplar ve dönemler arası değişimler ile birlikte antioksidan enzimlerin (CAT ve SOD) ile GSH değerlerinin değişimleri (Çizelge 3.1), bu açıklamayı destekler nitelik göstermektedir.

Diğer taraftan, karnitin ilavelerinin sözü edilen belirgin etkilerini özellikle hastalık, metabolik bozukluk, açlık, aşırı egzersiz, yaşlılık gibi endojen karnitin sentezinin yetersiz olabildiği durum ve dönemlerde gösterdiği (Mancuso ve ark 2007, Şıktar 2008)görüşlerinden hareketle, elde edilen çalışma bulgularının doymamış yağ asitleri ile zengin beslenmenin organizmada bir stres oluşturabileceği; artan lipit peroksidasyonuna paralel olarak ilave karnitin gereksinimlerini artıracığı ve antioksidan savunmanın uyarılabileceği şeklinde yorumlamak mümkün gözükmektedir.

Sunulan çalışmada da antioksidan enzimlerden CAT ve SOD değerleri incelenmiş, SOD enziminin başlangıç dönemine göre tüm gruplarda yükseliş gösterdiği, CAT enziminin ise kontrol ve balık yağı gruplarında düşen bir seyir izler iken karnitin ilaveli 4. grupta belirgin olmak üzere 5. grupta da diğer gruplara oranla önemli ($P<0,001$) yükseliş içerisinde olduğu belirlenmiştir. CAT enziminde 6. grupta ise karnitin desteği olmasına karşın değerler kontrol ve karnitin ilavesiz diğer gruba yaklaşıp bir düşüş seyri göstermiştir. Benzer değişim tüm gruplar açısından SOD enziminde ve GSH değerlerinde de gözlenmektedir. LPO değerlerinde 6. grupta arınma döneminde gözlenen yükseliş eğiliminden de hareket ile yüksek yağ ilavelerinin karnitin desteğini aşan metabolik ve oksidatif stres oluşturduğuya da daha yüksek ve uzun süreli karnitin takviyesine gereksinim duyulabileceği de söylenebilir.

Antioksidan savunmanın sinerjik etkili ya da birbirini tetikleyen bir sistem olduğu ve de düşen bir enzim aktivitesinin yerinin diğerinin artışı ile desteklendiği, unutulmamalıdır. Örneğin benzer bir çalışmada (Başkaya 2007), balık yağı ilave edilen farelerde glutasyon redüktaz (GR) enziminde ortaya çıkan düşüş organizmada okside glutasyon (GSSG) miktarının azalarak GR enzimine olan gereksinimin daha az olması sonucuna bağlanmıştır. Benzer şekilde Connor (1995), GR enziminin diyetel faktörlerden etkilenmediğini, bu enzimin organizmadaki sentezinin GSSG miktarına göre düzenlendiğini belirtmektedir.

Sunulan çalışmada karaciğer ve kas dokusunda incelenen GSH, CAT, SOD değerlerinde plazmada ve konu ile ilgili diğer çalışmalarda olduğu gibi gruplar arasında anlamlı ($P<0,001$) değişiklikler saptanmıştır.

Bu değişiklikler genel olarak karnitin ilaveli özellikle de karnitin ve %5 balık yağı ilaveli 6. grupta hem 30 hem de 60. gün ortalamalarının yükselmesi tarzında gerçekleşmiştir (Çizelge 3.2). Plazma GSH, CAT ve SOD değerlerinin karnitin ve %5 balık yağı ilaveli 6. grupta düşüş eğiliminde olması yanında; aynı parametrelerin karaciğer ve kas dokusu değerlerinin ilgili grupta belirgin yükseliş göstermesi ise dikkat çekici bulunmuştur.

Arınma dönemi değerleri dikkatle incelenir ise 30 günlük deneme döneminde günlük uygulanan karnitinin antioksidan değerlerdeki etkinliğinin büyük oranda arınma döneminde de süreklilik gösterdiği, enzim aktivitelerinde 60. gün değerlerinde 30. güne oranla önemli artışlar ya da önemsiz düşüşler ortaya çıktığı; karnitin ilavesi yapılmayan ilk 3 grupta da kas GSH değerlerinin düşüş gösterdiği görülmektedir. Bu gruplardan diyetle alınan doymamış yağ asidi oranının fazlalığına ve bununla ilişkili olarak kısmen artmış plazma LPO değerlerine (Çizelge 3.1) bağlı olarak oksidatif reaksiyon hızının artmış olduğu ve antioksidan rezervlerin azalış eğilimi gösterdiği söylenebilir. Bunun yanı sıra karnitin desteğinin ise 4.5. ve 6. gruplarda azalan bu rezervleri yerine koymada yardımcı ve etkili olabildiği düşünülmüştür.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada ratlara 300 mg/kg/gün miktarında verilen karnitin etkisi ile incelenen kan ve doku parametreleri ile canlı ağırlık ve plazma yağ asidi değerlerinde farklılıklar elde edilmiştir.

İlave karnitin;

- Kan ve doku antioksidan parametrelerini düzenlediği,
- Lipit hidroperoksit düzeyini kontrol edici etki gösterebileceği,
- Trigliserit düzeylerini azaltabileceği,
- Canlı ağırlığında lipit kullanımını artırarak belirgin bir azalmaya neden olabileceği gözlenmiştir.

Konu ile ilgili yapılabilecek benzer çalışmalara destek olması amacı ile kolesterol açısından kesin sonuçlar için toplam kolesterolden ayrı, HDL ve LDL kolesterol ayırımını ortaya koyan analizlerin yapılmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır. Daha uzun süreli ve egzersiz destekli yapılacak deneysel uygulamaların konuya geniş katkılar sağlayabileceği söylenebilirken, çalışmalarda kullanılacak hayvan modellerinin farklı cinsiyet ve yaş gruplarından seçilmesi ile de karşılaştırmalı sonuçlar elde edilebilmesi mümkün olabileceği kanısına varılmıştır

6.ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Farklı Düzeyde Balık Yağı ile Beslenen Erkek Ratlarda L-Karnitin' inBazı Kan ve Doku Parametrelerine Etkileri

“Halil Yavuz”

Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2013

Bu çalışmada, farklı oranlarda balık yağı içeren rasyonla ad libitum beslenen erkek ratlarda 30 gün süreli L- karnitin (300 mg/kg/gün) uygulamasının (i.p.) plazma L- karnitin, lipit hidroperoksit (LPO), antioksidan enzimler (SOD, CAT) ile GSH, trigliserit, kolesterol seviyeleri, yağ asitleri profili ile karaciğer ve kas dokusu SOD, CAT, GSH düzeylerine ve canlı ağırlığına etkileri incelenmiş; elde edilen tüm veriler arınma dönemi olarak adlandırılan ikinci 30 günlük dönem değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Araştırmada 5-6 aylık yaşta, canlı ağırlıkları birbirine yakın (ortalama 240g) 72 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır. Denemeye başlamadan önce bütün hayvanlar tartılarak canlı ağırlıkları tespit edilmiş ve canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde gruplara dağıtılmıştır. Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi' nde yürütülmüştür ve 60 gün devam etmiştir. Ratlar her birinde 12 adet olacak şekilde 6 gruba ayrılarak standart rat besleme kafeslerinde barındırılmıştır. Yem ve su hayvanlara ad libitum olarak uygulanmıştır. Araştırmada 6 deneysel grup oluşturulmuştur ve bu gruplar şu şekilde düzenlenmiştir; 1. Kontrol, 2. Balık yağı (%1), 3. Balık yağı (%5), 4. L-karnitin (300 mg/kg/gün), 5. L-karnitin (300 mg/kg/gün)+balık yağı (%1) 6. L-karnitin (300 mg/kg/gün)+Balık yağı (%5). Araştırmada 10 gün adaptasyon dönemi olarak düzenlenmiş; bu süreyi takiben ilk 30 gün sonunda 36 adet rattan (her bir grup için 6 rat) kardiyak punksiyonla kanlar alınarak plazmalar kazanılmış;ötenazi ile ölen hayvanların karaciğer ve kas dokuları izole edilmiş, kazanılan plazmalarda L-karnitin, trigliserit, kolesterol,LPO, GSH, CAT ve SOD değerleri ilekaraciğer ve kas dokularında GSH, CAT, SOD aktiviteleri belirlenmiştir.Aynı işlemlerkalan 36 adet rat için ikinci 30 günlük, sadece yem ve suyun ad libitum verildiği ve arınma periyodu olarak adlandırılan dönem sonunda tekrarlanmıştır.

