

**-T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ

**DENEYSEL ÜLSER MODELLERİNDE L-KARNİTİNİN
GASTRİK MUKOZAYI KORUYUCU ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Bengü ERKİN

Destekleyen Kurum:

Tez No:

EDİRNE – 2005

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ

**DENEYSEL ÜLSER MODELLERİNDE L-KARNİTİNİN
GASTRİK MUKOZAYI KORUYUCU ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Bengü ERKİN

EDİRNE - 2005

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Tarihi: 13/09/2005

Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL

JÜRİ BAŞKANI

Yrd. Doç. Dr. Ender ARIKAN

ÜYE

Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve becerilerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ'ye, her zaman yakın ilgi, sevgi ve sonsuz emekleri ile yanımda olan sevgili danışman hocam Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ'ye, ve Farmakoloji Anabilim Dalındaki öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL'e, Prof. Dr. Hakan KARADAĞ'a; Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN'a, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Şemsi ALTINER'e, asistan arkadaşlarım Melek TAMER'e, Filiz ÖZYİĞİT'e ve tüm Farmakoloji Anabilim Dalı personel kadrosuna teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PEPTİK ÜLSER	3
2.2. DENEYSEL ÜLSER MODELLERİ	5
2.3. SERBEST RADİKALLER VE ÜLSER İLE İLİŞKİSİ	8
2.4. L-KARNİTİN	10
2.5. ETANOL	23
2.6. NON-STEROİD ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1. ETANOL TARAFINDAN GASTRİK HASAR OLUŞTURULMASI	33
3.2. İNDOMETAZİN TARAFINDAN GASTRİK HASAR OLUŞTURULMASI	33
3.3. MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRME	33
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	34
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR	35
4.1. ETANOL İLE OLUŞTURULAN GASTRİK ÜLSER MODELİNDE L-KARNİTİNİN ETKİSİ	35
4.2. İNDOMETAZİN İLE OLUŞTURULAN GASTRİK ÜLSER MODELİNDE L-KARNİTİNİN ETKİSİ	50
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	69
7. ÖZET	70
8. SUMMARY	72
9. KAYNAKLAR	74
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	87
11. ÖZGEÇMİŞ	90
12. EKLER	91

SİMGE VE KISALTMALAR

ADH	: Alkol dehidrogenaz
ALDH	: Aldehit dehidrogenaz
ATP	: Adenozin trifosfat
a-LC	: Asetil-L-karnitin
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
DNA	: Deoksi-ribonükleik asit
DOX	: Doksorubisin
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSHPx	: Glutasyon peroksidaz
H&E	: Hematoksilen ve eozin
HCl	: Hidroklorik asit
HCO₃⁻	: Bikarbonat
HIV	: Human immunodeficiency virus
KoA	: Koenzim A
MDA	: Malondialdehit
NaCl	: Sodyum klorür
NaOH	: Sodyum hidroksit
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit

NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
NSAii	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
PAF	: Platelet aktive edici faktör
p-LC	: Propionil-L-karnitin
PG	: Prostaglandin
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Süperoksit dismutaz
XO	: Ksantin oksidaz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karnitinler, yağ asitlerinin mitokondride normal oksidasyonu için gereklidirler ve açıl koenzim A (KoA) esterlerinin transesterifikasyonu, atılımı ve dallı zincirli α -ketoasitlerin oksidasyonu ve mitokondrilerden toksik açıl karnitin esterlerinin kaldırılmasına katkıda bulunurlar. L-karnitin (β -hidroksi- γ -trimetilamonyum butirik asit) ise küçük, suda eriyebilen vitamin benzeri bir karnitin türevidir.

Birçok çalışmada karnitinlerin antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu gösterilmiş, bu etkilerini reaktif oksijen metabolitlerini (ROM)'ni süpürerek, hücrel süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSPHx) enzimlerini ve hücrel glutatyon (GSH)'u artırarak ortaya çıkardıkları ileri sürülmüştür. Karnitinler membran oluşumu ve bütünlüğü için gereken fosfolipid sentezini artırmakta ve fosfolipidlerin reaçilasyonu tarafından membran tamirinde önemli görev almaktadırlar (1). Karnitinlerin, serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücreleri hasardan koruduğu ve mitokondrial hasarı önlediği, böylece enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azalttığı gösterilmiştir, fakat antioksidan ve serbest radikal süpürücü bu etkisinin mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (2).

Alkol direk kimyasal etkisinin yanında, gastrik dokuda serbest radikal oluşumunu da artırarak mide mukozasının bütünlüğünü bozmaktadır. Karnitin esterleri olan asetil-L-karnitin (a-LC) ve propionil-L-karnitin (p-LC)'in alkol ile oluşturulan mide mukozası hasarından antioksidan etkisi aracılığıyla mukozal lezyon oluşumunu önlediği gösterilmiştir (3), fakat şimdiye kadar L-karnitinin alkol ile oluşturulan gastrik mukozal hasar üzerine etkisi çalışılmamıştır.

Etanol gibi, bir non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan indometazinin de gastrik mukoza üzerinde tahrip edici etkisi vardır (4). Gastrointestinal hasarın, siklooksijenaz

(COX) inhibisyonuna bağlı endojen prostaglandin (PG)'lerin eksikliğinden meydana geldiği düşünülür. Bunun yanında serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu da hasar oluşumunda rol oynarlar, fakat karnitin ve türevlerinin herhangi bir NSAİİ ile oluşturulan gastrik mukoza hasarına karşı koruyucu etkisi şimdiye kadar çalışılmamıştır.

Çalışmamızın amacı; etanol ve NSAİİ olan indometazini gavaj yoluyla sıçanlara uygulayıp gastrik mukozal hasar meydana getirmek ve L-karnitinin gastrik mukozal lezyon üzerindeki koruyucu etkisini makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirmektir. Bu çalışmanın sonuçları, etanol ve indometazinle oluşturulan deneysel ülser modelleri üzerine L-karnitinin gastroprotektif etkisinin incelendiği ilk çalışma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser, dünyanın her yerinde çeşitli ırk, cins ve meslekte sık rastlanan bir hastalıktır. İki önemli özelliği asit ve pepsin ile temas eden yerlerde olması ve en az muskularis mukozaya kadar ilerlemiş olmasıdır. Muskularis mukozaya kadar inmeyen doku kaybı erozyon diye adlandırılır. Peptik ülser, mide ve duodenum ülseri için kullanılan ortak addır (4).

Ülser oluşumunun epidemiyolojik faktörleri yaş, coğrafi konum ve mevsim farklılıklarıdır. Mide ülseri, Avrupa'da Kuzey Amerika'ya göre çok daha sık görülür. Yaşlılarda gençlere göre, erkeklerde kadınlara göre mide ülseri görülme insidensi yüksektir (5). Sonbahar ve kış aylarında daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (6). Gastrointestinal kanalda mukozanın ülser yapıcı etkenlere karşı direnci ile zedeleyici etkenler arasında normal durumda var olan dengenin bozulması gastrik ülser oluşumuna neden olur.

2.1.1. Mukoza Direncini Oluşturan Başlıca Faktörler

Mukoza üzerine yapışmış olan ve çalkalanmadan etkilenmeyen mukus tabakası ve gastrik epitel hücrelerinin salgıladığı bikarbonat iyonu (HCO_3^-) mukus tabakasının üzerinde nötralize edici bir tabaka oluşturur. Mide mukozasında oluşan PG'ler de mukoza direncini oluşturan başlıca faktörlerdendir (4).

2.1.2. Mukozaya Zarar Verici Faktörler

Mide sekresyonu asetil kolin, histamin ve gastrinin kontrolü altındadır. Peptik ülser etiyolojisinde asit peptik aktivite gereklidir. Asit peptik aktivitenin yanında safra asitleri, duodonal reflü, mide peristaltik aktivitesinin artışı diğer olumsuz faktörlerdir. Ayrıca diğer ekzojen etkenler arasında aspirin ve diğer NSAİİ'ler, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sayılabilir.

Asetilkolin, histamin ve serotonin gibi temel endojen maddelerin yanında, gastrin ve platelet aktive edici faktör (PAF), zedeleyici faktörlerin etkinliğini artırıp, koruyucu faktörlerin etkinliğini azaltarak, ülser oluşumunda önemli rol oynarlar (7-9).

2.1.3. Gastrik Ülserin En Sık Görülen Nedenleri (4)

1. Midede *Helicobacter pylori* enfeksiyonu
2. NSAİİ kullanılması
3. Zollinger-Ellison Sendromu vb. gibi aşırı gastrik asit salgılanmasının eşlik ettiği durumlar
4. Kronik hastalıklar sırasında veya akut olarak ağır strese maruz kalınan durumlarda (travma, ağır enfeksiyon ve cerrahi girişim gibi)
5. Sigara tiryakiliği ve kronik alkol alınışı
6. Kahve, çay ve kolalı içkiler içinde alınan kafein (asid salgısını stimüle ederler)
7. Glukokortikoid ilaçla tedavi

2.1.4. Gastrik Ülser Sıklığının Arttığı Hastalıklar (4)

1. Reflü özofajit
2. Zollinger-Ellison Sendromu (gastrinoma)
3. Kronik akciğer hastalığı
4. Karaciğer sirozu
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. Sistemik mastositoz
7. α -1 antitripsin eksikliği
8. Multipl endokrin neoplazi tip I
9. *Nefrolithiasis*

2.1.5. Gastroduodenal Hasarda Rol Oynayan Mediatörler (10,11)

Prostaglandinler: Gastroduodenal mukoza üzerine sitoprotektif etkileri vardır. Etkilerinin mukus, HCO_3^- lokal mukozal kan akımında artma ile oluştuğu düşünülmektedir. PGE ve PGI_2 gastrik mukoza kan akımını artırır. Özellikle NSAİİ'lerin oluşturduğu hasarı önlemede etkilidirler.

Platelet aktive edici faktör: Konjesyona sebep olarak hidroklorik asit (HCl)'in oluşturduğu hasara duyarlılığı artırır.

Endotelinler: Güçlü vazoaaktif özellikleri ile gastrik mukoza üzerine zararlı etkiye sahiptirler.

Serbest oksijen radikalleri: İskemi ve reperfüzyonda etkili olup, mukozal hasara yol açarlar.

Histamin, serotonin ve epinefrin de mukozal hasarda rol oynarlar.

2.1.6. Gastrik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması (4)

a) Asit salgılanmasını azaltan ilaçlar: Histamin H_2 -reseptör blokörleri (simetidin ve benzerleri), parasempatolitik ilaçlar (antikolinergik ilaçlar) ve paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden ilaçlardır.

b) Antasit ilaçlar: Salgılanmış asidi, kimyasal reaksiyona girerek nötralize eden bazik metal bileşikleridir.

c) Mukozada ve ülserli alanda koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar: Sukralfat ve koloidal bizmut bileşikleridir.

d) Sitoprotektif ilaçlar: Ağızdan etkili olabilen metillenmiş PGE serisi maddeler ve dayanıklı prostasiklin analoglarıdır. Ülser tedavisinde fazla bir değeri yoktur.

e) *Helicobacter pylori*'yi eradike eden antibakteriyel ilaçlar: Bunlar arasında başta klaritromisin olmak üzere metronidazol, tetrasiklin ve amoksisilin bulunur.

2.2. DENEYSEL ÜLSER MODELLERİ

Ülser sık görülen bir hastalıktır ve bu nedenle de klinikte kullanımları için yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, araştırma laboratuvarlarında deney hayvanları kullanılarak ülser modelleri oluşturulmaktadır.

2.2.1. NSAİİ'lar ile Oluşturulan Ülser Modelleri

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik amaçlı kullanılan NSAİİ'ların mide mukozasına toksik etkileri vardır. Bu etkiyi mide mukozasında koruyucu etkisi olan PGE sentezini azaltarak yaptıkları bilinmektedir (4).

İndometazin, aspirin, meloksikam, ibuprofen, tolfenamik asit gibi NSAİİ'lar oral, subkutan, intramüsküler, intraperitoneal gibi yollardan verilerek deneysel ülser modelleri oluşturulmaktadır.

Kourounakis ve ark. (12) NSAİİ'lardan olan diklofenak (0,24 mmol/kg), tolfenamik asit (0,76 mmol/kg), ibuprofen (1,60 mmol/kg) ve indometazini (0,08 mmol/kg) subkutan olarak uygulayıp gastrik mukozada hasar meydana getirmişlerdir.

Şener-Muratoğlu ve ark. (13) 200 mg/kg asetil salisilik asidi oral olarak albino sıçanlara uygulayıp gastrik mukozada hasar oluşturmuşlardır. Famotidin, omeprazol ve melatoninin, sıçanlarda asetil salisilik asitle oluşturulan gastrik mukozal hasarı önlediğini ortaya koymuşlardır.

NSAİİ'ların gastrik mukozada PG sentezini azaltmaları yanında, serbest oksijen radikallerini artırdıkları da bilinmektedir. PG sentezinin azalması, nötrofil aktivasyonunu artırır ve serbest radikallerin oluşmasıyla doku hasarı meydana getirir. Dokuda serbest radikal oluşmasının prensibi süperoksit anyonunun sekonder oksidan hidrojen perokside çevrilmesidir (14).

Bu nedenle de E vitamini, kurkumin, C vitamini, melatonin, likopen gibi antioksidan özelliği olan maddelerin NSAİİ'lar ile oluşturulan ülser modellerinde gastrik mukozayı koruduğu gösterilmiştir.

2.2.2. Kimyasal Maddeler İle Oluşturulan Ülser Modelleri

Pek çok kimyasal madde mide mukozasında toksik etki oluşturmaktadır. Deney hayvanlarına oral olarak, gavaj yoluyla verilen etanol, sodyum klorür (NaCl), HCl, mide mukozasında ülser neden olmakta ve ülser modeli olarak laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Örnek olarak; al-Moutairy ve ark. (15) sıçanlara gavaj yoluyla 1 ml hacimde; 0,6 M HCl, 0,2 M sodyum hidroksit (NaOH) ve %25 NaCl vermişler ve gastrik mukozal lezyon oluşturmuşlardır.

2.2.3. Alkol ile Oluşturulan Ülser Modelleri

Etanol mide mukozasının bütünlüğünü bozmaktadır. Mide mukozası üzerindeki bu etkisinin direk kimyasal etkisiyle ve dokuda serbest radikalleri arttırarak yaptığı yönünde birçok çalışma bulunmaktadır. E vitamini, C vitamini, kurkumin, kapsaisin gibi antioksidanların alkol ile oluşturulan ülser modellerinde gastrik mukozayı koruduğu gösterilmiştir. Kurkumin lipid peroksidasyonunu ve COX-2 ekspresyonunu inhibe etmektedir ve böylece alkolle oluşturulan mide hasarında koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (16) .

Arafa ve ark. (3) a-LC ve p-LC gibi karnitin esterlerinin, alkol uygulayarak oluşturulan gastrik mukozal hasarı engellediğini görmüşlerdir.

2.2.4. Stres ve İmmobilizasyon Nedenli Ülser Modelleri

Stres ülseri oluşmasında fizik etkenlerin rolü daha açık gözlenmekle birlikte psişik etkenlerin rolü konusunda değişik görüşler bulunmaktadır. Stres ülserinde mide mukozasını koruyucu ve zedeleyici faktörler arasındaki denge bozulmaktadır.

Djahanguiri ve ark. (17) sıçanların kuyruklarına, her birinin vücut ağırlığının % 10' u kadar ağırlık bağlayıp havuzda yüzdürmüşler ve stres ülserinin oluştuğunu gözlemlemişlerdir.

Toschikazu Yoschikawa ve ark. (18), 18 saat süreyle aç bırakılan dişi Wistar sıçanları 10 saniye 80° C'lik sıcak suya sokarak yanık stresi oluşturmuşlardır. Yanık şokundan sonra gastrik mukozada erozyon alanında artma olmuştur.

Bir diğer çalışmada; Guidobono ve ark. (19) 4° C soğuk odada, 3 saat ayrı kafeslerde ratları soğuk strese maruz bırakıp gastrik ülser oluşturmuşlardır.

Izgut ve ark. (20) soğuk immobilizasyon yöntemiyle sıçan gastrik mukozasında L-karnitinin koruyucu etkisini araştırmışlardır. L-karnitinin oksidatif hasara neden olan lipid peroksidasyonunu önleyerek mukozal lezyonu önlediğini bulmuşlardır.