Belirli gruplara (4., 5., ve 6. gruplar), günlük 300 mg/kg miktarında i.p. olarak karnitin uygulanmış *deneme dönemi* sonunda (30. gün), en yüksek plazma karnitin konsantrasyonları bu gruplardan elde edilmiş benzer değişim karnitin uygulamasının kesildiği *arınma dönemi* sonunda (60. gün) da gözlenmiştir. Tüm çalışma dönemleri (başlangıç, deneme, arınma) arasındaki trigliserit ve kolesterol değerlerinde başlangıç dönemine göre özellikle 60. gün sonunda en belirgin düşüşler yine karnitin uygulanan gruplarda gerçekleşmiştir.

Lipit hidroperoksit değerleri (LPO), hem dönemler arası hem de gruplar arası anlam taşıyan düşüşler göstermiştir. Sadece balık yağı verilen 2. ve 3. grup LPO değerleri ile kıyaslandığında karnitin desteğinin (5. ve 6. grup) belirli dönemlerde belirgin düşüş oluşturduğu tespit edilmiştir. Glutasyon (GSH) değerlerinde hem deneme hem de arınma döneminde 4 grupta belirgin oranda artış göstermiş, balık yağı ile birlikte karnitin verilen 5. ve 6 gruplarda ise GSH değerlerinin kontrol gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Karnitin gruplarının antioksidan enzim değerlerinde (CAT ve SOD) gözlenen yükselmeler de anlamlı olup ($P<0,001$), özellikle karnitin ve karnitin+%1 balık yağı uygulanan 4 ve 5. gruplarda bu artışların belirgin olduğu gözlenmiştir. Karaciğer ve kas dokusu antioksidan enzim sonuçlarına göre tüm değerlerde 30 ve 60. gün gruplar arası enzim düzeylerinde aynı önem derecesinde ($P<0,001$) yükselmeler gözlenmiştir.

Canlı ağırlık (CA) değerleri çalışma süresince gruplar arası farklılığa ($P<0.001$) sadece 60. gün ölçümlerinde ulaşmış; karnitin uygulanan 4. grup ile karnitin + %1 balık yağı uygulanan 5. grupta ise başlangıçtan 60. güne kadar olan periyotta canlı ağırlıklarda belirgin ($P<0.05$) düşüş sekillendiği ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, çalışmada ratlara 300 mg/kg/gün miktarında verilen karnitin, incelenen kan ve doku parametreleri ile canlı ağırlık ve plazma yağ asidi değerlerinde belirgin farklılıklar oluşturmuştur. İlave karnitininkan ve doku antioksidan parametrelerini düzenlediği, lipit hidroperoksit düzeyini kontrol edici etki gösterebileceği, trigliserit düzeylerini azaltabileceği, canlı ağırlığına lipit kullanımını artırarak belirgin bir azalmaya neden olabileceği gözlenmiştir.

Anahtar S zc kler: Antioksidanlar; L-karnitin; lipit profili; rat; yağ asitleri.

7. SUMMARY

The Effects of L- Carnitine on Blood and Tissue Parameters of Male Rats Fed with Different Levels of Fish Oil.

In this study, effects of l-carnitine (300mg/kg/day) applied intraperitoneally to male rats fed ration containing several proportions of fish oils for 30 days on plasma l-carnitine, lipid hydroperoxide (LPO), antioxidant enzymes (SOD, CAT), GSH, triglyceride, cholesterol levels, fatty acid profile and liver and muscle tissue SOD, CAT, GSH levels and body weight values were investigated; all the data obtained from the first 30 days period (trial period) compared with the second 30-day called wash-out period.

As animal material, 72 Sprague-Dawley male rats that have 5-6 months of age and body weight close to by each other (average 240g) were used in the study. Before starting the experiment, all animals were weighed and distributed in groups according to homogeneity for their body weight. The research lasted for 60 days and conducted at Selcuk University, Faculty of Veterinary Medicine Experimental Animal Research Unit.

Rats were divided into 6 groups in each of 12 rats and were fed in standard rat cages ad libitum. Six experimental groups were formed in the study and these groups organized as follows;

1-Control; 2-Fish oil (1%); 3-Fish oil (5%); 4-L-carnitine (300mg/kg/ day), 5-L-carnitine (300mg/kg/ day) plus fish oil (1%) 6-L-carnitine (300mg/kg/day) plus fish oil (5%). After the adaptation period of 10 days, at the end of the first 30 days the 36 rats (6 rats for each group) blood samples were taken by cardiac puncture, plasma were acquired; liver and muscle tissues isolated from animals killed by euthanasia, l-carnitine, triglyceride, cholesterol, LPO, GSH, CAT, SOD levels in the plasma and GSH, CAT, SOD activities of liver and muscle tissues were determined. The same procedure for the remaining 36 rats only given feed and water ad libitum at the end of second 30 days (wash-out) period were repeated.

In the specific groups (4, 5, and 6. groups), which carnitine applied (daily 300 mg / kg body weight), the maximum plasma carnitine concentrations obtained from these groups (31,01, 24,96, 31,14 μM respectively) at the end of the trial period (30. day), similar changes for plasma carnitine levels of related groups at the end of wash-out period (60. day) was also observed.

Lipid hydroperoxide levels (LPO) in the intertemporal as well as between groups showed meaningful declines. These values have been identified as posing significant decline in the group of carnitine supplemented groups (5 and 6) in certain periods compared to groups in 2 and 3 which fish oil supplemented. Glutathione (GSH) levels showed a significant increase in the group of 4 supplemented carnitine on trial and the wash-out periods and also, groups of 5 and 6 administered fish oils with carnitine have significantly higher GSH levels compared to control groups. Antioxidant enzyme (CAT and SOD) activities significantly ($P < 0.001$) increased on carnitine supplemented groups especially the 4th and 5th groups which carnitine and carnitine+1% fish oil added respectively. It was obtained that SOD activity in muscle and liver highly significant ($P < 0.001$) have increase between groups on trial and wash-out periods, same course of liver SOD levels was found on the 30th day, while muscle SOD activity on day 60 has emerged.

Between the groups, live weight values reached on statistically ($P < 0.001$) changed at only 60 day measurements; these values in carnitine applied (group 4) and carnitine+ 1% fish oil applied (group 5) decreased significantly ($P < 0.05$).

In conclusion, it was found that carnitine applied by 300mg /kg /day to rats statistically affected the blood and tissue parameters, body weight of rats. It was also evaluated; extra-carnitine may decrease triglyceride levels and increase blood and tissue antioxidant,

while lipid hydroperoxide levels can be displayed controlling effect by carnitine administration. A significant reduction in body weight may lead to increased use of lipid values were observed.

Key Words: Antioxidants; fatty acids; L-carnitine; lipid profile; rat.