2.2.5. İskemi-Reperfüzyon ile Oluşturulan Ülser Modelleri

İskemi ve özellikle de reperfüzyon sonrası, hücrelerde serbest radikal oluşumu artmaktadır. Oluşan bu serbest radikaller dokularda hasara yol açarlar ve antioksidan maddelerin de iskemi-reperfüzyonla oluşturulan bu hasarı önlediği bilinmektedir. L-karnitin ve esterlerinin koruyucu etkisi birçok post-iskemik hayvan modelinde çalışılmıştır. Bu antioksidan maddenin dokulardaki iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi vardır.

Karnitinler; spinal kord (21), retina (22), böbrek (23), kalp (24), beyin (25) iskemi-reperfüzyon modellerinde lipid peroksidasyonunu önleyerek dokuları hücrel hasardan korumada etkilidirler. Packer ve ark. (26) pL-C'nin hidroksil radikal oluşumu için gerekli olan demiri şelasyona uğratarak ve serbest radikalleri süpürerek reperfüzyon hasarından iskemik kalbi koruduğunu göstermiştir.

İskemi ve reperfüzyon modeli birçok organda olduğu gibi midede de deneysel olarak oluşturulabilir. Derin ve ark. (27) sıçan gastrik mukozasında iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan lipid peroksidasyon artışını L-karnitinin azalttığını, azalmış olan PGE₂ düzeyini artırdığını ve gastrik mukoza hasarını önlediğini göstermişlerdir.

2.3. SERBEST RADİKALLER VE ÜLSER İLE İLİŞKİSİ

Oksijen kullanan her canlı nefes alma işlemi sırasında serbest radikaller olarak bilinen moleküller üretirler. Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Ancak kontrolsüz bırakılırsa hücreler daha çok serbest radikal üretir ve böylece hücrelerin savunma mekanizmaları zayıflar. Serbest radikallerden tamamen uzak kalabilmek olanaksızdır. Böcek öldürücüler, endüstride kullanılan kimyasal maddeler, işlenmiş gıdalar, sigara dumanı, güneşin zararlı ultraviyole ışınları veya alkolün vücuda girmesi vücudumuzda serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olur. Ayrıca, zihin ve beden stres altında kaldığında da büyük oranlarda serbest radikal üretimi olur.

Serbest radikaller tahrip edici moleküler saldırganlardır. Bedenimizdeki hücreleri parçalayarak, yaşlanmaya ve vücut direncimizin zayıflamasına neden olurlar ve bunun sonucunda da eklem iltihabından şeker hastalığına, kalp-damar sistemi hastalıklarından kansere kadar birçok hastalığa neden olurlar.

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal türlerdir. Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikallerin çoğu oksijene dayanır. İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılmaya özelliğine sahip olan moleküller oksijen, yapısı itibarıyla radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tabirle ROM akla gelmektedir. Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbonhidrat ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi tüm önemli bileşenlerini etkilemektedir (28). Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olurlar. Bu zararlar da karsinogenik mutasyonlara neden olabilmektedir (29).

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en önemlisi çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Oksidasyonda hidroksil, singlet oksijen ve süperoksit radikalleri ile peroksil ve alkoksil radikalleri rol oynamaktadır (30).

Karsinojenik ksenobiyotikler, hücre içindeki sitokrom p450, peroksizomlar ve mitokondrideki enzimatik sistemleri değiştirerek veya indükleyerek, serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Bu serbest radikaller hücreyi koruyan enzimatik veya enzimatik olmayan sistemlerin tükenmesine veya inhibisyonuna yol açmaktadırlar. Tüm bu etkilerin sonucunda oluşan oksidatif hasar, hücrede lipid peroksidasyonu, DNA hasarı veya protein değişikliklerine yol açmaktadır. Bunlar da azalmış *gap junction* aracılığıyla haberleşme, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intraselüler kalsiyum ve pH değişiklikleri veya hücre ölümü gibi hücre fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (31).

Reaktif oksijen türevleri; serbest radikalleri ve non-radikal türevleri içerirler. Süperoksit, nitrik oksit (NO) ve hidroksil radikali serbest radikallerdir. İçlerinde en toksik ve reaktif olanı hidroksil radikalidir. Non-radikal oksidanlara ise hidrojen peroksit, singlet oksijen ve ozonu verebiliriz. Bunlar dokularda çeşitli kimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşurlar (32).

Organizmayı toksik serbest radikaller ve diğer ROM'lara karşı korumak için hücrelerde antioksidan defans mekanizmaları gelişmiştir. İki türlü antioksidan stratejisi vardır: Birincisi; süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri SOD, CAT ve GSHPx gibi enzimlerle ortadan kaldırılır; bu antioksidan enzimlerin uygulanması ya da in vitro aktivitelerinin artırılması yoluyla yapılır. İkincisi; radikal oluşumunun önlenmesidir (33). Besinlerle alınan provitamin A, vitamin A, C, E, selenyum ve besinlerle alındığı gibi vücutta da sentezi yapılan karnitin antioksidan koruma için gereklidirler (32).

Antioksidanlar, vücudumuzdaki kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan veya dışardan sigara, alkol veya kirli hava v.s ile alınan zararlı maddeleri (serbest radikalleri) etkisiz hale getirirler. Vücudumuzda biriken toksinleri atmak ve onların zararlı etkilerinden kurtulmak için antioksidan besin alımını artırmak gerekir. Böylece serbest radikallerin meydana getirdiği hücre tahribatı önlenmiş olur.

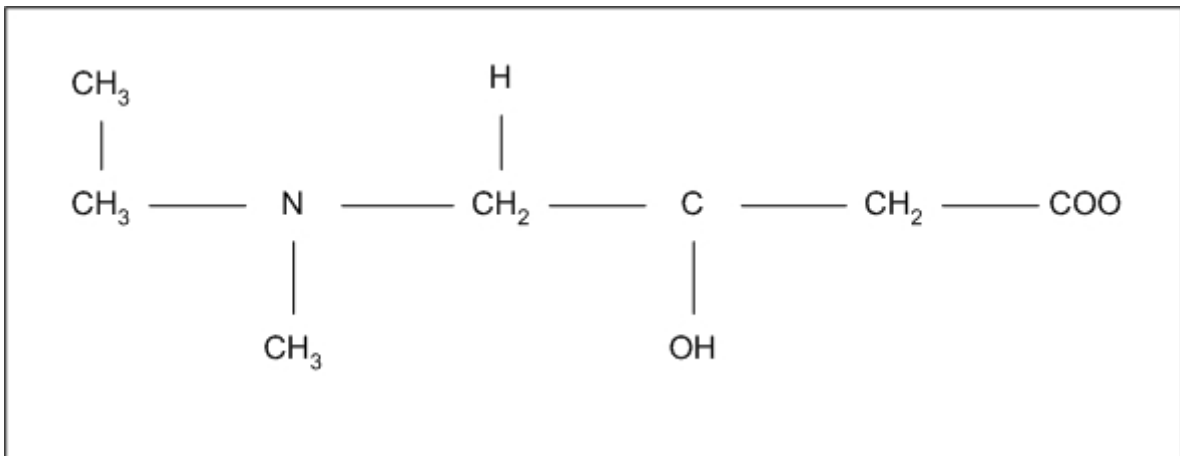
Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya ROM'ları süpürerek lipid peroksidasyonunu inhibe ederler ve enzim yapısında olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflandırılırlar (34,35).

Vücuda alınan alkol ve ksenobiyotikler gibi kimyasal toksik maddeler ya da stres gibi psişik etkenler serbest radikal oluşumunu artırarak gastrik mukozada ülser oluşumuna neden olmaktadır. Vitamin A, E, kurkumin, melatonin ve sarımsak ekstresi gibi antioksidan ve serbest radikal süpürücü maddelerin eksojen olarak verilmesinin gastrik mukozada oluşan bu hasarı önlediği yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

2.4. L-KARNİTİN

Yapı olarak koline benzeyen, 3 metilli bir amino asit olan L-karnitin (β -hidroksi- γ -trimetilamonyum butirik asit) küçük, suda eriyebilen vitamin-benzeri bir maddedir (Şekil 1). Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlar, ayrıca hücre enerji üretimi için beta-oksidasyona uğrayacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasında kofaktör rolü oynar. L-karnitinin dışardan takviyesi iştahsızlık, kronik güçsüzlük, kardiyovasküler hastalıklar, difteri, hipoglisemi, erkek infertilitesi, miyopati durumlarında kullanılabilir. Preterm bebekler, diyaliz hastalarında ve human immunodeficiency virus (HIV) pozitif bireyler için de L-karnitin önemli bir maddedir.

İlk kez 1905 yılında hayvan kaslarından izole edilen karnitinin kimyasal yapısı 1927'de belirlenmiştir. 1955'de karnitinin karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu uyardığı ve a-LC tarafından geri dönüşümlü bir reaksiyonla asetillendiği tespit edilmiştir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalar sonucunda ise, 1959 yılında, karnitinin uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda gerekli bir madde olduğu gösterilmiştir.



Şekil 1. Karnitin molekülünün kimyasal yapısı.

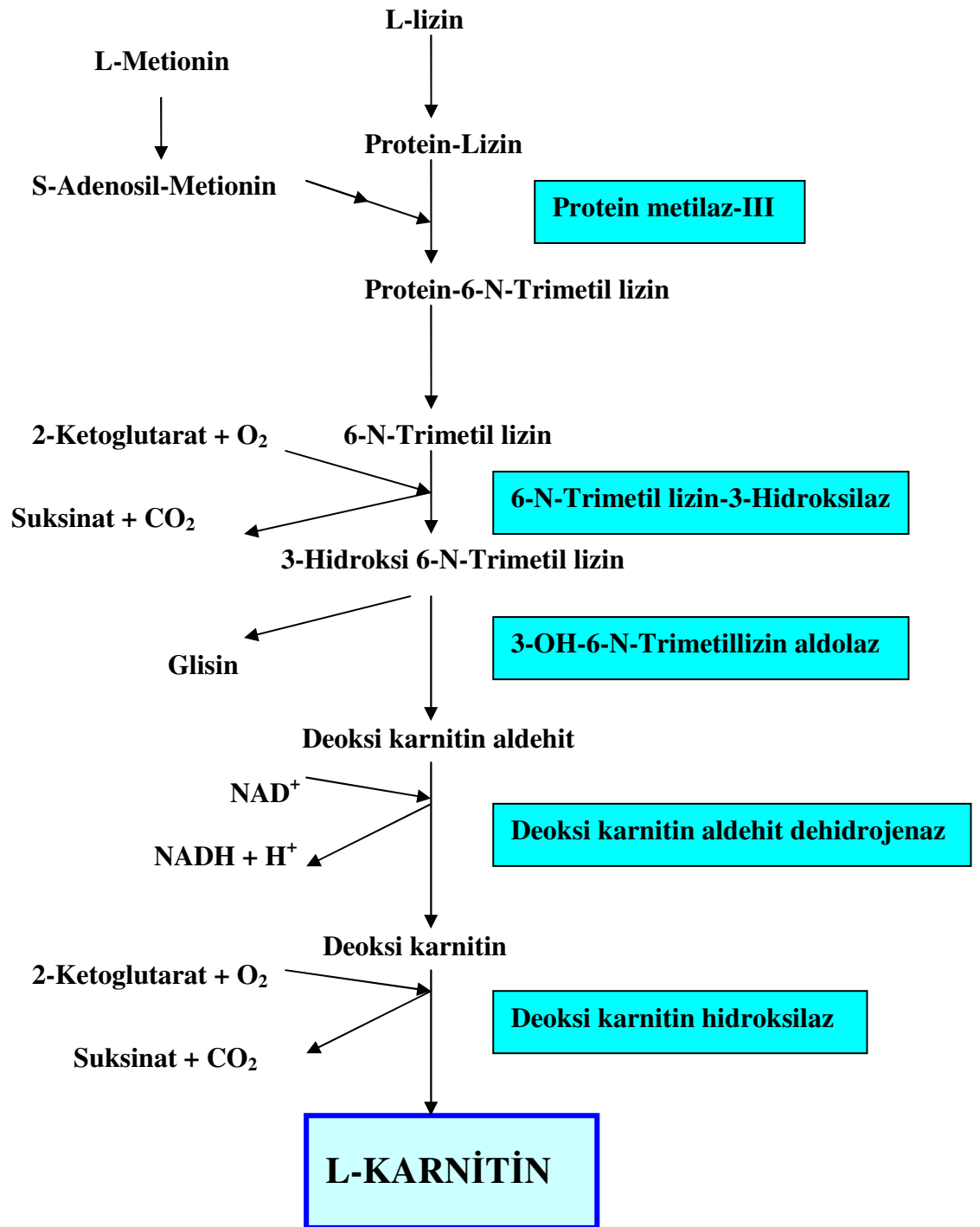
2.4.1. L-karnitinin Biyosentezi

Karnitinin %75'i diyetten vücuda alınmaktadır. Ayrıca %25'i vücutta iskelet kası, kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda esansiyel amino asitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenebilmektedir. Karnitin sentezi yapmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen karnitinden karşılarlar (36). 70 kg'lık yetişkin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bunun yaklaşık %98'i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunur (37).

Latince et anlamına gelen *carnis* sözcüğünden kök alan karnitin, doğada en yüksek oranlarda kırmızı etlerde ve kümes hayvanlarının etlerinde bulunur, ayrıca yumurta ve sütte de çok az miktarda vardır. Meyve çeşitlerinde, sebzelerde ve fındıkta görülür. Etkisi itibariyle B grubu vitaminlerine benzeten L-karnitin, yağ metabolizması ve dolayısıyla enerji üretimi için çok önemli bir maddedir.

Yukarıda da söz edildiği gibi, karnitinin karaciğer ve böbrekteki sentezi için başlıca lizin ve metionin, kofaktör olarak da askorbik asit (vitamin C), nikotinik asit, vitamin B₃, B₆ ve B₁₂, demir, magnezyum, metionin, betain ve α -ketoglutarat gerekmektedir. Sentez için öncelikle bir *transferaz* reaksiyonu ile lizine, metioninden metil grupları transfer edilerek *6-N-trimetil lizin*'e dönüştürülür. Daha sonra bu molekül üzerinde *hidroksilaz*, *dehidrojenaz* ve *aldolaz* enzimleri etki göstererek sonuçta karnitin oluşturulur. Sentez, hücrenin hem mitokondriyal, hem de sitozolik fraksiyonunda yürütülmektedir (Şekil 2).

L-karnitin vücutta serbest ve esterleşmiş halde açıl gruplarıyla bulunur (38). Bunlar; a-LC ve p-LC'dir.



Şekil 2. L-karnitinin biyosentezi.

2.4.2. L-karnitinin Biyokimyası ve Farmakokinetiği

Diyetle alınan karnitin, aktif transport ile duodenum ve jejunumdan emilir. Böbreklerde, glomerüler filtrata geçen bölümünün %90'ından fazlası tübüler reabsorbsiyona uğrar. Çok az bir bölümü feçes ile atılır (39).

Oral doz olarak alınınca biyoyararlanımı en düşük %16, en çok ise %87 arasındadır (40,41). İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir. Buna karşılık oral uygulamayı takiben, L-karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin ve γ -butirobetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır. Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan geçtiğinden ve ilaç miktarı yaklaşık %10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L-karnitin dozunun yaklaşık %80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorumlu olduğu düşünülebilir. Sistemik döngüde, karnitin ekstraselüler volüm gibi merkez kompartmanlara dağılır. Karnitinin fizyolojik dağılım hacmi, kaslarda karnitin depolanmasından dolayı yüksektir (42).

L- karnitin oral dozu 2 g'dan fazla alınsa dahi bir yarar sağlamamaktadır, çünkü karnitin mukozal absorpsiyonunun 2 g dozda doygunluğa ulaştığı görülmüştür (43). Maksimum kan konsantrasyonu oral doz verildiğinde yaklaşık 3-5 saattir ve yavaş bir şekilde azalır. Yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir (40).

İnsan vücudu L-karnitin üretmektedir ancak üretilen miktar vücut gereksiniminin ancak %10 u kadardır. Vücudumuz ortalama 20-25 mg L-karnitin barındırır. Vücudun günlük L-karnitin ihtiyacı 200-500 mg arasındadır. Fiziksel aktivite ve stres gibi faktörler eklenince bu ihtiyaç günlük 1200 mg'a kadar çıkabilir.

2.4.3. L-karnitinin Fizyolojik Etkileri

Karnitin esas görevi, mitokondrial matriks geçişi için, uzun zincirli serbest yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlamaktır (45). Karnitin, enerji oluşması için keton metabolizmasında görev alır ve dallı-zincirli amino asitlerin (valin, lösin ve izolösin) enerjiye dönüşmesinde rol oynar (46).

L-karnitin ve türevlerinin ROM oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri peroksidatif stresten koruma etkileri olduğu da bilinmektedir (26,47-49).

Karnitinin, organizmadaki metabolik işlevler üzerindeki başlıca etkilerini sıralayacak olursak:

1. Uzun zincirli yağ asitlerinin, β -oksidasyon yerleri olan, mitokondrial matrikse taşınmalarını sağlar. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları karnitinden bağımsız olarak da oluşabildiği halde, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak karnitin varlığında gerçekleşebilmektedir. Çünkü mitokondrinin iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmayan bir bariyerdir, bu bariyeri ancak karnitinle birleşerek geçebilirler. Karnitinin bu işlevi yerine getirmesinde en az onun kadar önemli bir diğer faktör de karnitin açıl transferazdır. Bu enzim farklı substratlara özgü olarak 3 farklı tipte karşımıza çıkmaktadır. Mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan bu enzimler, yağ asidinin KoA ile esterleşmesi yoluyla oluşan açıl KoA'daki açıl grubunun karnitine aktarılmasını sağlar ve açıl karnitin oluşur. Oluşan açıl karnitin, mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan karnitin açıl karnitin translokaz enzimi ile mitokondri iç membranından matrikse iletilir. Bu sırada karnitin ise yeniden mitokondri dışına taşınır (50).
2. Karnitin, benzer şekilde, peroksizomal yağ oksidasyonunda da rol oynamaktadır (50,51).
3. Normal şartlarda mitokondri içerisindeki total KoA miktarı sabit kalmalıdır. Serbest KoA, birçok enzimatik reaksiyonda gerekli bir maddedir. Karnitin, KoA-karnitin açıl transferaz enziminin etkisiyle mitokondrial açıl KoA miktarını azaltarak serbest KoA miktarını artmasına neden olur (açıl KoA + karnitin \rightarrow açıl karnitin + KoA). Serbest KoA miktarının artması, α -ketoglutarat dehidrogenaz aktivitesini artırarak Krebs siklüsünü hızlandırır. Bu şekilde, mitokondrideki KoA/asetil KoA oranının korunması sağlanır (50,52).
4. Karnitin, açıl gruplarını temizleme sistemi olarak da görev yapmaktadır; bu yönüyle detoksifiye edici bir ajandır. Mitokondride biriktikleri takdirde birçok enzimi inhibe eden ve yıkıcı etkileri bulunan açıl gruplarının mitokondri dışına taşınmalarını sağlar. Uzun zincirli açiller düşük konsantrasyonlarda adenilat translokaz enzimini inhibe ederler; bu enzimin inhibisyonu durumunda ise adenozin trifosfat (ATP) 'ın mitokondri dışına taşınması durur. Daha yüksek miktarlarda ise deterjan etkilerinden dolayı intrasellüler membranlarda geri dönüşümsüz hasar oluştururlar. Karnitin, uzun zincirli açıl KoA miktarını azaltarak bu istenmeyen etkilerini engeller (50,52).

5. Karnitin, organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda da görev yapmaktadır. Örneğin, artan glutamin ve amonyanın beyindeki düzeylerini azaltarak amonyak toksisitesinden beyni koruma görevi de üstlenir (53,54).
6. Yağ asitleri dışında, dallı zincirli amino asitlerin (valin, lösin, izolösin) metabolizmasında da karnitinin yardımcı rolü vardır (41-43).
7. Ayrıca karnitin, akciğerlerin biyokimyasal ve morfolojik matürasyonunda da görev almaktadır (55).
8. İskemik dokularda karnitin rezervi hızla tükenir ve uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez, trigliserid sentezi artar, bunun sonucunda da uzun zincirli açıl KoA ve uzun zincirli açıl karnitin esterleri birikir. Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı ve oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir (56,57). Doku karnitin seviyesinin normale yükseltilmesiyle uzun zincirli açıl KoA'dan açıl grupları ayrılarak intramitokondrial açıl KoA miktarı normale düşürülür ve yüksek açıl KoA seviyelerinin getirdiği olumsuz etkiler geri çevrilir. Ayrıca aerobik piruvat metabolizması uyarılarak piruvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır; bu şekilde hücre içi laktik asit birikimi de önlenir (56,58).
9. Karnitinler, membran fosfolipid *turnover*'ında görev alırlar. Serbest radikal merkezli lipid peroksidasyonu, hücre membranı ve hücre hasarına neden olur; çünkü hücre membranı özellikle doymamış yağ asidi olan çok fazla lipid içerir. Serbest radikallere bağlı gastrik erozyon serbest radikal süpürücüler veya antioksidanlar tarafından önlenebilir (20,59,60).

Karnitin normal metabolizma sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri tarafından perokside olan yağ asitlerini tersine çevirir (61). Reznick ve ark. (62) karnitinin, Fenton reaksiyonundaki hidroksil radikali üretimini suprese ettiğini göstermişlerdir.

Ayrıca L-karnitin ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe eder çünkü serbest radikal önleyici ve hücre membran stabilizatörü olarak rol oynar (61,62) Nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesini de inhibe eder (63).

İskemi perfüzyonuna neden olan lipid peroksidasyonuna bağlı malondialdehit (MDA) yükselmesini önleyici etkisi vardır (21,22,26,64). Bunun yanında L-karnitin ve türevlerinin sıçanlarda, vasküler inflamasyon modellerinde, antiinflamatuvar etkisi (65) ve nöroprotektif etkisi olduğu kanıtlanmıştır (66,67).

Serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücreleri hasardan korumakta ve mitokondrial hasarı önlemekte, böylece enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azaltmaktadırlar.

2.4.4. Karnitin Yetersizliği

Karnitin yetersizliği karşımıza iki şekilde çıkabilir:

1) Primer karnitin eksikliği: Primer sistemik karnitin yetersizliği, L-karnitin seviyesinin plazma alyuvar ve dokularda düşük olması ile tanımlanmıştır. Bu sebeple enerji üretiminde yağ asitlerinin yeterli kullanılamaması sonucu enerji açığı ortaya çıkar ve metabolik denge bozulur. Serbest yağ asitleri ve trigliseridlerde artma, ketogenezde azalma, karaciğer ve kaslarda yağ infiltrasyonu ortaya çıkar.

Primer karnitin yetmezliği, ender olmasına rağmen, karnitin plazma, kırmızı kan hücresi ve doku seviyelerinin düşük olmasıyla karakterizedir ve egzersizden sonra kas güçsüzlüğü, kramplar ve miyoglobinemisi ile kendini gösterir. Kronik karnitin yetmezliğine ek semptomlar hipoglisemi, progresif miyastenisi, hipotoni ve letarjidir.

2) Sekonder karnitin eksikliği: Genetik ve sonradan kazanılmış formları vardır. Sekonder karnitin yetersizliğinde dokulardaki karnitin depoları azalmıştır.

2.4.5. Karnitinlerin Antioksidan ve Hücre Koruyucu Etkileri

Yaşlılık ile Karnitinlerin İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaşlanma ile kalp, iskelet kası, serebral korteks ve hipokampusta total karnitin düzeylerinde azalma ortaya çıktığı saptanmıştır. Fakat zıt olarak plazma karnitin düzeyleri yaşlanma ile değişmemektedir (68). Karnitinlerin lipid peroksidasyonunun son ürünü olan lipofüksinlerin, yaşlanmaya bağlı artışını önlediği de kanıtlanmıştır (69). Ayrıca karnitinlerin yaşlanmaya bağlı kalp ve iskelet dokusunda gelişen olumsuz etkiler üzerine de faydalı etkileri vardır (70).

Depresyonda Karnitinler

Major depresyonda kortisol sekresyonunun sirkadien ritminde değişiklikler olduğu ve depresyondaki hastalarda kan kortisol sekresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Bu muhtemelen hipotalamo-hipofizer-adrenokortikal aksisin artmış aktivasyonu sonucundadır. Çalışmalar a-LC uygulamasının, hipotalamo-hipofizer-adrenokortikal aktivitesi üzerinde inhibitör rolü olduğunu ve kortisol düzeyinde düşmeye ve depresyon semptomlarında iyileşmeye yol açtığını kanıtlamıştır. Depresyonlu hastalarda karnitin tedavisinin, Hamilton Rating Skala ile değerlendirdikleri depresyon semptomlarını azalttığını göstermiştir (71,72).

İskemi ve Reperfüzyon Hasarından Korumada Karnitinlerin Rolü

L-karnitin ve esterlerinin koruyucu etkisi birçok post-iskemik hayvan modelinde çalışılmıştır. Karnitinler spinal kord (21), retina (22), böbrek (23), kalp (24), beyin (25) iske-mi-reperfüzyon modellerinde lipid peroksidasyonunu önleyerek hücreleri hasardan korumada etkilidirler. Özellikler a-LC uygulamasının post-iskemik serebral hasarda, serbest radikal oluşumunu önleyerek beyin enerji metabolizmasını düzenlediği, laktik asit içeriğini azalttığını ve nörolojik bulguları olumlu yönde etkilediği şeklinde yayınlar bulunmaktadır (73). Packer ve ark. (26) p-LC'nin hidroksil radikal oluşumu için gerekli olan demiri şelasyona uğratarak ve serbest radikalleri süpürerek reperfüzyon hasarından iskemik kalbi koruduğunu göstermiştir. 2004 yılında Derin ve ark. (27) L-karnitinin mide iske-mi-reperfüzyonuna bağlı lipid peroksidasyonu artışını önlediğini ve gastrik mukozayı koruyucu etkisini yayınlamışlardır.

Gastrik Mukozal Lezyonların Önlenmesi

L-karnitin strese bağlı (20), a-LC ve p-LC ise alkol nedenli (3) zararlı faktörlere karşı gastrik mukozal bariyeri kuvvetlendirerek ve lipid peroksidasyonuna yol açan lipid peroksidasyonunun son ürünlerini azaltarak mide mukozasında lezyon oluşumunu önlemektedir. İlk olarak 2001 yılında Izgut-Uysal ve ark. (20) sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresine bağlı oluşan ROM nedenli gastrik mukozal lezyonlara karşı L-karnitinin koruyucu rolünün olduğunu kanıtladılar. Daha sonra 2003'de Arafa ve ark. (3) karnitin esterlerinin antiradikal etkileri aracılığıyla sıçanlarda akut alkole bağlı oluşan gastrik lezyonları azalttığını gösterdiler. 2004 yılında Derin ve ark. (27) ise L-karnitinin iske-mi-

reperfüzyon hasarındaki gastroprotektif etkisini gösterdiler. Karnitinlerin zararlı etkenlere karşı oluşan mide mukozasındaki hasarı önlemedeki rolünün mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, fakat bu etkide serbest radikal süpürücü ve antioksidan rolün önemi konusunda fikir birliği vardır.

Etanol Metabolizmasında Karnitinlerin Rolü

Hayvan çalışmalarında karnitinlerin, etanolün karaciğerde detoksifikasyonu üzerine etkisi çalışılmıştır. Cha (74) ve Sachan (75) karnitin uygulanmasının etanol oksidasyonunu yavaşlattığını ve a-LC'nin etanolün karnitin ile oksidasyonunun bir mediatörü olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Tempesta ve ark. (76) 90 gün boyunca kronik alkoliklere a-LC uygulanmasının kognitif performansta iyileşmeye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Anemilerde ve Hemodializ Hastalarında Karnitinlerin Kullanımı

L-karnitin ve türevlerinin orak hücreli anemi, talasemi ve kronik böbrek yetmezliği anemisinde olumlu etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle, diyalize bağımlı olsun olmasın böbrek yetmezlikli hastalarda anemi ciddi bir problemdir. Hemodiyaliz hastalarına düzenli karnitin suplementasyonu özellikle eritropoetin gerektiren anemide faydalı olmuştur. L-karnitin ayrıca, diyaliz hastalarındaki kas krampları, hipotansiyon, asteni, kas zayıflığı ve kardiyomiyopati insidensini azaltmaktadır (77). Oral veya intravenöz karnitin hematokrit, retikülosit sayısı, hemoglobün düzeyi, eritrosit sayısı ve yaşam süresini artırmakta; ve hastaların eritropoetin ihtiyacını azaltmaktadır. Karnitin, hücrel membranları stabilize eder, eritrosit osmotik rezistansını artırır (78,79).

Karnitinlerin Kardiyoprotektif Etkisi

Birçok çalışma karnitin yetmezliğinin kardiyomiyopati ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, karnitinin iskemi, miyokard infarktüsü (80) ve doksorubisin (DOX) (48,81,82) ve adriamisin (61,83) nedenli hasara karşı miyokardı koruduğu da bilinmektedir.

Karnitinler hipoksi ve oksidatif stres nedeniyle oluşan çeşitli kardiyak bozukluklara karşı kardiyoprotektif etkileri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Anjina, miyokard infarktüsü

(80), konjestif kalp yetmezliğinde (84) pozitif etkiler elde edilmiştir. Miyokard infarktüsü sonrası 1 yıllık uygulamanın kalp yetmezliği ve ölüm riskini azaldığı gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı ya da hipertansiyona sekonder olarak gelişen konjestif kalp yetmezliğinde ortaya çıkan kalp kasının yetersiz kontraktilesi, kısmi ya da tamamen miyokardial oksijen alımının azalması nedeniyledir. Karnitin, kalp kası hücrelerinin enerji metabolizmasında önemli role sahiptir ve oksijen alımı yetersizliği durumlarında terapötik kullanımının önemi doğrulanmıştır. Hayvanlarda ve insanlarda akut ve kronik miyokard iskemisi durumlarında karnitin doku düzeylerinin azaldığı da gösterilmiştir (85). Ayrıca hayvan çalışmalarında a-LC uygulamasının, yaşlanmaya bağlı artan kalp dokusunun kardiolipin içeriğini azalttığını gösterilmiştir (86).

Antrasiklin türevi bir antibiyotik olan DOX, yumuşak ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardan biridir. Birçok çalışma L-karnitin DOX nedeni kardiyotoksisiteye karşı koruyucu bir rolünün olduğunu göstermiştir, fakat bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. DOX tedavisi serbest radikal oluşumuna yol açmakta ve lipid peroksidasyonunun son ürünleri olan sitotoksik aldehytler DOX uygulamasını takiben miyokardiyumun fonksiyon bozukluğunu başlatmada önemli bir rol oynamaktadırlar. Eksojen L-karnitin DOX-nedenli lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır (48,82). Bu olumlu etki, karnitin enerji metabolizması üzerine etkisi ve/veya antioksidan etkisine bağlanmıştır.

Aterosklerozda Lipid Peroksidasyonu Üzerinde L-karnitin Koruyucu Etkisi

Ateroskleroz gibi hastalıklar, hasar yerinde oluşan serbest radikallerin aşırı artışı sonucu meydana gelirler. Lipid peroksidleri de ateroskleroz için başlatıcı bir faktör olarak bilinmektedirler. Ayrıca hiperlipidemik durumlarda kan ve dokularda karnitin konsantrasyonu da azalmaktadır. Karnitinlerle yapılan pek çok çalışma karnitinlerin aterosklerotik lezyonlara karşı koruyucu olduklarını ve egzersiz performansını artırdıklarını göstermiştir (87,88). Bunu da serbest radikal süpürücü ve antioksidan etkileri ile yapmaktadırlar.

Karnitinlerin Kansere ve Antikanser İlaçlarla İlişkisi

Kanser ile ilişkili dismetabolik sendromda, karnitinlerin rolünü araştıran çalışmalar sürmekte ve çeşitli eksperimental ve klinik kanser modellerinde karnitinlerin etkisi araştırılmaktadır (89-91). Yapılan az sayıdaki çalışmada pediatrik (91) ya da erişkin kanser

hastalarında serum ve doku total karnitin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (92). Özellikle sodyum-bağımlı karnitin transportörü OCTN2'nin melanoma G361, akciğer kanseri A549, kolorektal karsinoma SW480, serviks karsinoma HeLa S3 ve kronik miyolojen lösemi KS62 gibi hastaların kanser hücrelerinde ekspresyonunun arttığı kanıtlanmıştır (93). Fakat tam olarak kanser hastalarında tümör ve nontümöral doku ile karnitin sistemi arasındaki ilişki açıklanamamıştır. Ayrıca, kanser tedavisinde kullanılan antikanser ilaçların karnitin sistemi ile etkileştiği de bilinmektedir. Bu ilaçlara ifosfamid, sisplatin, taksol ve adriamisini verebiliriz. Karnitin ve esterlerinin, paklitaksel ve sisplatin tedavisi sırasında oluşan nörotoksositeye (94), sisplatin ile oluşan nefrotoksosite ve gastrointestinal yan etkilere (95) karşı koruyucu rolü olduğu bilinmektedir. Antikanser ilaçlar lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır ve karnitinler antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkileriyle hücreleri antikanser ilaçların toksisitesine karşı korumaktadırlar.