8.KAYNAKLAR

1. Abd-Allah AR, Helal GK, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Bakheet SA. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev*.2009; 2: 73-81.
2. Abdul HM, Calabrese V, Calvani M, Butterfield DA. Acetyl-L-carnitineinduced up-regulation of heat shock proteins protects cortical neurons against amyloid-beta peptide 1–42-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer’s disease. *J Neurosci Res*. 2006; 84: 398-408.
3. Agarwal A, Said TM. Carnitine and male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2004; 8(4): 376–384.
4. Akalın AS, Tokusoglu Ö. A potential anticarcinogenic agent: conjugated linoleic acid (CLA). *Pakistan Journal of Nutrition*. , 2003; 2: 109-110.
5. Aliabadi E, Mehranjan MS, Borzoei Z, Talaei-Khozani T, Mirkhani H, Tabesh H. Effects of L-carnitine and L-acetyl-carnitine on testicular sperm motility and chromatin quality. *Iran J Reprod Med*. 2012; 10 (2): 77-82.
6. Allan FJ, Thompson KG, JamesKAC, Manktelow BW, Koolaard JP, Johnson RN, McNutt PV. Serum lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in pigs fed diets containing fish oil, milkfat, olive oil and coconut oil. *Nutrition Research*. 2001; 21: 785–795.
7. Alvarez E, Santa Maria C, Machodo A. Respiratory burst reaction changes with age in rat peritoneal macrophages. *Biochim BiophysActa*. 1993;1179:247-257.
8. Amin KA, Nagy MA. Effect of Carnitine and herbal mixture extract on obesity induced by high fat diet in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 16:1(1):17.
9. Andrieu-Abadie N, Jaffrezou J, Levade T, Mercadier JJ. Lcarnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiacmyocytes: role of inhibition of ceramide generation. *FASEB J*. 1999; 13(12): 1501-1510.
10. Angelini C, Vergani, L. Primary myopathic and systemic carnitine deficiency syndromes: New concepts from transport studies. In: Seim, H., Loester, H. Eds. *Carnitine, pathobiochemical basics and clinical applications*. Bochum: Ponte Press, Verlags-GmbH. 1996; 97-105.
11. Annunziato L, Amoroso S, Pannaccione A, Cataldi M, Pignataro G, D'Alessio A, Sirabella R, Secondo A, Sibaud L, Di Renzo GF. Apoptosis induced in neuronal cells by oxidative stress: role played by caspases andintracellular calcium ions. *Toxicol Lett*. 2003;139: 125-1 33.
12. Arafa HM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res*. 2003; 48: 285–290.
13. Arenas J, Gonzalez-Crespo MR, Campos Y, Martin MA, Cabello A, Gomez-Reino JJ. Abnormal carnitine distribution in the muscles of patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1869–1874.
14. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res*. 2001; 27: 27-49.
15. Aureli T, Miccheli A, Di Cocco ME, Ghirardi O, Giuliani A, Ramacci MT, Conti F. Effect of acetyl-L-carnitine on recovery of brain phosphorus metabolites and lactic acid level during reperfusion after cerebral ischemia in the rat – study by ¹³P- and ¹H-NMR spectroscopy. *Brain Res*. 1994; 643: 92–99.
16. Aydın R, Özsan E. Konjuge linoleik asitte (CLA) son gelişmeler. II. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, 18-20 Eylül, Konya. 2003; 462-466.
17. Bacurau RF, Navarro F, Bassit RA, Meneguello MO, Santos RV, Almeida AL, Costa Rosa LF. Does exercise training interfere with the effects of L-carnitine supplementation? *Nutrition*. 2003;19(4):337-341.
18. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2005; 84: 662-71.
19. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J.Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review.*Atherosclerosis*. 2006; 189: 19-30.
20. Banihani S, Sharma R, Bayachou M, Sabanegh E, Agarwal A. Human sperm DNA oxidation, motility and viability in the presence of L-carnitine during in vitro incubation and centrifugation. *Andrologia*. 2012; 44 (1): 505-12. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01216.x.

21. Banji MS. Nutrition and health implications of lysin-carnitine relationship. *World Rev Nutr Diet.*1984; 44: 185-211.
22. Başkaya A. Erkek farelerde menhaden fish oil (omega-3 yağ asiti) ve zeytinyağı katkılarının lipid peroksidasyonu ve bazı biyokimyasal değerlere etkilerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.2007.
23. Başpınar N, Kurtoglu F. Vitaminler. ISBN 975-448-168-7. S.Ü. Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi. Konya. 2003.
24. Bauman DE, Baumgard LH, Corl BA, Griinari JM. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants. *Proc Am Soc Anim Sci.*1999. Available at:<http://www.asas.org/jas/symposia/proceedings> (In press).
25. Bauman DE. Endogenous synthesis of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid in pasture-fed dairy cows. *J Dairy Sci.* 2002; 85: 176.
26. Baydas B, Yılmaz O, Çelik S, Yaşar A, Gürsu FM. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation and homocysteine levels in rats. *Arch Med Res.*2002; 33: 515-519.
27. Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q10 as a potential treatment. *J Bioenerg Biomembr.* 2004;36:381-386.
28. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem.* 1988; 57: 261-283.
29. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med.* 2004; 25: 495–520.
30. Borum PR. Carnitine. *Ann Rev Nutr.* 1983; 3: 233-259.
31. Borum PR, Bennett SG. Carnitine as an essential nutrient. *J Am Coll Nutr.* 1986; 5: 77-82.
32. Boulat O, Janin B, Francioli P, Bachmann C. Plasma carnitines: reference values in an ambulatory population. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993; 31: 585-589.
33. Brass EP. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clin Ther.* 1995; 17 (2): 176-185.
34. Bravo E, Flora L, Cantafora A, De Luca V, Tripodi M, Avella M, Botham KM. The influence of dietary saturated and unsaturated fat on hepatic cholesterol metabolism and the biliary excretion of chylomicron cholesterol in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1390(2):134-148.
35. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev.* 1983; 63: 1420–1480.
36. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990; 28: 297-301.
37. Broad EM, Maughan RJ, Galloway SD. Effects of four weeks L-carnitine L-tartrate ingestion on substrate utilization during prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005; 15(6): 665-679.
38. Broderick TL, Quinney HA, Lopaschuk GD. Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. *J Biol Chem.* 1992; 267: 3758-3763.
39. Bueno R, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Guerrero C, Gomez-Amores L, Vazquez CM, Herrera MD. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: Different participation of NO and COX-products. *Life Sci.* 2005; 77(17): 2082-2097.
40. Busquets S, Serpe R, Toledo M, Betancourt A, Marmonti E, Orpí M, Pin F, Capdevila E, Madeddu C, López-Soriano FJ, Mantovani G, Macciò A, Argilés JM. L-Carnitine: An adequate supplement for a multi-targeted anti-wasting therapy in cancer. *Clin Nutr.* 2012; in press. doi:10.1016/j.clnu.2012.03.005.
41. Buyse J, Janssens GPJ, Decuypere E. The effects of dietary L-Carnitine supplementation on the performance, organ weights and circulating hormone and metabolite concentrations of broiler chickens reared under a normal or low temperature schedule. *British Poultry Sci.* 2001; 42: 2, 230-241.
42. Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Bella R, Butterfield DA, Calvani M, Pennisi G, Giuffrida Stella AM. Disruption of thiol homeostasis and nitrosative stress in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis: evidence for a protective role of acetylcarnitine. *Neurochem Res.* 2003; 28: 1321-1328.
43. Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, Scapagnini G, Guagliano E, Calvani M, Butterfield DA, Giuffrida Stella AM. Acetyl carnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf-2. *J Neurosci Res.* 2005;79: 509-521.

44. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Iavicoli I, Di Paola R, Koverech A, Cuzzocrea S, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822: 753–783.
45. Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: Potential application in surgical and trauma patients. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36 (4): 433- 446.
46. Calvani M, Reda E, Arrigoni-Martelli E. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95: 75-83.
47. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, D'Iddio S, Giordano V, Koverech A, Amato A, Brass EP. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1033: 52-66.
48. Carlson DB, McFadden JW, D'Angelo A, Woodworth JC, Drackley JK. Dietary L-carnitine affects periparturient nutrient metabolism and lactation in multiparous cows. *J Dairy Sci*. 2007; 90: 3422-41.
49. Carter HE, Bhattacharya PK, Weidman KR, Fraenkel G. Chemical studies on vitamin BT-isolation and characterization as carnitine. *Arch Biochem Biophys*. 1952; 38: 405-416.
50. Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine pluspropionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2005;66(5):1080-1085.
51. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, McClave SA. Obesity, inflammation and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract*. 2008; 23: 16–34.
52. Cerretelli P, Marconi C. L-Carnitine supplementation in humans. The effects of physical performance. *Int J Sports Med*. 1990; 11: 1-14.
53. Chautan M, Calaf R, Leonardi J. Inverse modifications of heart and liver α -tocopherol status by various dietary n-6/n-3 polyunsaturated ratios. *J Lipid Research*. 1990; 3: 2201-2208.
54. Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal*. 1992; 5: 185-197.
55. Chouinard PY, Vanamburgh ME, Bauman DE. Dietary fatty acid sources affect conjugated linoleic acid concentrations in milk from lactating dairy cows. *J Nutr*. 1998; 128: 881-885.
56. Colucci S, Mori G, Vaira S, Brunetti G, Greco G, Mancini L, Simone GM, Sardelli F, Koverech A, Zallone A, Grano M. L-carnitine and isovaleryl carnitine fumarate positively affect human osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int*. 2005; 76:458-465.
57. Connor WE. Diabetes, fish oil and vascular diseases. *Ann Int Med*. 1995; 123: 950-954.
58. Cook ME, Miller C, Park Y, Pariza MW. Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression, *Poultry Science*. 1993; 72: 1301-1305.
59. Crensil V. Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Ageing Res Rev*. 2010; 9(3): 265-268.
60. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Lapin J, Portenoy RK, Esteban-Cruciani N. L-Carnitine supplementation in patients with advanced cancer and carnitine deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manag*. 2009; 37: 622-631.
61. Çakatay U, Telci A, Kayali R, Tekeli F, Akçay T, Sivas A. Relation of oxidative protein damage and nitrotyrosine levels in the aging rat brain. *Exp Gerontol*. 2001;36:221–229.
62. Çimen MYB, Çimen OB, Kaçmaz M, Öztürk HS, Yorgancıoğlu R, Durak İ. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2000; 19: 275-277.
63. Çitil M. Veteriner hekimlikte karnitin. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2002; 8(1): 77-82.
64. Çitil M, Karapehlivan M, Tuzcu M, Doğan A, Uzlu E, Atakışi E, Kanıcı A, Uzun M. Kronik Aflatoksikozis Oluşturulan *Bıldırcınlarda (Coturnix coturnix japonica)* L-Karnitinin, Biyokimyasal, Hematolojik ve Patolojik Parametreler Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2007; 13 (1): 75-85.
65. Çitil M, Karapehlivan M, Erdoğan HE, Yucayurt R, Atakisi E, Atakisi O. Effect of orally administered L-carnitine on selected biochemical indicators of lactating Tuj-ewes. *Small Ruminants Res*. 2009; 81:174.
66. Da Torre SD, Creer MH, Progwizd SM, Corr PB. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart. *J Mol Cel Card*. 1991; 23(1): 11-22.

67. Dayanandan A, Kumar P, Panneerselvam C. Protective role of L-carnitine on liver and heart lipid peroxidation in atherosclerotic rats. *J Nutr Biochem*. 2001; 12: 254-257.
68. De Preter V, Geboes KP, Bulteel V, Vandermeulen G, Suenart P, Rutgeerts P, Verbeke K. Kinetics of butyrate metabolism in the normal colon and in ulcerative colitis: the effects of substrate concentration and carnitine on the β -oxidation pathway. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 526-532.
69. De Rosa M, Boggia B, Amalfi B, Zarrilli S, Vita A, Calao A, Lombardi G. Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins. *Drugs RD*. 2005; 6: 1-9.
70. De Vivo DC, Tein I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. *Int Pediatr*. 1990; 5: 134-141.
71. Deng K, Wong CW, Nolan JV. Long-term effects of early life dietary L-carnitine on lymphoid organs and immune responses in Leghorn-type chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2006; 90: 81-86.
72. Deniz G. Karnitin: Sentez, Metabolizma, Fonksiyon ve İskemik Kalpte Terapötik Önemi. *T Klin Tıp Bil Derg*. 1999; 19: 55-62.
73. Dhiman TR, Anand GR, Satter LD, Pariza MW. Dietary effects on conjugated linoleic acid content of cows' milk. U.S. Dairy Forage Research Center, Research Summaries. 1995.
74. Di Lisa F, Menabo R, Siliprandi N. L-propionyl-carnitine protection of mitochondria in ischemic rat hearts. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1989; 88: 169-173.
75. Dökmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *Folia Med (Plovdiv)*. 2005; 47(1):26-30.
76. Dökmeci D, Akpolat M, Aydoğdu N, Doğanay L, Turan FN. L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacol Rep*. 2005; 57: 481-488.
77. Elgazzar UB, Ismael IA, Kalaba ZM. Effect of Dietary L-carnitine Supplementation on the Concentration of Circulating Serum Metabolites in Growing New Zealand Rabbits. *Aust J Basic Appl Sci*. 2012; 6(2): 80-84.
78. Elmoselhi A, Butcher A, Samson SE, AK Grover. Coronary artery contractility, Na (+)-pump and oxygen radicals. *Gen Physiol Biophys*. 1994; 13: 247-256.
79. Erfle JD, Fisher LJ, Sauer FD. Effect of infusion of carnitine and glucose on blood glucose, ketones, and free fatty acids of ketotic cows. *Journal of Dairy Science*. 1971; 54: 673-680.
80. Eroğlu H, Senel O, Güzel NA. Effects of acute L-carnitine intake on metabolic and blood lactate levels of elite badminton players. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008; 29(2):261-266.
81. Erol H, Yalçın S. Broyler hindi rasyonlarına L-karnitin ilavesinin performans, kan parametreleri ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri. *Ankara Üniv. Vet Fak Derg*. 2009; 56(4): 275-281.
82. Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42(11): 941-967.
83. Fariello RG, Ferraro TN, Golden GT, DeMattei M. Systemic acetyl-L-carnitine elevates nigral levels of glutathione and GABA. *Life Sci*. 1988; 43(3): 289-292.
84. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bevilacqua S, Boni C, Del Chiaro D, Oleggini M, Brandi L, Maccari F. Interaction of carnitine with insulin-stimulated metabolism in humans. *Am J Physiol*. 1988; 255:946-952.
85. Fillitz M, Karlic H, Tüchler H, Zeibig J, Spiegel W, Wihlidal P, Varga F, Pittermann E, Pfeilstöcker M. Does mRNA level of microsomal carnitine palmitoyltransferase predict yield of peripheral blood stem cell apheresis? *Ann Hematol*. 2006; 85(6):386-393.
86. Fritz IB, Arrigoni-Martelli E. Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system: interactions with membranes, *Trend Pharmacol Sci*. 1993; 14: 355-360.
87. Gao C, Whitcombe MJ, Vulfson EN. Enzymatic synthesis of dimeric and trimeric sugar-fatty acid esters. *Enzyme Microb Technol*. 1999; 25:264-270.
88. Garzya G, Corallo D, Fiore A, Lecciso G, Petrelli G, Zotti C. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. *Drugs Exp Clin Res*. 1990; 16: 101-106.
89. Gulewitsch W, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extractivstoffe der Muskeln. *Z Physiol Chem*. 1905; 45:326-328.
90. Gómez-Amores L, Mate A, Revilla E, Santa-María C, Vázquez CM. Antioxidant activity of propionyl-L-carnitine in liver and heart of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2006; 78:1945-1952.