Siklosporin bazı immünolojik hastalıkların tedavisinde ve özellikle de organ transplantasyonu rejeksiyonunda kullanılmaktadır. Fakat siklosporinin özellikle de böbreğe toksik etkisi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Siklosporin toksisitesini açıklamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ve mekanizmanın renal intraselüler kalsiyum akışının aktivasyonu ve azalmış mitokondrial adenosin 5'-trifosfat ile ilişkili olduğu yönünde bulgular vardır. Son zamanlarda karnitin gibi metabolik aktivatörlerin intraselüler kalsiyum girişini bloke ederek ve ATP konsantrasyonunu dengeleyerek, lipid peroksidasyonunu önlemede ve MDA oluşumunu azaltmada siklosporin-nedenli toksisiteyi kısmen de olsa koruyabilecekleri gösterilmiştir (96).

Karnitinlerin Nöroprotektif ve Nöromodülatör Etkileri

Birçok çalışma karnitinlerin nöronal aktivitede rollerinin olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında Alzheimer hastalığı gibi kognitif fonksiyonlardaki olumlu etkisini (97), antidepresan-benzeri etkisini (71,72,97) analjezik ve/veya antinosiseptif (98) etkiyi ve yaşlanma ile ilişkili olaylardaki nörodejeneratif etkisini sayabiliriz. Ayrıca a-LC'nin dopamin, taurin, asetilkolin ve GABA gibi nörotransmitterlerin salınımını düzenlediğini bilmekteyiz (98).

Karnitin ve esterleri travmatik hasar, diyabet ve viral enfeksiyonların neden olabileceği spontan ağrı, allodini ve hiperaljezi ile karakterize olan nöropatik ağrı tedavisinde anlamlı sonuçlar vermiştir (98). Ayrıca ağrılı nöropatiler ve radikülopatilerde de efektifirler. a-LC'nin semptomatik diyabetik nöropati ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili distal simetrik

polinöropati tedavisinde de pozitif etkisi gösterilmiştir. Ayrıca karnitinlerin nörotoksik kimyasallarla oluşturulan lipid peroksidasyon artışını önlediği ve nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (99,100).

Bununla birlikte karnitinlerin analjezik ve /veya antinosiseptif etkisinin mekanizması hala tartışma konusudur. Nöroprotektif etkide lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA düzeyinde azalma, glutatyon düzeyinde artışın ve sinir büyüme faktör reseptör sentezinde ve bunun hipokampustaki düzeylerinde artışın rol oynuyor olabileceğine dair hipotezler bulunmaktadır (98).

Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların temelinde eksitotoksisitenin rol oynadığı bilinmektedir. Eksitotoksisite ise serbest radikal oluşumu ve sonuçta nöron ölümü ile karakterizedir. Serbest radikaller, özellikle de süperoksit anyonu oldukça toksiktir ve beyinde lipid-yıkıcı zincir reaksiyonlarını başlatırlar. Birçok çalışma karnitinlerin antioksidatif ve/veya serbest radikal süpürücü aktivitelerinin olduğunu ve sonuçta nöroprotektif rol oynadıklarını göstermiştir. Son yapılan çalışmalar karnitinlerin Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili kognitif fonksiyon bozukluklarında yavaşlama ve azalmaya neden oldukları için bu ilaçların profilaktik ve terapötik etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Kognitif fonksiyon bozulmasının sebebinin serbest radikal oluşumunun artışı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalarda sonuçlar çeşitli olmasına rağmen daha çok konuşma, uzaysal öğrenme, ayırt etme-öğrenme, kişisel tanıma gibi işlevlerde ve demansta düzelme olmuştur (97,101,102).

Karnitinlerin HIV Enfeksiyonu ile İlişkisi

HIV tedavisi için kullanılan nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri nöronal mitokondrial DNA sentezini ve enerji metabolizmasını bozmakta ve distal simetrik polinöropati ve antiretroviral toksik nöropatiye yol açmaktadırlar. Nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri tedavisi ile ilişkili nöropatide serum a-LC düzeyleri de azalmaktadır. Nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri tedavisine a-LC ilavesinin ise enerji metabolizmasını uyardığı, sinir rejenerasyonunu potansiyelize ettiği, duyuşal nöronlara nörotropik destek ile semptomları azalttığı gösterilmiştir (103).

Karnitinlerin Diabet ve Komplikasyonları ile İlişkisi

Diabetik hastaların yaklaşık üçte-birinde periferel polinöropati görülmektedir. Eksperimental hayvan çalışmalarında da diabetik nöropati ile ilişkili pek çok metabolik-fonksiyonel anomali ve bunlarla da karnitin metabolizması arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Üstelik a-LC uygulaması, nöropati ile ilişkili ağrıyı azaltıp ve sinir fonksiyonunu düzeltmektedir (104,105). Diabetlilerde katarakt gelişimi de sıktır. Ayrıca deneysel olarak diabet oluşturulan sıçanların lentiküler L-karnitin ve a-LC düzeyleri de düşük bulunmuştur ve bu sonuçlar erken ve selektif diabet tanısı koymada önemli bulgulardır (106).

2.4.6. Karnitin ile Besin Etkileşmeleri

Askorbik asit eksikliği karnitin biyosentezini azaltabilir (107,108). Sıçanlarda vitamin B₁₂ tatbiki karnitin biyosentezini artırır (109). Kolin alımı ise karnitin sentezini azaltır (110).

2.4.7. Karnitin ile İlaç Etkileşmeleri

Antikonvülsanlardan fenobarbital, valproik asit, fenitoin ve karbamezapin karnitin seviyesini düşürür (111).

Antibiyotik pivampisilin karnitin metabolizmasına negatif bir etki yapar (112).

Pentilentetrazol ile L-karnitin beraber alınırken dikkat edilmelidir, beraber alınması ilacın yan etkilerini artırabilir (113).

Kanser hastalarında L-karnitin alınması, interlökin-2 immunoterapide ikincil kardiyak komplikasyonları ve adriyamisine karşı ikincil kardiyak toksisiteyi önleyebilir (61).

L-karnitin, izotretinoin tarafından indüklenen miyalji, güçsüzlük ve hipotansiyonu ayrıca karaciğer enzimlerinin yükselmesini önleyebilir (114).

Emetin (ipeka) karnitin yetmezliğini tetikler (115).

2.4.8. L-Karnitin Yan Etkileri ve Toksisitesi

Çok hafif gastrointestinal semptomlar görülmüştür. Geçici mide bulantısı ve kusma, abdominal kramplar ve diyare şeklinde yan etkiler saptanmıştır.

Farelerde LD₅₀ 19.2 g/kg'dır. Mutajenite verileri; mutajenitenin olmadığını göstermiştir bununla beraber uzun dönem karsinojenitesiyle ilgili deneyler yapılmamıştır.

2.5. ETANOL

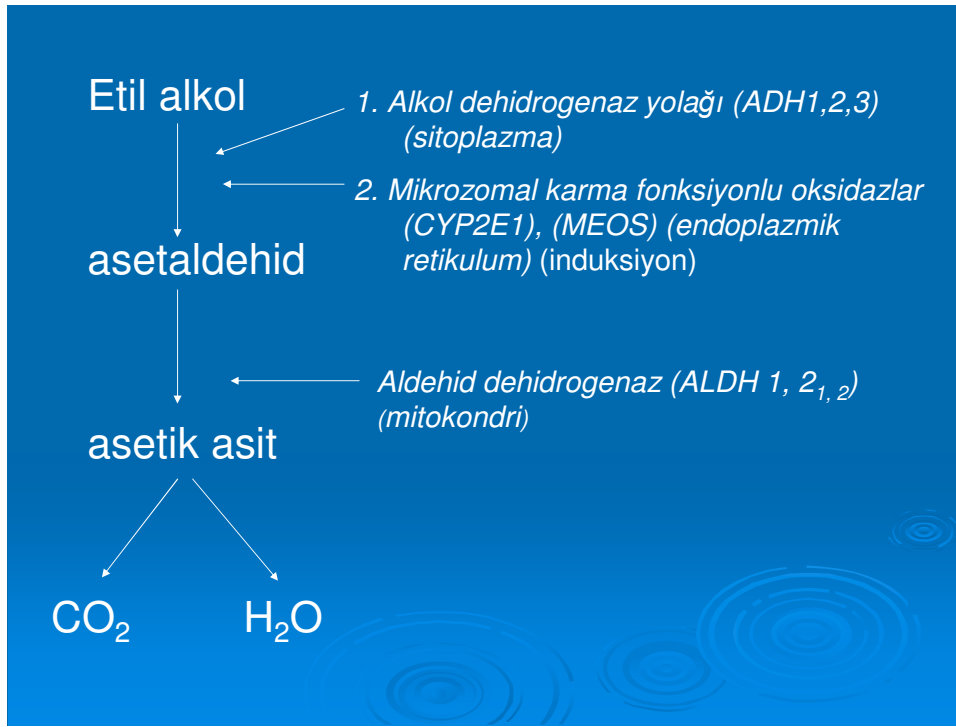
Etil alkol meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermentasyonu sonucu kolayca elde edilebilmektedir. Bu nedenle tarih boyunca hemen hemen her toplumda alkollü içkiler bilinmekte ve kullanılmaktadır. Özellikle sanayi devriminden sonra alkol üretimi ve tüketimi hızla artmıştır. Doğal olarak alkole bağlı sorunlar da tüketime koşut olarak artmaktadır. Alkolün kişilerde yaptığı ağır ruhsal ve bedensel bozukluklar yanında; kişilerarası ilişkiler bozulmakta, aile içi sorunlar artmakta ve çocuklar olumsuz yönde etkilenmektedir.

2.5.1. Etanolün Fizyolojik Etkileri (116,117)

Alkollü içeceklerde bulunan alkol, etil alkoldür (etanol) ve kimyasal yapısı $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ olarak gösterilir. Meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermantasyonu sonucu ortaya çıkar. Kalori değeri yüksektir, 1 g alkol 7 kalori sağlar. Alınan alkol mide-barsak sistemindeki (ağız, özefagus, mide, ince barsak) mukoza epitellerinden kolayca emilir. %90'ı ince barsakların üst kısmından emilir, bu bölge aynı zamanda B vitaminlerinin de emilim bölgesidir. Etanol suda kolay çözünebildiği için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır. En üst kan alkol düzeyine ortalama 45-60 dakikada ulaşır. Midenin boş olması emilimi hızlandırır. Ayrıca alkolün hızlı alımı da üst düzeye erişme zamanını azaltır.

Alkolün %90-98'i karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize edilir. Geri kalan %2-10'luk kısım böbrekler, akciğerler ve ter yoluyla değişmeden atılır. Uzun süre alkol kullanan kişilerde enzim sistemlerindeki yoğunluk ve duyarlılık artışı nedeniyle metabolizma daha hızlıdır. Etanol karaciğer hücresindeki alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi ile asetaldehide yıkılır. Daha sonraki basamakta asetaldehid, aldehit dehidrogenaz (ALDH) ile asetik aside, oradan da karbondioksit ve suya dönüştürülür (Şekil 3). Alkolün metabolizması sırasında kofaktör olarak kullanılan nikotinamid adenin dinükleotit (NAD)/NADH oranındaki değişiklikler vücutta fizyolojik düzeneklerin işleyişini bozar. Sitrik asit (Krebs) döngüsü baskılanarak karaciğerde yağ asitleri oksidasyonu azalır ve hiperlipemi gelişir. Karaciğer yağlanması ana mekanizması budur. Laktat/pürivat oranı artar ve hiperlaktasidemi gelişir. Laktik asidoza ikincil olarak hiperürisemi ortaya çıkar ve ürik asidin idrarla atılımı azalır. Hepatik glukoneogenez baskılanarak hepatik glikojen depoları azalır. Buna bağlı

olarak kan şekeri düşer. Akut alımda ise glikojen depolarından glikoza dönüşümü sonucu kan şekeri yükselebilir. Serum lipoprotein ve trigliseridlerinde artış olur.



Şekil 3. Etanol metabolizması.

2.5.2. Etanolün Farmakolojik Etkileri (116,117)

Alkolün en önemli etkileri santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresyon ve bu arada disinhibisyon yapmasına bağlı olarak oluşan behevioral etkilerdir.

a) Behevioral etkiler: Alkol ufak miktarlarda alındığında sedasyon yapar. Kişide anksiyete, endişe, sıklıganlık ve sorumluluk duygusunu azaltır ve öfori oluşturur.

b) Kardiyovasküler etkisi: Alkol alındığında cilt damar yatağında genellikle belirgin vazodilatasyon meydana gelir. Periferik damar rezistansı düşer. Ciltte kızarma olur ve terleme artar.

c) Solunum üzerine etkisi: Oluşan asetaldehite bağlı olarak ufak ve orta dozdaki alkol, solunum merkezini stimüle eder, solunumu hızlandırır. Aşırı dozda alındığında solunumu belirgin derecede deprese eder.

d) Diüretik etki: Alkol hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe eder. Alkollü içki alanlarda diürez olur.

e) Uterus üzerine etkisi: İntravenöz verilen veya ağızdan alınan alkol, oksitosin salgılanmasını inhibe eder. Oksitosinin uterus kası üzerindeki kasıcı etkisini azaltır.

f) Emetik etki: Aşırı dozda alkol alındığında bulantı ve kusma gelişir.

g) Metabolik etkiler: Kronik olarak az miktarda alkol alanlarda plazmada yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinin arttığı, düşük dansiteli lipoprotein düzeyinin ise düştüğü saptanmıştır.

Alkol karbonhidrat metabolizmasını da etkiler. Beslenme sorunu olmayan kimselerde aşırı dozda alkol hiperglisemi oluşturabilir. Karaciğerde pirüvattan laktat oluşumunu artırır. Ketoasidoz oluşturabilir.

h) Endokrin sisteme etkisi: Alkol adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Prolaktin salgılanmasını stimüle eder. Erkeklerde plazmada testosteron düzeyini azaltır.

i) Teratojenik etki: Gebelik esnasında sık alkol alınması, doz pek fazla olmasa bile, fetusta morfolojik bozukluklara neden olabilir. Bu duruma fetal alkol sendromu denilir. Yenidoğanda vücut ağırlığının düşüklüğü, mikrosefali, burun basıklığı, üst dudak ve kalp-damar anomalileri, kognitif bozukluklar ve bazı nörolojik bozukluklar görülebilir.

i) Alkolün organik toksik etkileri: Uzun süre aşırı miktarda alkol alınması hepatotoksik, nörotoksik, kardiyotoksik ve rabdomiyotoksik etki yapar.

j) Antiseptik ve lokal etki: Sıyrılmış cilt yüzeyine veya yaraya, antiseptik olarak kullanılan konsantrasyonda (%70 ağırlık/hacim) alkol uygulanması, hücrelerin proteinlerinin çökmesine ve kabuk oluşmasına neden olur.

%70'lik alkol tek başına veya %5 oranında fenol katılmış olarak sinir gövdelerinin yanına injekte edilirse, sinir liflerini tahrip eder ve kalıcı lokal anestezi oluşturur.

k) Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: Alkol midede antrum bölgesindeki lokal ve belki de santral etkisi ile gastrin salgılanmasını artırır; böylece HCl salgısını çoğaltır.

Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler fazla miktarda alınırlarsa, midede şiddetli iritasyon, motilitede ve asit salgılanmasında azalma, pilor spazmı, mide boşalma süresinde uzama ve bir süre sonra bulantı ve kusma oluşur. Alkolün mide mukozasında yaptığı iritasyonun temel nedeninin, mukoza epitelinin iyonlara permeabilitesini ve mukoza bariyerini bozması olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca barsak motilitesini, mide asit salgısı üzerindeki etkisine bağlı olarak artırır. Fazla miktarda alınan alkol barsak tahrişi ile diyareye neden olabilir. Alkol pankreasın dış salgısını artırır, bu organda da mukoza bariyerini bozabildiği için aşırı miktarda alkol alınması akut pankreatite neden olabilir.

2.5.3. Etanolün Dağılım ve Etkileşimleri (117)

Alkol bir kez içildiğinde mide boşalmasını azaltır, barsak kan akımını artırır ve midede irritasyona neden olur. Alkol plazma proteinlerindeki bağlanma alanlarının sayısını değiştirerek ya da albumin konsantrasyonunu azaltarak ilaçların proteinlere bağlanmasını değiştirebilir.

Etil alkolün bir kez (akut) içilmesi genellikle inhibitör etkiyle, yarı ömürde bir artışa yol açmaktadır. Buna karşın, kronik içilmesi endoplazmik retikülümde bir proliferasyona, mikrozomal proteinlerin konsantrasyonunda ve sitokrom p450 de bir artışa, dolayısıyla karaciğer metabolizmasının aktivasyonuna neden olmaktadır. İlaçların yarı ömründe bir azalma gözlenmektedir.

2.5.4. Etanole Karşı Direnç Artımı (Tolerans)

Uzun süre alkol kullanımı sonucunda istenen ve hoş giden etkiyi elde edebilmek için daha fazla miktarlarda alkol alınır. Bu durum direnç tolerans olarak tanımlanır.

2.5.5. Etanole Karşı Bağımlılık Gelişimi

Uzun süre alkol kullanımına bağlı direnç artımı ve alınan alkol miktarının azaltılması ya da alkolün kesilmesinden sonra ortaya yoksunluk belirtilerinin çıkması ve bunların giderilmesi için alkol alımının sürdürülmesi fizyolojik bağımlılığın temel göstergeleridir. Bunlarla birlikte son yıllarda bağımlılık gelişiminde madde arama davranışı üzerinde durulmaya başlanmıştır. Kullanılan maddeyi bulmak için gösterilen çabalar da bağımlılık için önemli bir ölçüttür.

Alkol metabolizmasının çeşitli basamaklarında serbest radikal üretimine bağlı olarak etanol ile indüklenen pro-oksidan stres meydana gelmektedir. Gastrointestinal yoldan hızla emilen etanol %90 karaciğer hücrelerinde metabolize edilmekte; ALDH, mikrozomal etanol okside edici sistem ve katalaz tarafından asetaldehite oksitlenmektedir (118,119).

Alkol dehidrogenaz tarafından NAD'nin NADH'a indirgendiği ve tekrar kullanılmak üzere aldehit oksidaz tarafından NAD'a yükseltildiği basamakta reaktif oksijen türleri de üretilmektedir (120). Organizmada etanol metabolizması esnasında meydana gelen artmış lipid peroksidasyonu, ya karaciğerde oluşan peroksidatif sürece bağlı olarak indirek, ya da etanolün dolaşan lipidler ve hücre membranları üzerine direk etkisinden ileri gelebilir (121).

2.5.6. Etanolün Gastrik Ülserdeki Rolü

Etanolün intragastrik uygulanması gastrik mukoza ve submukozada hiperemiye, ödeme ve nekroza neden olmaktadır (122).

Etanolün gastrik mukozada oluşturduğu hasarın mekanizması tam olarak açıklanamasa bile, gastrik ülser üzerinde oksijen kaynaklı serbest radikallerin rol oynadığı düşünülmektedir (123). Süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit alkole bağlı doku hasarında rol oynayan oksijen radikalleridir (124). Serbest radikal süpürücülerinin gastroduodenal hasara karşı koruyucu etkileri vardır ve serbest oksijen radikalleri antioksidan maddeler tarafından azaltılır (125).

Serbest radikal kaynaklı lipid peroksidasyon, hücre membran bütünlüğünün bozulmasının ve hücre hasarının en önemli sebeplerinden biridir, çünkü hücre membranı yağ içerir ve özellikle de doymamış yağ asidi içermektedir (123).

Lipid peroksidasyonu zar akışkanlığının, iyon transportunun ve zar bütünlüğünün bozulmasına neden olur ve bu durum gastrik lezyonun oluşmasına yardımcıdır (126). Mukozal bariyer gastrik mukoza içinden etanolün geçişini engelleyemez (127). Böylece lipofilik etanol, hücreler tarafından alınır. Bu durum, etanolün oksidatif metabolizmasının serbest radikallerle etkileşime girmesine olanak sağlar.

Etanol metabolizmasının DNA bölünmesine sebep olabilen oksidatif ürünlerin oluşumuna da yol açtığı gösterilmiştir (128).

Dokularda oksijenin azalması serbest oksijen radikallerinin artmasına, hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olmaktadır.

Etanolün oksidasyonunu katalizleyen enzim olan ADH, alkolü asetaldehite çevirir. Bu enzim gastrik epitel hücrelerde yerleşmiştir. Süperoksit radikalleri XO tarafından asetaldehitin

oksidasyonunda üretilir. XO asetaldehit metabolizmasından ikinci derece sorumlu olan enzimdir. Bunun yanında hidroksil radikali de gastrik mukoza hasarı oluşturmada etkilidir. Fakat bunun yanında vücutta, serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerine karşı SOD, GSHPx ve CAT gibi enzimler bulunmaktadır (129).

Hiçbir serbest oksijen radikali tam olarak ölçülememiştir fakat serbest oksijen radikallerini yakalayan enzimlerin eksojen olarak kullanılması gastrik hemorojik mukozal hasarı önlemiştir. SOD bu korunma sistemlerinden biridir. CAT ve GSHPx enzimleri de, bir ROM türevi olan hidrojen peroksidi suya çevirirler ve gastrik mukozayı koruyucu role sahiptirler.

GSH tarafından artırılan protein olmayan sülfidril bileşiklerinin de gastrik koruma mekanizmalarında rol oynadığı düşünülür. GSH oksijen kaynaklı serbest radikallere karşı koruma sağlar. Gastrik mukozal protein olmayan sülfidril bileşiklerinin, ülseratif dozlarda etanol tatbik edildiğinde hızla azaldığı görülmüştür. Sülfidril gruplarının gastrik mukozada azalışının, dokuda lipid peroksidasyonundan meydana geldiği düşünülebilir.

Görüldüğü gibi etanolün gastrik mukoza üzerinde yaptığı hasar oldukça yüksektir. Hasarın oluşmaması için birçok antioksidan savunma mekanizması bu olayda rol oynamaktadır.

2.6. NON-STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

NSAİİ'lar kimyasal yapı açısından heterojen olmalarına rağmen farmakolojik yönden benzer özellikler gösterirler. Plazma proteinlerine güçlü olarak bağlanırlar, yağda ve zayıf asitlerde çözünürler (130).

NSAİİ'ların antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri vardır. Ağrı reseptörleri üzerine etkilidirler. Termoregülasyonda rol oynarlar (131). NSAİİ'lar PG sentezinde COX yolunu inhibe ederek PG sentezini inhibe ederler. Enzimin sentezi fosfolipaz A₂ inhibisyonu, araşidonik asit ile kompetisyon ya da peroksit konsantrasyonunun azalması ile inhibe edilir (130,131).

COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. NSAİİ'ların çoğu COX-1 enzimi inhibitörleridir. Bu şekilde PG'in sentezini azaltarak inflamasyonu hafifletirler. Ancak midedeki COX-1 enzimini de bloke ettiklerinden protektif PG'lerin sentezini azaltırlar ve dispeptik şikayetler, ülser ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal yan etkilerini oluştururlar.

NSAİİ'lar tromboksan A₂ biyosentezini inhibe ederek antiagregan etki göstermektedirler. NSAİİ'ların nötrofil migrasyonunu yavaşlattıkları ve hücre membranına zarar verdikleri gösterilmiştir (131).

2.6.1. NSAİİ'ların Sınıflandırılması (131)

- 1. Salisilatlar:** Asetilsalisilik asit, sodyum salisilat
- 2. İndol Türevleri:** İndometazin, sulindak, oksametazin
- 3. Pirazolon Türevleri:** Fenilbutazon, pirazinobutazon, oksifenbutazon, dipiron
- 4. Oksikam bileşikleri:** Piroksikam, tenoksikam
- 5. Propiyonik asit türevleri:** Ketoprofen, ibuprofen, naproksen, nabumeton, fenobrofen
- 6. Fenilasetik asit türevleri:** Diklofenak sodyum
- 7. Piroasetik asit türevleri:** Ketorolak
- 8. Fenamatlar ya da antranilik asit türevleri:** Meklofenamat, mefanamik asit, niklumik asit

COX inhibisyonu yapan NSAİİ'lar arasında aspirin, indometazin, flurbiprofen, mefenamikasit, piroksikam, sulindak, nabumeton, ibuprofen, diklofenak sodyum ve naproksen sayılabilir (131).

Serbest radikalleri yakalama ve inaktive etme yeteneğine sahip NSAİİ'lar içinde salisilatların böyle bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (132). Böylece doku peroksidasyonu engellenir (133). Fakat bu özellikleri doza bağlı etki göstermektedir. Eğer yüksek doz verilirse mukoza hasarı meydana getirmektedirler.

İndol Türevleri:

İndometazin

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi olan bir ilaçtır. Ağızdan alınan 50 mg indometazin, 600 mg aspirin ile aşağı yukarı eşit derecede analjezi yapar. Eşit analjezik dozu, aspirininkinden daha güçlü antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. Yan tesirlerinin fazlalığı nedeniyle sadece ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda, akut gut artritinde ve bursit, tendinit, travmatik sinovit gibi durumlarda kullanılması tavsiye edilir. İlacın vazokonstriktif etkisi de vardır (130,131).

Deneyisel incelemelerde çeşitli endojen maddelerin yaptığı kapiler permeabilite artışını önleyebildiği gösterilmiştir. Söz konusu etkiler hiç olmazsa kısmen PG sentezini inhibe etmesine bağlıdır. İn vitro olarak fosfodiesterazı güçlü bir şekilde inhibe eder ve intraselüler siklik adenzin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu yükseltir. Bu nedenle indometazinin hücrelerde cAMP düzeyini yükseltmesi antiinflamatuvar etkisinin oluşmasına katkıda bulunabilir.

Nötrofiller ve nötrofil kökenli faktörler gastrointestinal ülserasyon ve inflamasyonda büyük rol oynarlar, ayrıca hemorojik şok ve iskemi perfüzyonuyla ilişkili gastrointestinal hasarda da rolleri vardır (134,135). Nötrofil kaynaklı serbest radikaller, hemorojik şokla midede ülserasyona neden olurlar (129,134). PG'ler ise nötrofillerin aktivasyonunu inhibe ederler (136).

Ağız yolundan alındığında gastrointestinal kanaldan çabuk ve tam absorbe edilir. Plazmada yarılanma ömrü 2 saat kadardır; fakat bu değerden beklenene göre daha uzun etkinlik gösterir. Bunun nedeni kısmen, dokularda toplanması ve plazmadan kaybolan ilacın yerine dokudan plazmaya indometazin salıverilmesidir (130,131).

İndometazinin yan etkileri: Gastrointestinal kanaldaki tahriş edici etkisi nedeniyle bulantı, kusma, dispepsi ve diyare yapar. Gastrit, gizli kanama ve mide ülseri yapabilir. Ayrıca özofagus, duodenum ve ince barsakta da ülser oluşturabilir. Seyrek olarak toksik hepatit yaptığı bildirilmiştir.

İndometazin tedavisi sırasında sık görülen bir yan etki türü santral sinir sistemi ile ilgili olanlardır. Günde 100 mg'ın üstünde uygulandığında hastaların %50'sinde baş ağrısı oluşturur; bu genellikle frontal baş ağrısı şeklindedir. Baş dönmesi, konfüzyon, uyuşukluk, hallüsinasyonlar ve senkop yapabilir. Santral sinir sistemini etkiler, konvülsiyonlara ve epilepsilerde nöbetlere neden olabilir. Kan basıncında yükselme oluşturabilir. Korneada retina bozukluğu yaptığı bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonunu bozabilir; bu hiç olmazsa kısmen, böbreklerde PG sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Böbrek kan akımını azaltabilir. Su ve tuz retansiyonu ve bunlara bağlı ödem yapabilir. Kan üre azotunda ve kreatinin düzeyinde geçici artma yapar. Furosemidin renal vazodilatör ve diüretik etkisini azaltır. Çocuklarda indometazin enfeksiyonlara karşı reaksiyonu bozar ve ani ölüm yaptığı bildirilmiştir; bunun üzerine çocuklarda kullanılmasından vazgeçilmiştir; ancak *ductus arteriosus*'u kapanmayan yenidoğanda onu kapatmak için parenteral kullanılabilir. İndometazin kemik iliğini deprese edebilir.

Gastrointestinal mukozayı tahriş eder ve çeşitli lezyonlara neden olur. Mide mukozasında epitel dökülmesi ve mideden gizli kan kaybını artırabilir. Gastrik ülser oluşturma insidensi yüksektir ve bu durum yaşlılarda ve özellikle kadınlarda daha sık görülür. Daha önce geçirilmiş peptik ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü, dozun artması, kullanma süresinin uzaması, birden fazla NSAİİ kullanılması, diğer ülserojenik ilaçların (glukokortikoidler, kolşisin gibi) veya oral antikoagülanların birlikte alınması, fazla alkol alımı ve sigara tiryakiliği ilaca bağlı ülser riskini artırır.

İndometazin gastrointestinal yan etki oluşturmada en tehlikelilerin başında gelmektedir. Mide mukozasını bozar ve bu arada PGI₂ ve PGE₂ sentezini inhibe ederek bu koruyucu faktörlerin düzeyini ve mide mukozasında kan akımını azaltmaları, mukoza ile direk temasları halinde daha fazla olmaktadır. Yemeklerle birlikte alınması ve bol su (enaz bir bardak dolusu su) ile alınması mide tahrişini azaltır.

İndometazin, gebe kadınlarda, emziren annelerde, aktif gastrointestinal mukoza lezyonu olanlarda veya bu lezyonların rekurrent olarak meydana gelmekte olduğu hastalarda, epilepsi ve Parkinson olgularında ve afektif bozuklukları olanlarda kontrendikedir (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneyde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde yetiştirilen ortalama ağırlığı 200-250 g olan *Sprague Dawley* sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de 12 saat gece/12 saat gündüz döngüsünde tutuldu, beslenmeleri için standart pellet yem ve musluk suyu verildi. Deneye başlamadan 24 saat önce yem verilmesi kesildi, sadece su içmelerine izin verildi. Her doz grubu için sıçan sayısı 6 olarak belirlendi. Kontrol gruplarına serum fizyolojik (SF), tedavi gruplarına ise L-karnitin uygulandı. L-karnitin (Carnitene® %30 Oral Solüsyon, Santa Farma); indometazin (Endol 25 mg kapsül, Deva) ve absolü etanol (Delta Kimya) kullanıldı. L-karnitin SF ile sulandırıldı, indometazin distile suda çözüldü.

Deney grupları 2'ye ayrıldı. Deney-1 etanol verilerek oluşturulan deney grubu, deney-2 ise indometazin verilerek oluşturulan deney grubu olarak belirlendi. Etanol ya da indometazin verilerek gastrik mukozal lezyon oluşturulan sıçanlarda L-karnitinin mide mukozasını koruyucu etkisi araştırıldı.