91. González-Ortiz M, Hernández-González SO, Hernández-Salazar E, Martínez-Abundis E. Effect of oral L-carnitine administration on insulin sensitivity and lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *Ann Nutr Metab.*2008; 52(4): 335-338.
92. Griinari, JM, Corl BA, Lacy SH, Chouinard PY, Nurmela KV, Bauman DE. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating cows by Δ 9-desaturase. *J Nutr.*2000; 130: 2285-2291.
93. Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *AmJ Kidney Dis.*2001; 38: 63-67.
94. Gurr IG. Isometric fatty acids. *Biochem Soc Trans.* 1987; 15:336-338.
95. Gülçin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-Carnitine. *Life Sci.* 2006; 78: 803-811.
96. Gültürk S, Demirkazık A, Erdal S, Demir T. Sıçanlarda karnitinin yüzme egzersizi dayanıklılık süresine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Med J.).*2007;29(2):101-105.
97. Gürbüz B, Yaltı S, Fişcioglu C, Zehir K. Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 23: 653-656.
98. Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis.* 1987; 8: 1881-1887.
99. Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 959: 491-507.
100. Harmeyer J, Schlumbohm C. Die physiologische Bedeutung von L-Carnitin und Effekte von Carnitinzulagen bei Haustieren. In: *Proc. Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier. 6. Symposium, Jena/Thüringen Germany.* 1997; 42-61.
101. Harris WS. Omega 3 fatty acids, thrombosis and vascular disease. *International Congress Series.* 2004; 1262: 380-383.
102. Ho JY, Kraemer WJ, Volek JS, Fragala MS, Thomas GA, Dunn-Lewis C, Coday M, Häkkinen K, Maresh CM. L-Carnitine L-tartrate supplementation favorably affects biochemical markers of recovery from physical exertion in middle-aged men and women. *Metabolism.*2010;59(8):1190-1199.
103. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 4-12.
104. http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/f8020pis.P ar.0001.File.tmp/f8020pis.pdf.
105. Iben C, Meinhardt S. Carnitine in broiler chicken-influence of L- and DLcarnitine. *Wiener-Tierärztliche Monatsschrift.* 1997; 84(8): 228-232.
106. Iimura O, Shoji T, Yoshida S, Sato R, Nohara K, Kudoh Y, Ishiyama N, Motoe M. Studies on experimental coronary insufficiency. Effect of L-carnitine on myocardial ischemia produced by sympathetic-nerve stimulation with high plasma fatty acids. *Adv Myocardiol.* 1985; 6: 437-449.
107. Iwana T, Okada M. Stimulation of cholesterol metabolism in pyridoxine-deficient rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).*1982; 28(2): 77-84.
108. Jacobs S. Practical Experiences With L-carnitine. *Lohmann Inf.* 2002; 26: 21.
109. Jacyno E, Kołodziej A, Kamyczek M, Kawęcka K, Dziadek K, Pietruszka A. Effect of L-carnitine supplementation on boar semen quality. *Acta Vet Brno.* 2007; 76: 595-600.
110. Janssens GPJ, Mast J, Goddeeris BM, Cox E, Hesta M, De Wilde ROM. Enhanced specific antibody response to bovine serum albumin in pigeons due to L-carnitine supplementation. *Br Poult Sci.* 2000; 41: 448-453.
111. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin Chim Acta.* 2003; 338: 123-129.
112. Jiang S, Chen Y, Zhau Q, Gu G. Biological short chain fatty acids production from waste activated sludge affected by surfactant. *Water Research.* 2007; 41 (14): 3112-3120.
113. Juliet Arockia Rani P, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol.* 2001; 36: 1713-1726.
114. Jurma OP, Hom DG, Andersen JK. Decreased glutathione results in calcium-mediated cell death in PC12. *Free Radic Biol Med.*1997;23(7):1055-1066.
115. Kalaiselvi T, Panneerselvam C. Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats. *J Nutr Biochem.* 1998; 9: 575-581.
116. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik MA. *Biyokimya. 4. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Ş.* 2010; ISBN: 978-975-591-131-1.
117. Karadeniz A, Simsek N, Cakir S. Haematological effects of dietary L-carnitine supplementation in broiler chickens. *Revue Med Vet.*2008; 8-9: 437- 443.

118. Karlic H, Lohninger A, Laschan C, Lapin A, Böhmer F, Huemer M, Guthann E, Rappold E, Pfeilstöcker M. Down regulation of carnitine acyltransferases and organic cation transporter OCTN2 in mononuclear cells in healthy elderly and patients with myelodysplastic syndromes. *J Mol Med*. 2003; 81: 435-442.
119. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of l-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition*. 2004; 20:709-715.
120. Kashiwagi A, Kanno T, Arita K, Ishisaka R, Utsumi T, Utsumi K. Suppression of T(3)- and fatty acid-induced membrane permeability transition by L-carnitine. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2001; 130: 411- 418.
121. Kay JK, MackleTR, Auldist MJ, Thomson NA. Effect of diabetes on uremic dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2002; 9: 305-313.
122. Kendler BS. Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med*. 1986; 15:373-390.
123. Kerner J, Lee K, Hoppel CL. Post-translational modifications of mitochondrial outer membrane proteins. *Free Radic Res*. 2011; 45: 16-28.
124. Khairallah EA, Wolf G. Growth promoting lipotropic effect of carnitine in rats fed diets limited in protein and methionine. *J Nutr*. 1985; 87: 469-476.
125. Kızıltunç A, Çoğalçıl S, Cerrahoğlu L. Carnitine and antioxidants levels inpatients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:441-445.
126. Kitesa SM, Peake D, Bencini R, Williams AJ. Fish oil metabolism in ruminants III. transfer of n-3 polyunsaturated fatty acids from tuna oil into sheep's milk. *Anim Feed Sci Techn*. 2003; 108:1-14.
127. Knuttel-Gustavsen S, Harmeyer J. The determination of Lcarnitine in several food samples. *Food Chem*. 2007; 105: 793-804.
128. Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition*. 2011;27(6):693-699.
129. Kopec B, Fritz IB. Comparison of properties of carnitine palmitoyltransferase I with dose of carnitine palmitoyltransferase II, and preparations of antibodies to carnitine palmitoyltransferases. *J Biol Chem*. 1973; 248: 4069-4079.
130. Koudelová J, Mourek J, Drahota Z, Rauchová H. Protective effect of carnitine on lipoperoxide formation in rat brain. *Physiol Res*. 1994;43(6):387-9.
131. Kozink DM, Estienne MJ, Harper AF, Knight JW. Effects of dietary L-carnitine supplementation on semen characteristics in boars. *Theriogenology*. 2004;61: 1247-1258.
132. Krajcovicova-Kudlackova M, Simoncic R, Bederova A, Babinska K, Beder I. Correlation of carnitine levels to methionine and lysine intake. *Physiol Res*. 2000; 49: 399-402.
133. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Conjugated Linoleic Acid Metabolism and Its Physiological Effects. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2006; 4(2): 89-100.
134. Lalman JA, Bagley DM. Extracting long-chain fatty acids from a fermentation medium. *J Am Oil Chem Soc*. 2004; 81 (2): 105-110.
135. Lambert BD, Dobson CM, Cherry NM, Sanderford MG. Chemical form of dietary L-carnitine affects plasma but not tissue carnitine concentrations in male Sprague-Dawley rats. *J Anim Physiol Anim Nutr. (Berl)*. 2009; 93: 174-180.
136. Laviano A, Meguid MM, Renvyle T, Yang ZJ, Beverly JL. Carnitine supplementation accelerates normalization of food intake depressed during TPN. *Physiol Behav*. 1996;60(1):317-320.
137. Lee Y, Hirose H, Zhou YT, Esser V, McGarry JD, Unger RH. Increased lipogenic capacity of the islets of obese rats: a role in pathogenesis of NIDDM. *Diabetes*. 1997;46:408-413.
138. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003; 79: 292-300.
139. Li Z, Yang D, Jiang L, Ji J, Ji H, Zeng X. Lipase-catalyzed esterification of conjugated linoleic acid with L-carnitine in solvent-free system and acetonitrile. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2007; 30(5):331-336.
140. Liu Y, Rosenthal RE, Starke-Reed P, Fiskum G. Inhibition of postcardiac arrest brain protein oxidation by acetyl-L-carnitine. *Free Radic Biol Med*. 1993; 15: 667-670.
141. Lofgren I, Zern T, Herron K, West K, Sharman MJ, Volek JS, Shachter NS, Koo SI, Fernandez ML. Weight loss associated with reduced intake of carbohydrate reduces the atherogenicity of LDL in premenopausal women. *Metabolism*. 2005; 54(9): 1133-1141.
142. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50: 301-306.

143. Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and perfusion. *Am Heart J*. 2000; 139(2-3): 115-119.
144. Löster H. Carnitine and Cardiovascular Diseases. Ponte Press. Bochum. 2003; 32-49.
145. Maccari F, Arseni A, Chiodi P, Ramacci MT, Angelucci L, Hulsman WC. L-carnitine effect on plasma lipoproteins of hyperlipidemic fat-loaded rats. *Lipids*. 1987; 22:1005-1008.
146. Malone JJ, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barnes E. Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiencies. *J Diabetes Complications*. 1999; 13(2): 86-90.
147. Mancinelli A, Longo A, Shanahan K, Evans AM. Disposition of L-carnitine and acetyl-L-carnitine in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 274: 1122-1128.
148. Mancuso C, Bates TE, Butterfield DA, Calafato S, Cornelius C, De Lorenzo A, Dinkova Kostova AT, Calabrese V. Natural antioxidants in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16: 1921-1931.
149. Mansour HH. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacol Res*. 2006; 54(3): 165-71.
150. Marciani P, Lindi C, Marzo A, Arrigoni ME, Cardacc G, Esposito G. L-Carnitine and carnitine ester transport in the rat small intestine. *Pharmacol Res*. 1991; 23(2): 157-162.
151. Masters C. Omega-3 fatty acids and the peroxisome. *Mol Cell Biochem*. 1996; 165: 83-93.
152. Matalliotakis I, Koumantaki Y, Evageliou A, Matalliotakis G, Goumenou A, Koumantakis E. L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: Correlation with sperm quality. *Int J Fertil Womens Med*. 2000; 45: (3): 236-240.
153. Mazzi E, Yoon KJ, Soliman KF. Acetyl-L-carnitine cytoprotection against 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity in neuroblastoma cells. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66: 297-306.
154. McDowell LR. *Vitamins in Animal and Human Nutrition*. Second Edition. 2121 South State Avenue, Ames. 2000; Iowa 50014.
155. McGarry JD, Sen A, Esser V, Woeltje KF, Weis B, Foster DW. New insights into mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *Biochimic*. 1991; 73: 77-84.
156. McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem*. 1997; 244: 1-14.
157. Miguel-Carrasco JL, Monserrat MT, Mate A, Vázquez CM. Comparative effects of captopril and L-carnitine on blood pressure and antioxidant enzyme gene expression in the heart of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2010; 632(1-3): 65-72.
158. Miguez MP, Soler F, Garcia-Rubio L. Accentuation of paraquat-induced toxicity by L-carnitine in mice. *Biofactors*. 1998; 8(1-2): 73-78.
159. Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, Justo ML, Herrera MD, de Sotomayor MA. Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-L-carnitine. *Nutr Rev*. 2011; 69(5): 279-290. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00387.x.
160. Mojtaba I, Maryam C, Davood K, Fatemeh K. The effect of chronic L-carnitine L-tartrate supplementation on glucose and lactate concentration and aerobic capacity. *Proc Soc Beh Sci*. 2009; 1(1): 2692-2695.
161. Mojtaba E, Mohsen S, Foroozan Z, Vahid I, Davood K. Carbohydrate metabolism determinants does not affect by acute carnitine supplementation combined to heparin injection during submaximal cycling. *Ann Biol Res*. 2012; 3(1): 429-436.
162. Moradi M, Moradi A, Alemi M, Ahmadnia H, Abdi H, Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urol J*. 2010; 7: 188-93.
163. Moreno FA, Macey H, Schreiber B. Carnitine levels in valproic acid-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(5): 555-558.
164. Möder M, Kießling A, Löster H. Current methods for determination of L-carnitine and acylcarnitines. *Monatsh Chem*. 2005; 136: 1279-1291.
165. Mroczkowska JE, Gala HJ, Nalecz MJ, Nalecz KA. Evidence for an asymmetrical uptake of L-carnitine in the blood-brain barrier in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 241: 127-131.
166. Muthuswamy AD, Vedagiri K, Ganesan M, Chinnakannu P. Oxidative stress-mediated macromolecular damage and decline in antioxidant status in aged rat brain regions: Role of L-carnitine and dl- α -lipoic acid. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 368: 84-92.
167. Müller DM, Seim H, Kiess W, Löster H, Richter T. Effects of oral L-carnitine supplementation on in vivo long-chain fatty acid oxidation in healthy adults. *Metabolism*. 2002; 51(11): 1389-1391.
168. Naguib Y. Conjugated linoleic acid. Vitamin Retailer Magazine, Inc. A-2 Brier Hill Court, East Brunswick, NJ 08816. 2002.

169. Newton GL, Burtle GJ. Carnitine in food animal production. In: Carter, A.L. (Ed.), Current Concepts in Carnitine Research. CRC Press Inc Boca Raton FL USA. 1992; 59-76.
170. Ng CM, Blackman MR, Wang C, Swerdliff RS. The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1033: 177-188.
171. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol Chem.* 1984; 259: 4177.
172. Olszewski AJ, McCully KS. Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipidemic men. *Coron Artery Dis.* 1993; 4: 53-60.
173. Oyanagi E, Yano H, Uchida M, Utsumi K, Sasaki J. Protective action of L-carnitine on cardiac mitochondrial function and structure against fatty acid stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 19: 412(1):61-67.
174. Öz N, Kurtoglu F. Vitamin E ve Farklı Özellikte Doymamış Yağ Asiti İlavelerinin Ratlarda Lipit Peroksidasyonuna Etkileri. *Veterinarius.* 2003; 14(1): 39-51.
175. Özçakmak B. İsoetretinoin verilen rat modelinde serum, kas karnitin seviyesi ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Van. 2007.
176. Özener Ç, İlçöl B, Budak Y, Emerk K, Akoğlu E. Hemodiyaliz hastalarında plazma serbest karnitin düzeyleri ve karnitin tedavisinin lipit profiline etkisi. *Türk Neph Dial Transpl.* 1995; 1: 33-36.
177. Özgöçmen S, Atalay S, Arıçoğlu O, Kamanlı A. Effect of omega-3 fatty acids in the management of fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharm Ther.* 2000; 38: 362-363.
178. Pancarcı ŞM, Kaçar C, Ögün M, Güngör Ö, Gürbulak K, Oral H, Karapehlivan M, Çitil M. Effect of l-carnitine administration on energy metabolism during periparturient period in ewes. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2007; 13(2): 149-154.
179. Panjwani U, Thakur L, Anand JP, Singh SN, Singh SB, Banerjee PK. Effect of l-Carnitine Supplementation on Endurance Exercise in Normobaric/Normoxic and Hypobaric/Hypoxic Conditions. *Wilderness Environ Med.* 2007; 18(3):169-176.
180. Pariza MW, Park Y, Cook ME. Conjugated linoleic acid and the control of cancer and obesity. *Toxicol Sci.* 1999; 52: 107-110.
181. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids.* 1999; 34: 235-241.
182. Pekala J, Patkowska-Sokoła B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochyński S, Librowski T. L-carnitine-metabolic functions and meaning in human life. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):667-678.
183. Pepine CJ. The Therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther.* 1991; 13: 2-21.
184. Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology.* 1997; 35: 16-23.
185. Pryor WA, Porter NA. Suggested mechanism for the production of 4-hydroxy-2-nonenal, from the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. *Free Rad Biol Med.* 1990; 8: 541-543.
186. Rabie MH, Szilagyi M, Gippert T, Votisky E, Gerendai D. Influence of dietary L-carnitine on performance and carcass quality of broiler chickens. *Acta Biol. Hung.* 1997; 48 (2): 241-252.
187. Rajasekar P, MK Ravichandran, CV Anuradha. Interaperitoneal L-carnitine regulates lipid metabolism and reduces oxidative stress in fructose-induced hyperlipidemic rats. *Diabetologia Croat.* 2005; 34: 3.
188. Rajasekar P, Anuradha CV. Effect of L-carnitine on skeletal muscle lipids oxidative stress in rats fed high-fructose diet. *Exp Diabetes Res.* 2007; 72741.
189. Rajasekar P, Palanisamy N, Anuradha CV. Increase in nitric oxide and reductions in blood pressure, protein kinase C beta II and oxidative stress by L-carnitine: a study in the fructose-fed hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens.* 2007; 29: 517-530.
190. Ramsay RR, Gandour RD, van der Leij FR. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1546:21-43.
191. Rauchová H, Dobesová Z, Drahota Z, Zicha J, Kunes J. The effect of chronic L-carnitine treatment on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1998;342(2-3):235-239.
192. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta.* 1980; 630(1): 22-29.
193. Rebouche CJ, Mack DL, Edmonson DL. L-Carnitine dissimilation in the gastrointestinal tract of the rat. *Biochemistry.* 1984; 23: 6422-6426.