Deney-1 (Etanol verilerek gastrik mukozal lezyon oluşturulan deney grubu):

- 1) Kontrol grubu (SF) (1 ml/100 g)
- 2) SF (1 ml/100 g) + Alkol (1 ml)
- 3) L-karnitin (1 mg/kg) + Alkol (1 ml)
- 4) L-karnitin (10 mg/kg) + Alkol (1 ml)
- 5) L-karnitin (50 mg/kg) + Alkol (1 ml)
- 6) L-karnitin (100 mg/kg) + Alkol (1 ml)

Deney-2 (İndometazin verilerek gastrik mukozal lezyon oluşturulan deney grubu):

- 1) Kontrol grubu (SF) (1 ml/100 g)
- 2) SF (1 ml/100 g) + İndometazin (30 mg/kg)
- 3) L-karnitin (1 mg/kg) + İndometazin (30 mg/kg)
- 4) L-karnitin (10 mg/kg) + İndometazin (30 mg/kg)
- 5) L-karnitin (50 mg/kg) + İndometazin (30 mg/kg)
- 6) L-karnitin (100 mg/kg) + İndometazin (30 mg/kg)

3.1. Etanol Tarafından Gastrik Hasar Oluşturulması

Gastrik mukozal lezyon 1 ml absöü etanolün intragastrik gavaj yoluyla verilmesiyle oluşturuldu. SF ve çeşitli dozlardaki L-karnitin, etanol uygulamasından yarım saat önce gavaj yoluyla verildi. Etanol uygulamasından 1 saat sonra hayvanlar sakrifiye edildiler (137). Herbir hayvanın midesi çıkarıldı, büyük kurvatur boyunca açıldı ve distile suyla temizlendi. Mide mukozası parafin dökülmüş petri kabına gerildi ve makroskopik olarak incelenip, skorlandırıldı. Daha sonra doku kesitleri alınarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.2. İndometazin Tarafından Gastrik Hasar Oluşturulması

Herbir sıçana gastrik hemorajik lezyon oluşturulması için 30 mg/kg indometazin intragastrik gavaj yoluyla verildi. SF ve çeşitli dozlardaki L-karnitin, indometazin uygulamasından yarım saat önce gavaj yoluyla uygulandı. İndometazin uygulamasından 3 saat sonra hayvanlar sakrifiye edildiler (137). Herbir hayvanın midesi çıkarıldı, büyük kurvatur boyunca açıldı, distile suyla temizlendi. Mide mukozası parafin dökülmüş petri kabına gerildi, makroskopik olarak incelenip, skorlandırıldı. Daha sonra doku kesitleri alınarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.3. Makroskopik Değerlendirme

Hipereminin sıklığı ve hemorojik erozyona göre 0 ile 3 arasında değer verilir, gastrik hasar derecelendirildi. 0: hemen hemen normal mukoza; 1: hafif hiperemik; 2: çok hiperemik ve birkaç lezyon; 3: çok erozyon şeklinde sınıflandırıldı (138). Hasarlı gastrik mukoza alanları

milimetrik kağıt üzerinde işaretlendi. Hasarlı kısmın bütün glandular alana göre yüzdesi hesaplandı. Ayrı deney gruplarında, etanol veya indometazin ile oluşturulan hemorajik hasar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Midenin makroskopik görünüşü skorlandırıldıktan sonra özellikle patolojik alanlardan olmak üzere midenin fundus, korpus ve antrumundan ikişer kesit alındı. Rutin doku takibinin ardından parafin bloklara gömüldü. 5 mikronluk kesitler alınarak hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyandı. Gastrik doku ışık mikroskopunda incelendi. Midede görülen lezyonlar Esplugues ve ark.'nın (139) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Tip 1: Yüzeysel mukozal hücrelerde erozyon var, ancak gastrik pitler sağlam; Tip 2: Yüzeysel mukozal hücrelerde ve gastrik pitlerde erozyon var, ancak gastrik glandlar hasara uğramamış; Tip 3: Yüzeysel mukozal hücrelerde ve gastrik pitlerde erozyon yanı sıra gastrik glandlarda da hasar var.

3.5. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'nin S0064 MINITAB Release 13 (Lisans No:WCP133100197) istatistik programı ile yapıldı ve veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Lezyon bakımından grupların normal dağılıma uygunluk testi tek örnek Kolmogorov-Smirnov Testi uygulandıktan sonra normal dağıldığı için One way ANOVA uygulandı. Anlamlı fark çıkanlara varyansları homojen olmadığı için Dunnett C testi uygulandı. Midede makroskopik hasar skoru ve histolojik ülser indeksi için ise Kruskal-Wallis varyans analizi uygulanarak, anlamlı fark çıkanlara Mann-Whitney U Testi yapıldı. Bu testlerde $p < 0.05$ olasılık değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

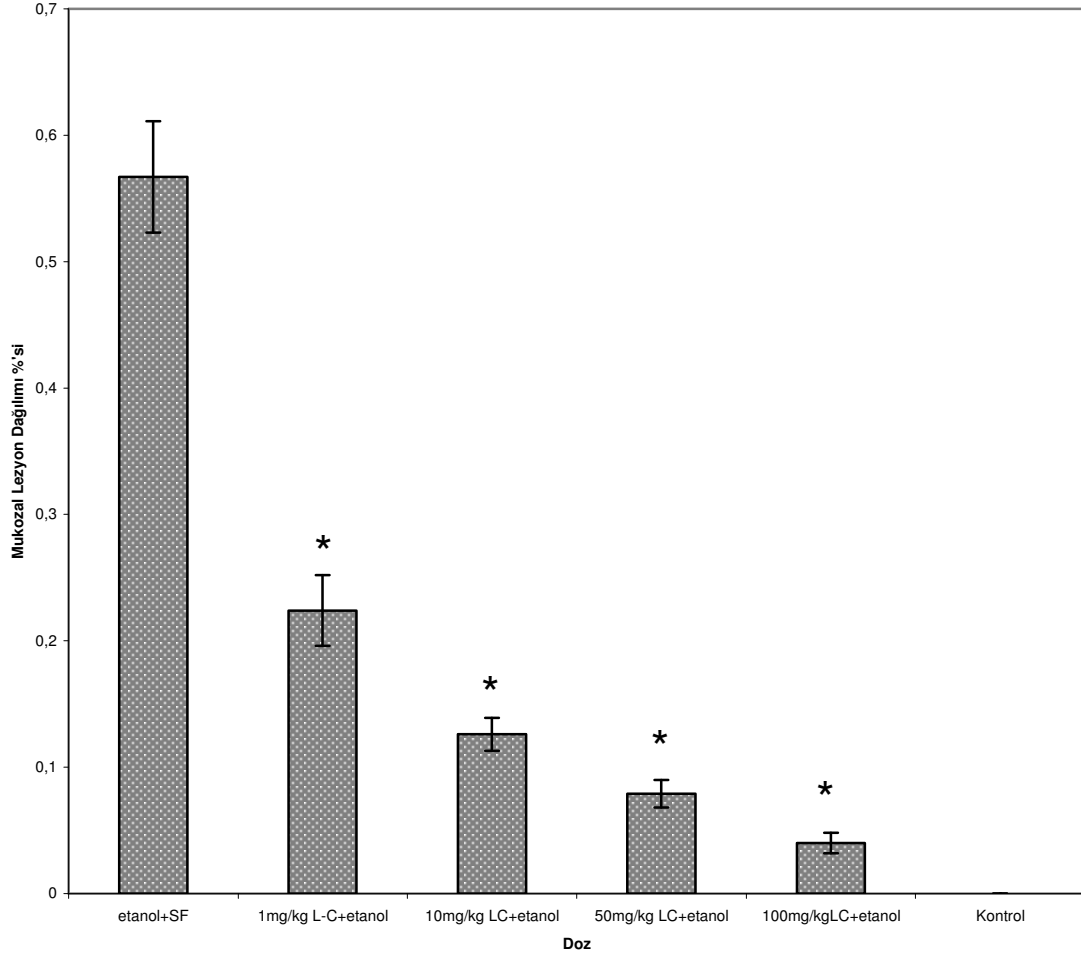
4.1. Etanol ile Oluşturulan Gastrik Ülser Modelinde L-Karnitinin Etkisi

4.1.1. Makroskobik Gastrik Mukozal Lezyon Bulguları

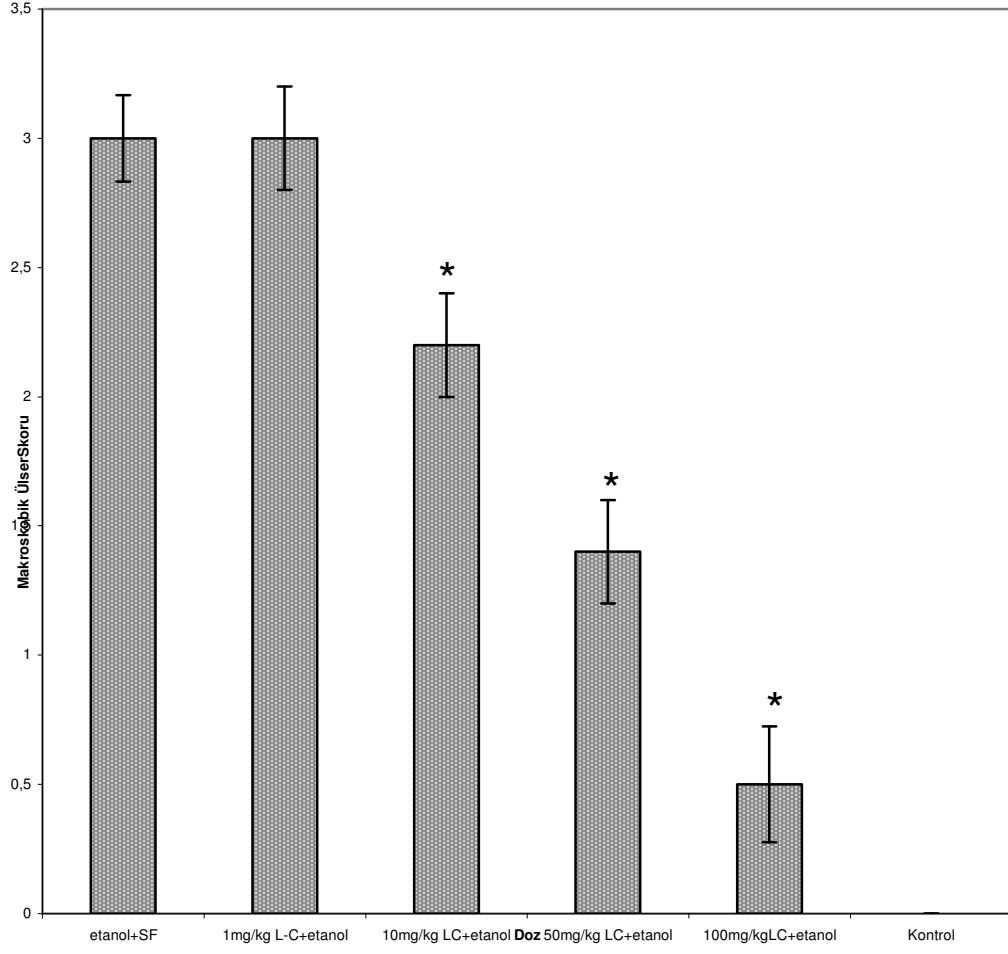
Gastrik doku makroskobik olarak incelendiğinde;

İntragastrik SF uygulamasının sıçan midesinde hiçbir makroskobik lezyon oluşturmadığı görüldü. Sıçana ilk önce SF, daha sonra etanol verildikten 1 saat sonra glandular midede çok sayıda hasar ve kanama odağı meydana geldi. Etanol tatbikinden 30 dakika önce L-karnitin uygulamasının ise, doza bağılı olarak gastrik lezyonları önlediğı görüldü ($p<0.05$) (Grafik 1).

Gastrik doku makroskobik olarak skorlandığında, etanol uygulanmasından 30 dakika önce, intragastrik yolla L-karnitin verilmesi ise makroskobik skorlarda etanol grubuna göre istatistiksel olarak azalmaya neden oldu ($p<0.05$) (Grafik 2).



Grafik 1. Etanol uygulandıktan sonra L-karnitinin doza bağı mukozal lezyon dağılımı
(* $p < 0.05$, etanol + SF grubuna göre)



Grafik 2. Etanol uygulandıktan sonra L-karnitinin doz bağı makroskopik ülser skorlaması

(* $p < 0.05$, etanol + SF grubuna göre)

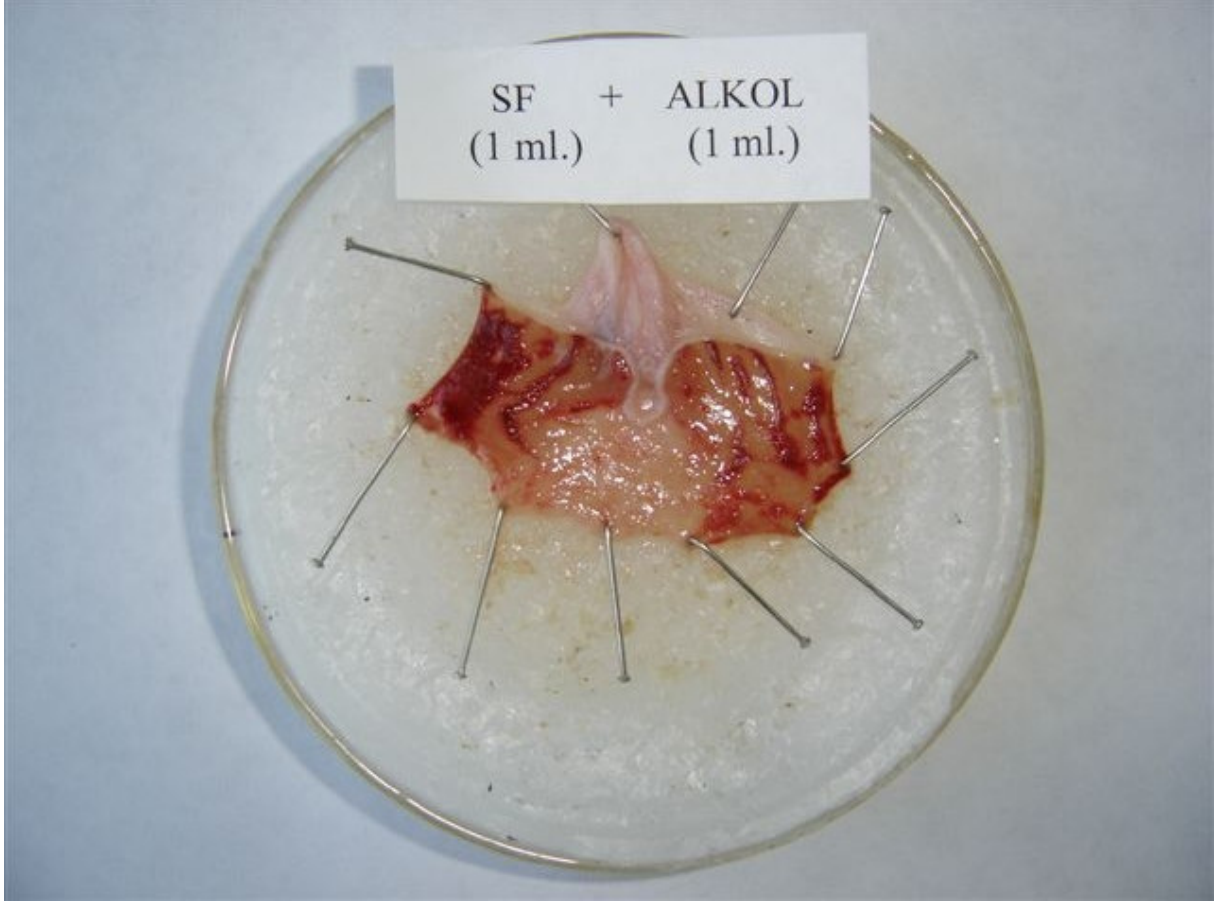
SF uygulanıp yarım saat beklendikten sonra sakrifiye edilen sıçanların mideleri normal mide mukozası olarak saptandı (Resim 1).

1 ml etanol uygulanmasından 1 saat sonra çıkarılan sıçan mideleri makroskobik olarak incelendiğinde gastrik mukozada akut ödem, multipl hemorojik erozyonlar görüldü ve mukoza hasarlarının resimleri çekildi (Resim 2).

Profilaktik amaçlı olarak artan dozlarda 1 mg/kg (Resim 3), 10 mg/kg (Resim 4), 50 mg/kg (Resim 5) ve 100 mg/kg (Resim 6) L-karnitin gastrik gavaj yoluyla verildi. Yarım saat sonra da 1 ml etanol gastrik gavaj yoluyla uygulandı. 1 saat beklendikten sonra sıçanlar sakrifiye edilip, mide mukozaları incelendiğinde mukozal hasarın azaldığı gözlemlendi ve resimleri çekildi. 100 mg/kg doz L-karnitin uygulanan sıçanın midesi normal mide mukozasına yakın bir görünümde olduğu tespit edildi. Doza bağımlı olarak gastrik gavaj yoluyla L-karnitin uygulanan sıçanlarda etanolle oluşturulan mukoza hasarının azaldığı saptandı.



Resim 1. SF uygulanan sıçanların gastrik mukozasında meydana gelen görüntü (Normal gastrik mukoza görüntüsü)



Resim 2. Etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü



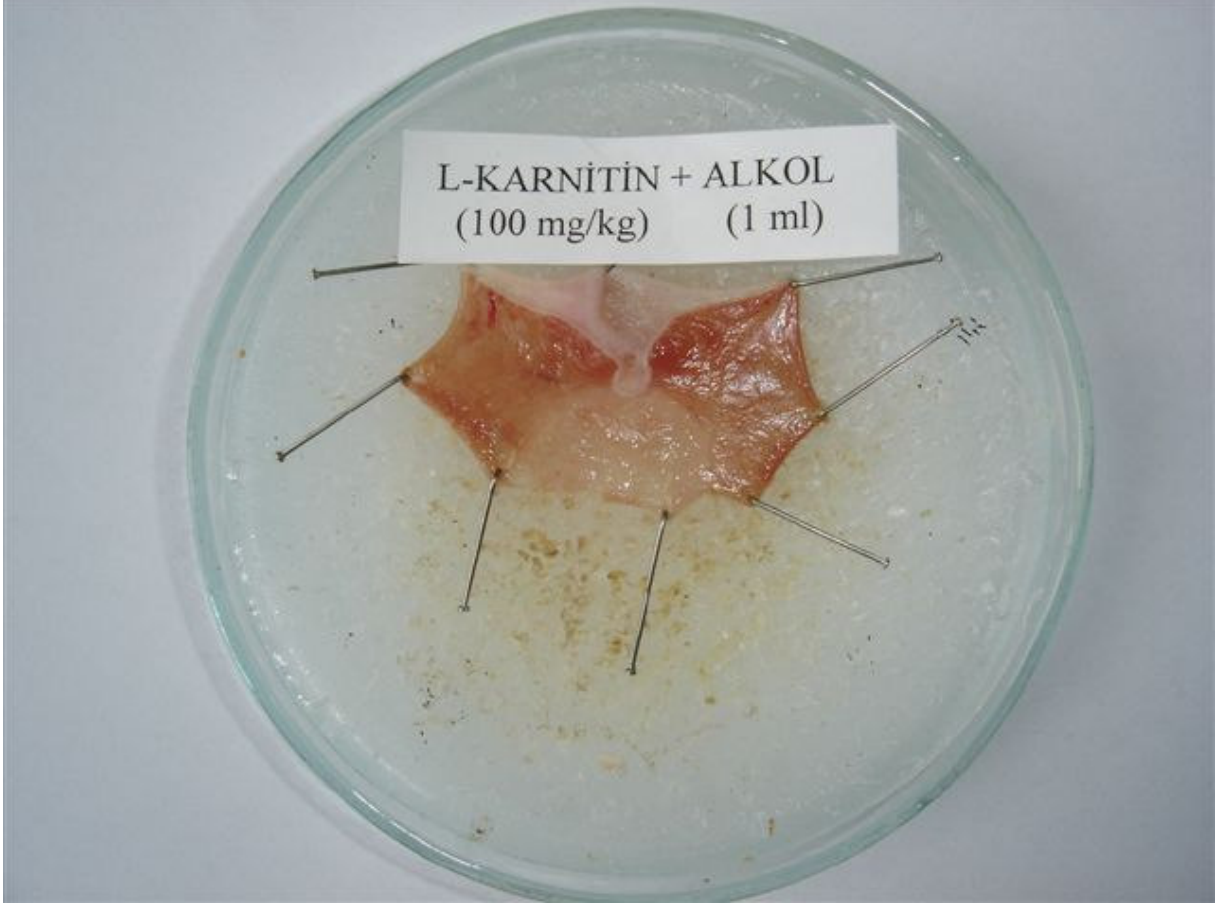
Resim 3. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü



Resim 4. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü



Resim 5. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü

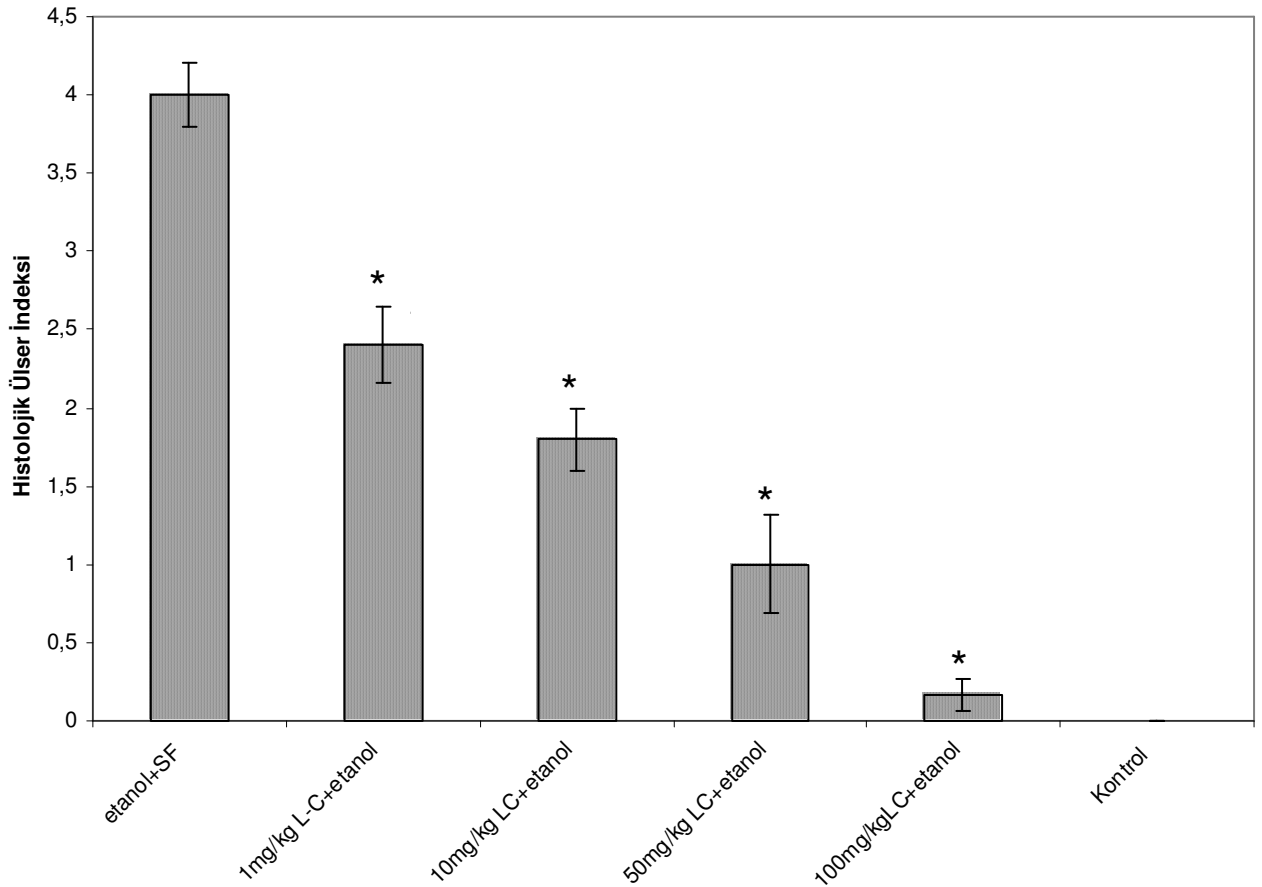


Resim 6. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü

4.1.2. Histopatolojik Gastrik Mukozal Lezyon Bulguları

Sıçanların mide preparatları ışık mikroskopunda Esplugues ve ark.'nın (139) histolojik ülser indeksi skorlaması [Tip1: Yüzeysel mukozal hücrelerde erozyon var, ancak gastrik pitler sağlam; Tip 2: Yüzeysel mukozal hücrelerde ve gastrik pitlerde erozyon var, ancak gastrik glandlar hasara uğramamış; Tip 3: Yüzeysel mukozal hücrelerde ve gastrik pitlerde erozyon yanı sıra gastrik glandlarda da hasar var]'na göre değerlendirildiğinde;

İntragastrik yolla SF verilmesi hiçbir gastrik lezyona neden olmazken, etanol uygulanması epitel hücrelerinde kayba, mukozaya doğru nötrofilik infiltrasyona, submukoza erozyonuna ve mukozal kanamaya neden oldu. Histolojik ülser indeksi değerleri SF + etanol grubuyla karşılaştırıldığında, L-karnitinin doz bağımlı olarak skor değerlerini azalttığı tespit edildi ($p<0.05$) (Grafik 3).



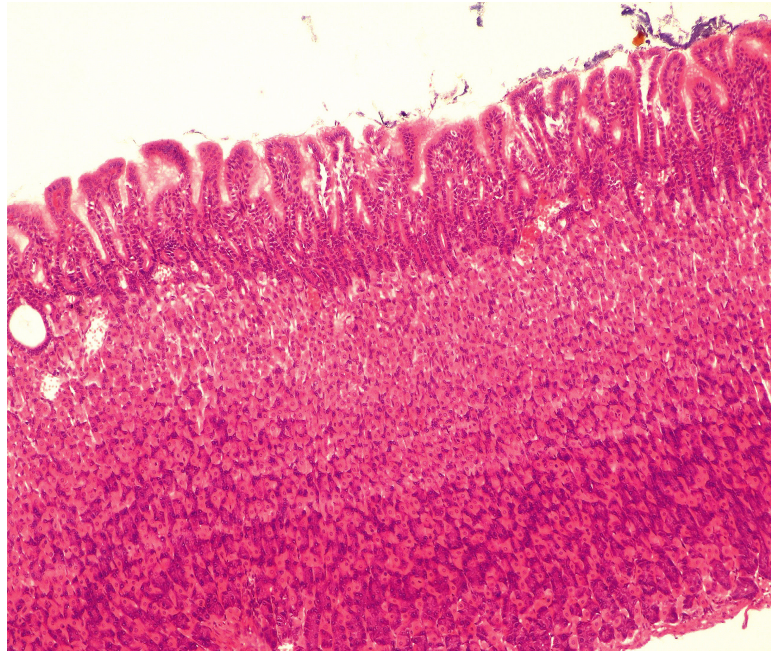
Grafik 3. Etanol uygulandıktan sonra L-karnitinin doza bağlı histolojik ülser indeksi değerlendirmesi

(* $p<0.05$, etanol + SF grubuna göre)

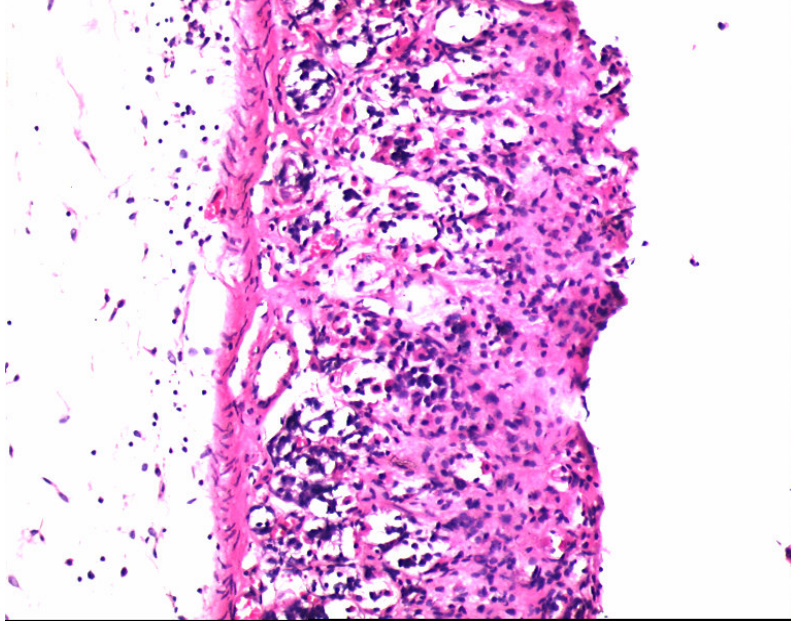
Işık mikroskopik incelemelerde, SF uygulanan sıçanların mide mukozaları normal yapıdaydı (Resim 7).

Alkol grubunda Tip 3 lezyonlar görüldü. Bu dokularda mide yüzey epiteli dökülmüş, mide kripleri yer yer destrükte olmuş olarak izlendi. *Lamina propria*'da polimorf nüveli lökosit ve lenfositten zengin iltihabi hücreler görüldü. *Lamina propria* ve submukozada yaygın ödem dikkati çekti (Resim 8).

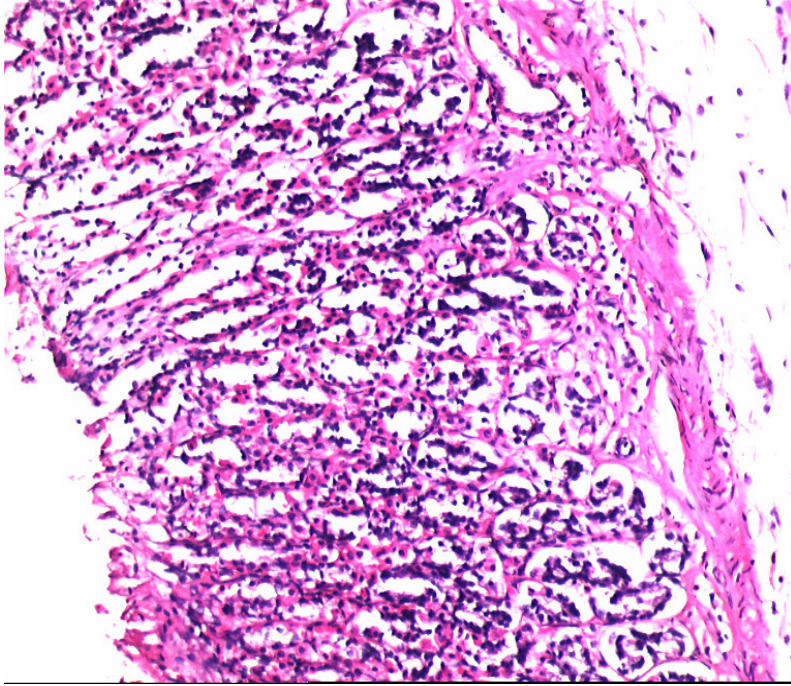
1 mg/kg L-karnitin tatbik edilen sıçan gastrik mukozalarında Tip1 lezyonlar görüldü. Yüzey epitelinde yer yer dökülmeler, *lamina propria*'da lenfositten zengin iltihabi hücre infiltrasyonu gözlemlendi. *Lamina propria* ve submukozada ödem izlendi (Resim 9). 10 mg/kg (Resim 10), 50 mg/kg (Resim 11) ve 100 mg/kg (Resim 12) L-karnitin uygulanan sıçanların gastrik mukozalarının yüzey ve bez epitelyumu düzenli yapıdaydı. İltihabi hücre infiltrasyonu ve ödem görülmedi.