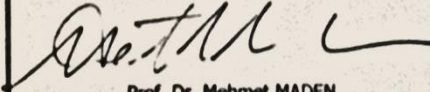
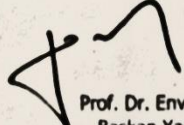
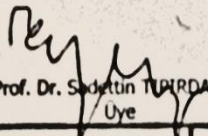
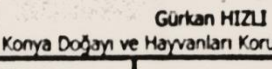
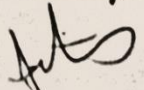
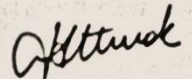
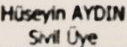
194. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Annu Rev Nutr.* 1986; 6: 41-66.
195. Rebouche CJ. Carnitine metabolism and human nutrition. *J Appl Nutr.* 1987; 117: 1024-1031.
196. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr.* 1991; 121: 539-546.
197. Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism.* 1991; 40: 1305-1310.
198. Rebouche CJ. Carnitine functions and requirements during the life cycle. *Faseb J.* 1992; 6: 3379-3386.
199. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr.* 1998; 18: 39-61.
200. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033: 30-41.
201. Reuter SE, Evans AM, Chace DH, Fornasini G. Determination of the reference range of endogenous plasma carnitines in healthy adults. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45: 585-592.
202. Ringseis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr.* 2012; 51: 1-18.
203. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol. Ther.* 1999; 83: 217-244.
204. Saraç AG. Konjuge linoleik asidin kromatografik tayininin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya. 2010.
205. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Mostafa N. L-carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res.* 2001; 44: 235-242.
206. Schnackenberg CG, Wilcox C. The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney Intl.* 2001; 59: 1859-1864.
207. Seline KG, Johe H. The determination of L-carnitine in several food samples. *Food Chem.* 2007; 105: 793-804.
208. Sheard NF, Krasin B. Restricting food intake does not exacerbate the effects of a choline-deficient diet on tissue carnitine concentrations in rats. *J Nutr.* 1994; 124(5): 738-743.
209. Shug AL, Schmidt MJ, Golden GT, Fariello RT. The distribution and role of carnitine in the mammalian brain. *Life Sci.* 1982; 31: 2869-2874.
210. Sidorik NG, Volgin DV. Effect of L-carnitine on lipid peroxidation and lipid composition in blood serum in hemic hypoxia. *Ukr Biokhim Zh.* 1996; 68(5): 54-58.
211. Siegner R, Heuser S, Holtzmann U, Söhle J, Schepky A, Raschke T, Stäb F, Wenck H, Winnefeld M. Lotus leaf extract and L-carnitine influenced different processes during the adipocyte life cycle. *Nutr Metab.* 2010; 7: 66.
212. Siliprandi N. Carnitine as a drug affecting lipid metabolism: General consideration. In: Paoletti R (ed), *Hypolipidemic drugs; Therapeutic selectivity and risk/benefit assessment.* Raven Press, New York. 1982; 265-268.
213. Sima AA. Acetyl-L-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data. *CNS Drugs.* 2007; 1: 13-23.
214. Simopoulos AP. Omega -3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 438-463.
215. Smeland OB, Meisingset TW, Sonnewald U. Dietary supplementation with acetyl-L-carnitine in seizure treatment of pentylenetetrazole kindled mice. *Neurochem Int.* 2012; 61(4): 444-454.
216. Snoswell AM, Henderson GD. Carnitine and metabolism in ruminant animals. In: *Carnitine biosynthesis, metabolism and functions.* Eds. Frenkel RA, McGarry JD. Academic Press. 1980; 191-205.
217. Song QX, Zhao Y, Xu WQ, Zhou WY, Wei DZ. Enzymatic synthesis of L-ascorbyl linoleate in organic media. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2006; 28: 211-215.
218. Spagnoli LG, Orlandi A, Marino B, Mauriello A, De Angelis C, Ramacci MT. Propionyl-L-carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in aged hyperlipemic rabbits. *Atherosclerosis.* 1995; 114 (1): 29-44.
219. Spector A, Wang GM, Wang RR, Garner WH, Moll H. The prevention of cataract caused by oxidative stress in cultured rat lenses. I. H₂O₂ and photochemically induced cataract. *Curr Eye Res.* 1993; 12(2): 163-179.
220. Spence JT, Koudelka AP, Tseng-Crank JC. Role of protein synthesis in the carbohydrate-induced changes in the activities of acetyl coA-carboxylase and hydroxymethylglutaryl CoA reductase in cultured rat hepatocytes. *Biochem J.* 1985; 227: 939-947.

221. Sporn MB. The war on cancer. *Lancet*. 1996; 347: 1377-1381.
222. SPSS V.17.0 SPSS for Windows. SPSS Inc. (Statistical Package for the Social Sciences. Chicago, IL, United States). 2005.
223. Stanley CA. New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency. *Adv Pediatr*.1987; 34: 59-88.
224. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:42-51.
225. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Laithwaite D, Simpson EJ, Greenhaff PL. An acute increase in skeletal muscle carnitine content alters fuel metabolism in resting human skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*.2006; 91(12): 5013-5018.
226. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New Insights Concerning the Role of Carnitine in the Regulation of Fuel Metabolism in Skeletal Muscle. *J Physiol*. 2007;581: 431-444.
227. Sundaram K, Panneerselvam KS. Oxidative stress and DNA single strand breaks in skeletal muscle of aged rats: role of carnitine and lipoic acid. *Biogerontology*. 2006;7: 111-118.
228. Sushamakumari S, Jayadeep A, Kumar JSS, Menon VP. Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to myocardial stress by isoproterenol. *Indian J Exp Biol*.1989;27(2):134-137.
229. Sutton-McDowall ML, Feil D, Robker RL, Thompson JG, Dunning KR. Utilization of endogenous fatty acid stores for energy production in bovine preimplantation. *Theriogenology*.2012; 77(8): 1632-1641.
230. Sütken E, Uslu S, Aral E, Özdemir F, Alataş Ö. Diabetik sıçanlarda L-karnitin, N-asetil-B-D-Glukozaminidaz düzeyleri ve erken diabetik nefropatide plazma fibronektinin rolü. *Anadolu Üniv. Bilim ve Tekn. Derg*. 2009; 10 (2): 421-429.
231. Şener G, Paskaloglu K, Şatiroglu H, Alican İ, Kaçmaz A, Sakarcan A. L-carnitineameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 43: 698-705.
232. Şıktar E. 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. 2008.
233. Şıktar E, Ekinci D, Şıktar E, Beydemir S, Gülçin İ, Günay M. Protective role of L-carnitine supplementation against exhaustive exercise induced oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol*.2011; 668(3):407-413.
234. Tanaka Y, Sasaki R, Fukui F, Waki H, Kawabata T, Okazaki M, Hasegawa K, Ando S. Acetyl-L-carnitine supplementation restores decreased tissue carnitine levels andimpaired lipid metabolism in aged rats. *J. Lipid Res*. 2004; 45: 729-735.
235. Taştekin N, Aydoğdu N, Dökmeci D, Usta U, Birtane M, Erbaş H, Türe M. Protective effects of L-carnitine and alpha-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res*. 2007;56:303-310.
236. Thangasamy T, Subathra M, Sittadjody S, Jeyakumar P, Joyee AG, Mendoza E, Chinnakkanu P. Role of L-carnitine in the modulation of immune response in aged rats. *Clin Chim Acta*.2008; 389(1-2): 19-24.
237. Thomas TR, Smith BK, Danahue OM, Altena TS, Marily J, Krake, Sun GY. Effect of omega 3 fatty acid supplementation and exercise on LDL and HDL subfractions. *Metabolism*. 2004; 53(6): 749-754.
238. Traina G, Federighi G, Brunelli M. Up-regulation of kinesin light-chain 1 gene expression by acetyl-L-carnitine: Therapeutic possibility in Alzheimer's disease, *Neurochem Int*. 2008; 53(6-8):244-247.
239. Ueland T, Svardal A, Oie E, Askevold ET, Nymoene SH, Bjørndal B, Dahl CP, Gullestad L, Berge RK, Aukrust P. Disturbed carnitine regulation in chronic heart failure - Increased plasma levels ofpalmitoyl-carnitine are associated with poor prognosis.*Int J Cardiol*.2012; DOI:10.1016/j.ijcard.2012.04.150.
240. Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of highdensity lipoproteincholesterol. *Am J ClinNutr*. 1983; 38: 532-540.
241. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J*. 2002; 361: 417-429.
242. Veselá E, Racek J, Trefil L, Jankovy'ch V, Pojer M. Effect of l-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron*. 2001; 88(3): 218-223.
243. Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines ininfertile patients with prostatovesiculo-epididymitis. *HumReprod*. 2001; 16: 2338-2342.

244. Vitali G, Perente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res.* 1995; 21: 157–159.
245. Wang Y, Jones PJ. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:1153-1558.
246. Wätcher S, Vogt M, Kreis R, Boesch C, Bigler P, Hoppeler H, Krähenbühl S. Long-term administration of L-carnitine to humans: Effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clin Chim Acta.* 2002; 318(1-2): 51-61.
247. Winter BK, Fiskum G, Gallo LL. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. *Br J Cancer.* 1995;72(5):1173-1179.
248. Yalçın S, Buğdaycı KE, Özsoy B, Erol H. Farklı enerji düzeylerindeki rasyonlara L-karnitin ilavesinin bıldırcınlarda performans ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2007; 54: 127-132
249. Yang SD, Liu FG, Liou CH. Effects of dietary L-carnitine, plant proteins and lipid levels on growth performance, body composition, blood traits and muscular carnitine status in juvenile silver perch (*Bidyanus bidyanus*). *Aquaculture.* 2012; 342–343: 48–55.
250. Yasui F, Matsugo S, Ishibashi M, Kajita T, Ezashi Y, Oomura Y, Kojo S, Sasaki K. Effects of chronic acetyl-L-carnitine treatment on brain lipid hydroperoxide level and passive avoidance learning in senescence accelerated mice. *Neurosci Lett.* 2002; 334(3): 177-180.
251. Yeste M, Sancho S, Briz M, Pinart E, Bussalleu E, Bonet S. A diet supplemented with L-carnitine improves the sperm quality of Piétrain but not of Duroc and Large White boars when photoperiod and temperature increase. *Theriogenology.* 2010;73(5):577-586.
252. Youngman LD, Kimpark JY, Ames BN. Protein oxidation associated with aging is reduced by dietary restriction of protein or calories. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 9112– 6.
253. Yuan YV, Bone DE, Carrington MF. Antioxidant activity of dulse (*Palmaria palmata*) extract evaluated in vitro. *Food Chemistry.* 2005; 91: 485-494.
254. Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Shaalan AA. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;100(3):347-360.
255. Zhang H, Jia H, Liu J, Ao N, Yan B, Shen W, Wang X, Li X, Luo C, Liu J. Combined R- α -lipoic acid and acetyl-L-carnitine exerts efficient preventative effects in a cellular model of Parkinson's disease. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(1-2): 215-25.
256. Zopfgen A, Priem F, Sudhoff F, Jung K, Lenk S, Loening SA, Sinha P. Relationship between semen quality and the seminal plasma components in infertile men compared with a normal population. *Hum Reprod.* 2000; 15: 840-845.
257. Zyriax BC, Windler E. Dietary fat in the prevention of cardiovascular disease. a review. *Eur J Lipid Sci Techn.* 2000; 102: 355–365.

9. EKLER

EK. A. Etik Kurul Rapor

Toplantı Tarihi	13.01.2010	Toplantı Sayısı	2010/01	Karar Sayısı	2010/001
T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ ETİK KURUL (SÜVFEK) KARARLARI Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU tarafından sunulan "Farklı Yağ İçeriğine Sahip Diyetle Beslenen Erkek Ratlarda L-Karnitin Uygulamalarının Kan ve Doku Antioksidan Parametreleri ile Bazı Biyokimyasal ve Metabolik Değerlere Etkileri" isimli tez projesi değerlendirilmiştir. Projede, 72 adet erkek rat kullanılacağı, deneme gruplarının katı ve sıvı yağ ilave edilerek pelet haline getirilen yemlerle besleneceği, hayvanların yarısına intraperitoneal olarak 30 gün L-karnitin uygulanacağı, deneme başı ve ortasında kuyruk venasından, sonunda ise anestezi altında intrakardiyak yöntemle hayvanlardan kan alınacağı, araştırmanın 2 ay sürdürüleceği, araştırma sonunda servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi uygulanacağı ve doku örnekleri alınacağı, kan ve doku örneklerinde çeşitli biyokimyasal değerlerin ölçüleceği bildirilmektedir. Araştırmacıların deney hayvanı kullanım sertifikası bulunmaktadır. Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin hayvan kullanım etiği açısından "Uygun olduğuna" oy birliği ile karar verilmiştir.					
 Prof. Dr. Mehmet MADEN Başkan		 Prof. Dr. Enver YAZAR Başkan Yardımcısı			
 Prof. Dr. Sadettin TURKHAMAZ Üye		 Gürkan HIZLI Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi			
 Prof. Dr. Fatma İNAL Raportör Üye		 Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK Üye		 Hüseyin AYDIN Sivil Üye	

10. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Hatay İli İskenderun İlçesi'nde doğdu. 1994 yılında İskenderun Demir Çelik Lisesi'nden, 1999 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden mezun oldu. 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisansını tamamladı.

1999 yılında Van İli'nde Sınıf Öğretmeni olarak göreve başladı. Van Merkez Ilıkkaynak Köyü İlköğretim Okulu'nda, Van Merkez Fevzi Şengül İlköğretim Okulu'nda, Konya İli Bozkır İlçesi Hacılar İlköğretim Okulu'nda, Konya İli Altınekin İlçesi Yenice İlköğretim Okulu'nda, Konya İli Karatay İlçesi Hacıveyiszade Mahallesi Ahmet Haşhaş İlköğretim Okulu'nda Sınıf Öğretmeni olarak görev yaptı. Vatani görevini Manisa'da Kısa Dönem olarak yaptı. Halen Konya İli Karatay İlçesi Hacıveyiszade Mahallesi Ahmet Haşhaş İlkokulu'nda Sınıf Öğretmeni olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.