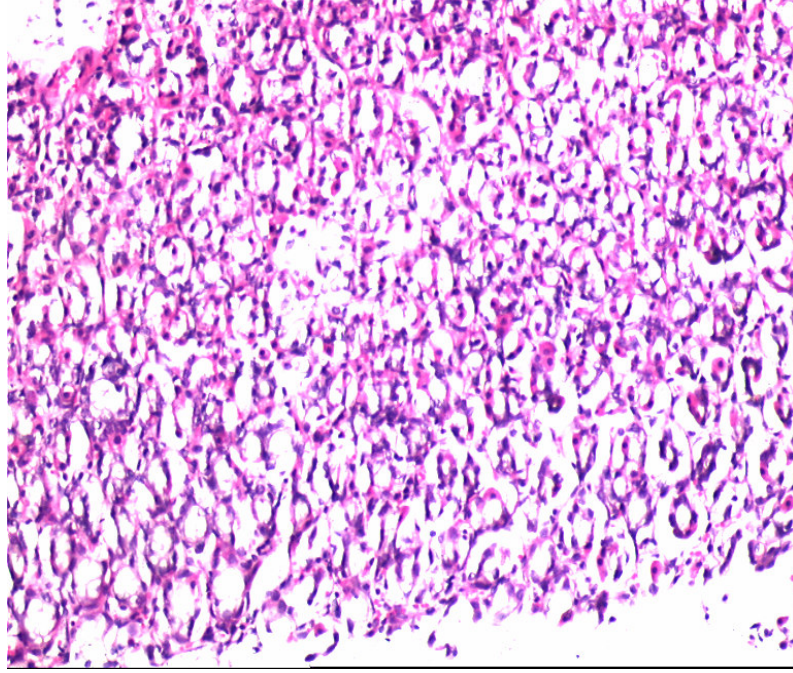
Resim 7. SF uygulanıp yarım saat sonra sakrifiye edilen sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



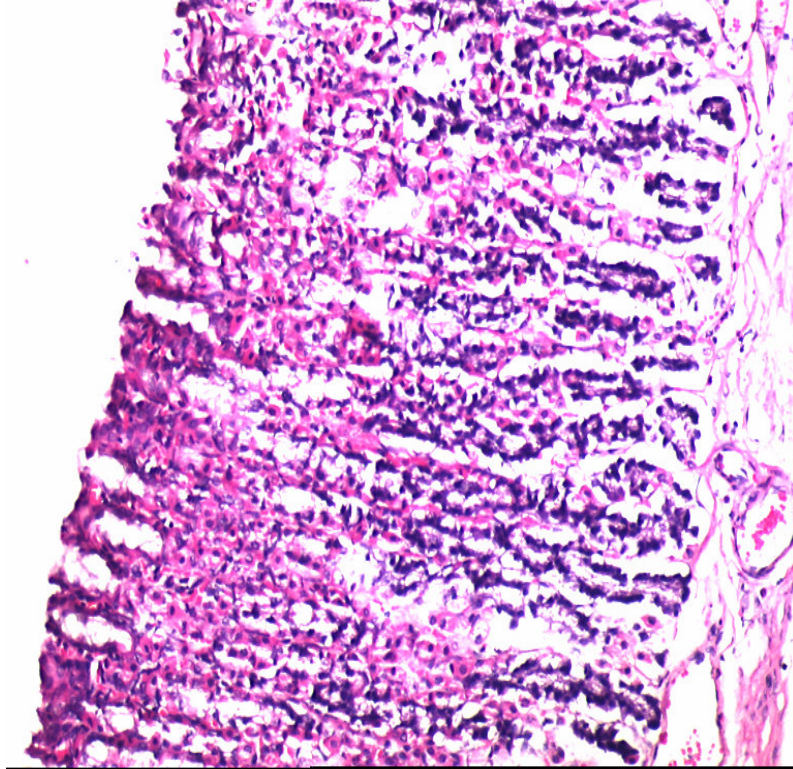
Resim 8. SF uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



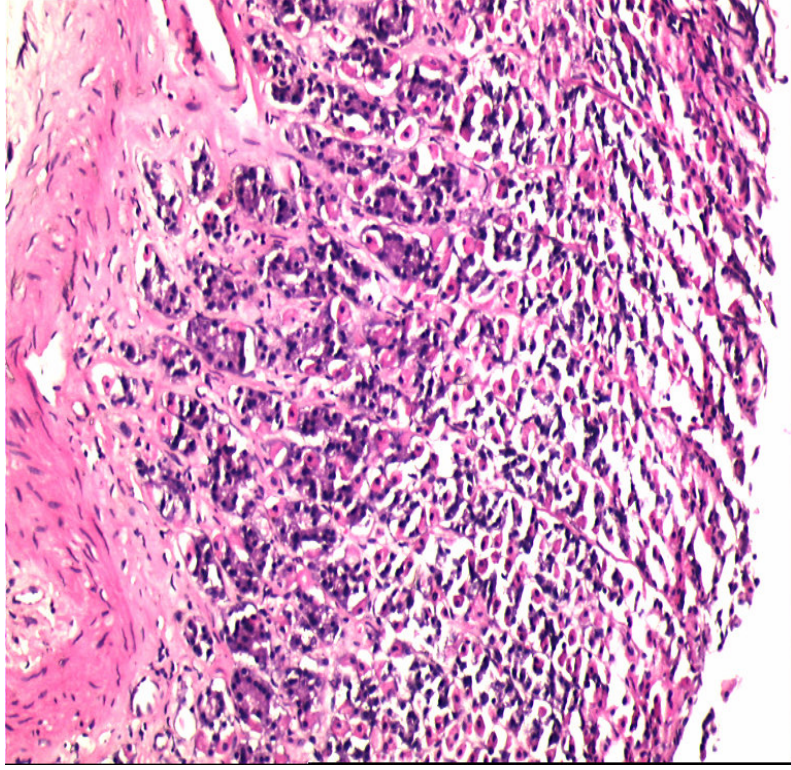
Resim 9. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



Resim 10. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



Resim 11. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



Resim 12. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)

Makroskobik ve histolojik gastrik ülser skoru 1 ml etanol verdikten sonra arttı. Bu artış doza bağılı olarak L-karnitin profilaktik tedavisiyle azaldı (Tablo 1). Etanol uygulanmasından 1 saat sonra gastrik hasar toplam alanı $56.78 \pm 4.43 \text{ mm}^2$ olup, L-karnitin (100 mg/kg) uygulandığında ise toplam gastrik lezyon alanı $4.04 \pm 0.86 \text{ mm}^2$ 'dir ($p < 0.05$). Gastrik mukozal hasar, toplam gastrik mukoza alanına göre yüzde olarak oranlandı, daha sonra makroskobik ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı. Sonuçlar her bir grupta 6 sıçan olacak şekilde ortalama \pm standart hata olarak verildi.

Tablo 1. Etanol uygulanan sıçanlarda mukozal lezyon dağılımı %'si, makroskobik ve histopatolojik değerlendirme sonuçları

Tedavi	n	Mukozal lezyon dağılımı %'si	Makroskobik ülser skoru	Histolojik ülser indeksi
SF + Etanol	6	56.78 ± 4.43	3.00 ± 0.00	4.00
LC (1 mg/kg) + Etanol	6	$22.40 \pm 2.82 *$	3.00 ± 0.00	2.00 *
LC (10 mg/kg) + Etanol	6	$12.64 \pm 1.31 *$	$2.20 \pm 0.20 *$	2.00 *
LC (50 mg/kg) + Etanol	6	$7.95 \pm 1.10 *$	$1.40 \pm 0.24 *$	1.00 *
LC (100 mg/kg) + Etanol	6	$4.05 \pm 0.86 *$	$0.50 \pm 0.34 *$	0.00 *

* $p < 0.05$; SF+etanol grubuna göre (LC: L-karnitin)

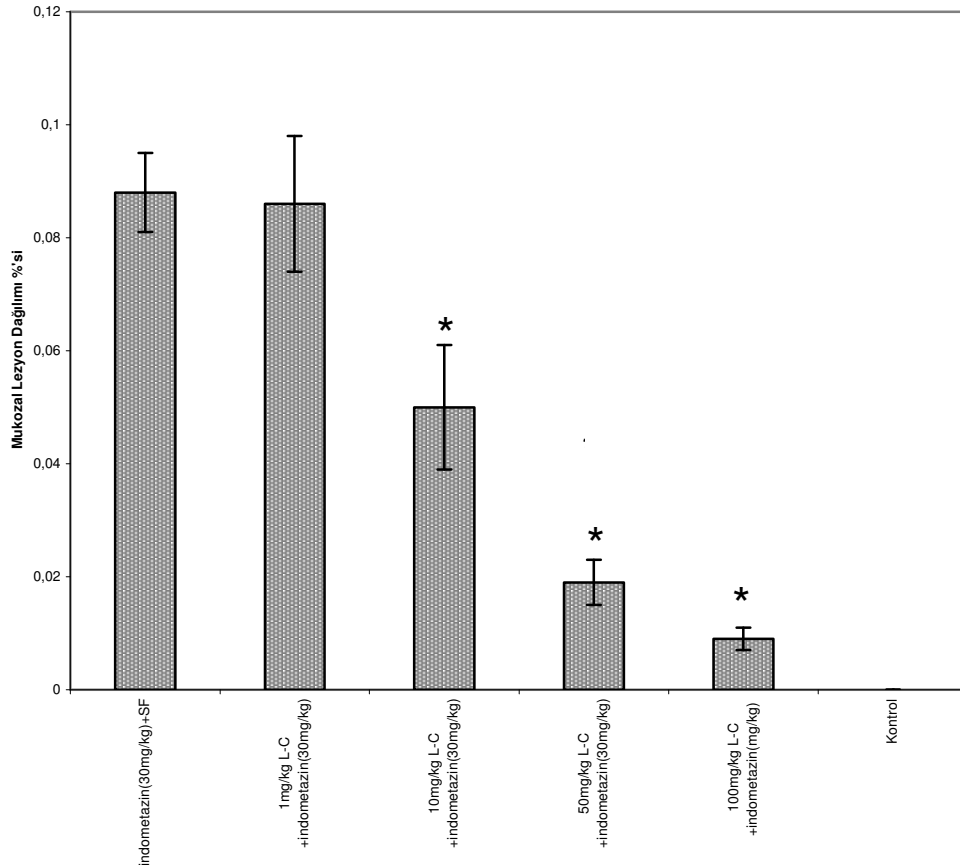
4.2. İndometazin ile Oluşturulan Gastrik Ülser Modelinde L-Karnitinin Etkisi

4.2.1. Makroskopik Gastrik Mukozal Lezyon Bulguları

Gastrik doku makroskopik olarak incelendiğinde;

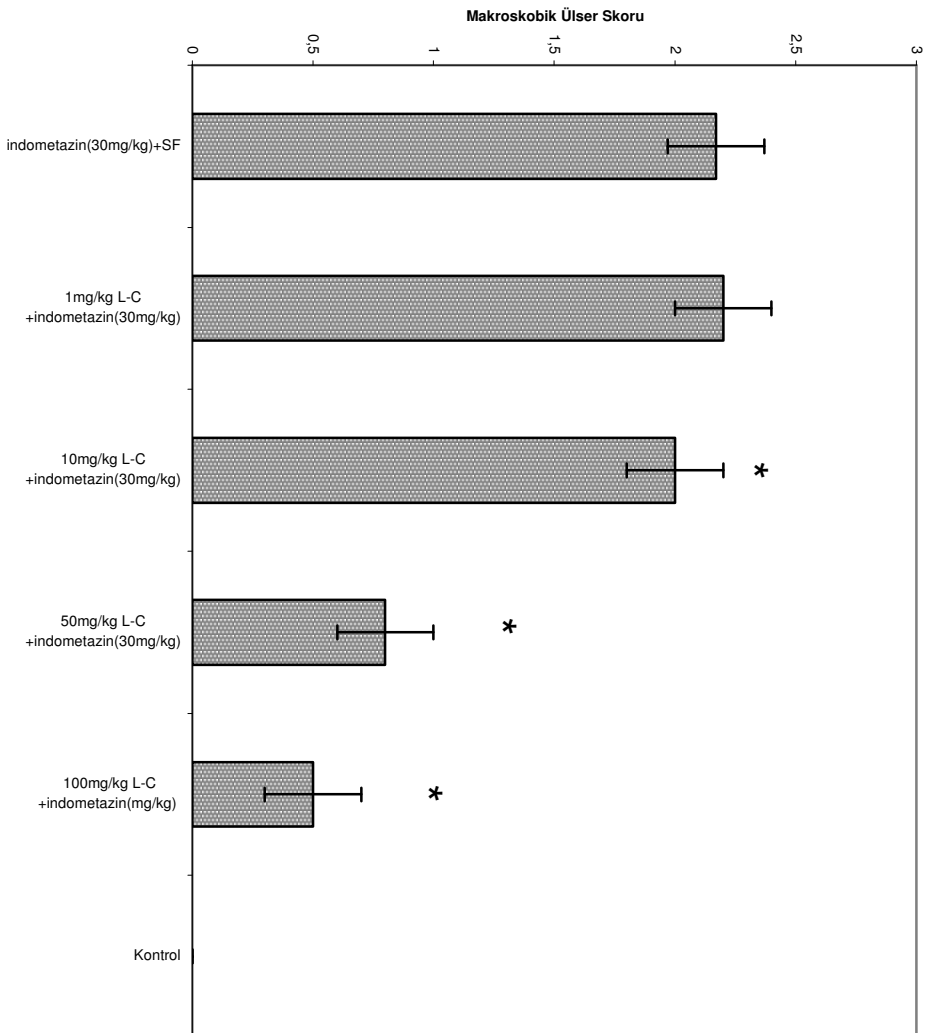
İntragastrik SF uygulamasının sıçan midesinde hiçbir makroskopik lezyon oluşturmadığı görüldü. Sıçana ilk önce SF, daha sonra indometazin verildikten 3 saat sonra glandular midede çok sayıda hasar ve kanama odağı meydana geldi. İndometazin uygulamasından 30 dakika önce L-karnitin uygulamasının ise, doza bağlı olarak gastrik lezyonları önlediği görüldü ($p<0.05$) (Grafik 4).

Gastrik doku makroskopik olarak skorlandırıldığında, indometazin uygulanmasından 30 dakika önce, intragastrik yolla L-karnitin verilmesi ise makroskopik skorlarda indometazin grubuna göre istatistiksel olarak azalmaya neden oldu ($p<0.05$) (Grafik 5).



Grafik 4. İndometazin uygulandıktan sonra L-karnitin dozuna bağlı mukozal lezyon dağılımı

(* $p<0.05$, indometazin + SF grubuna göre)



Grafik 5. İndometazin tatbik edildikten sonra L-karnitinin dozuna bağlı makroskobik ülser skoru değerlendirilmesi
(* $p < 0.05$, indometazin + SF grubuna göre)

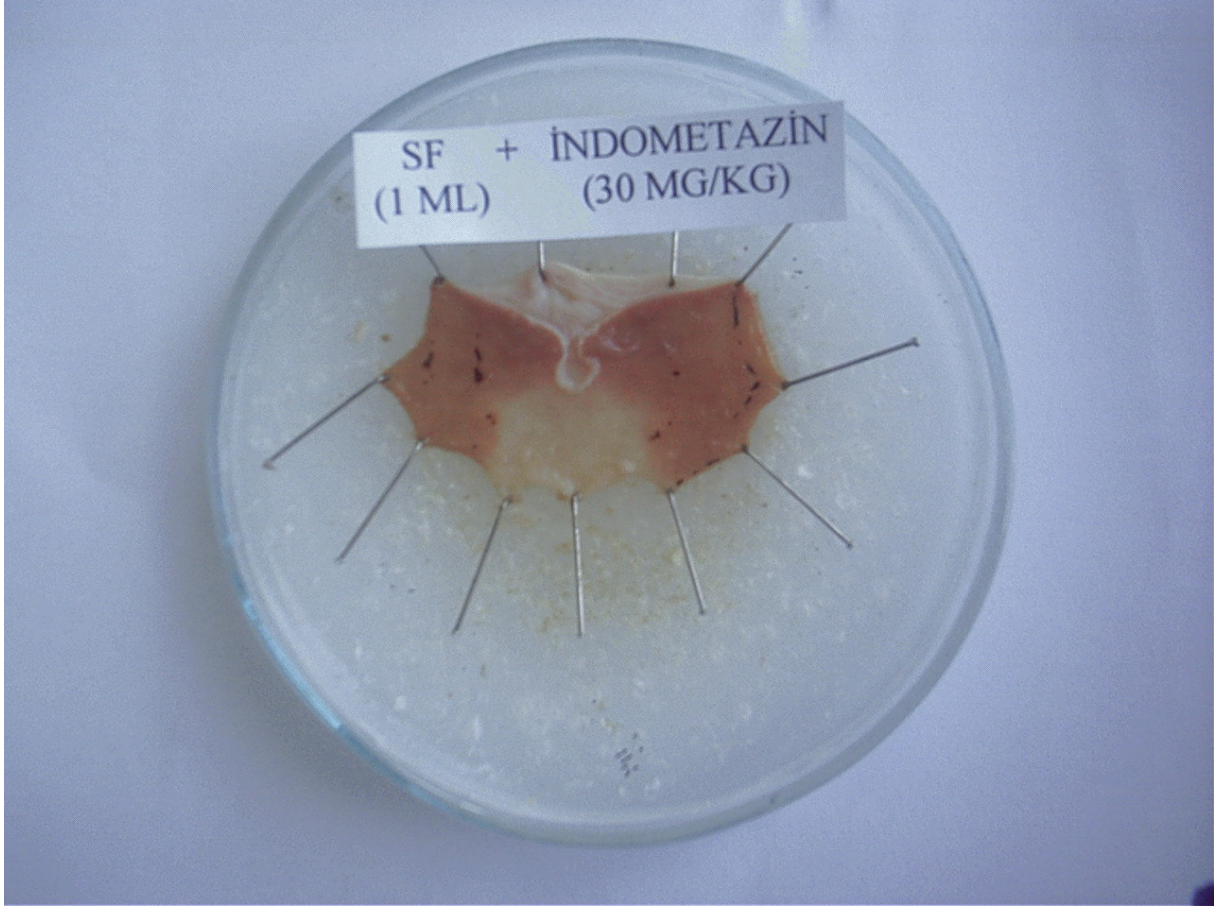
SF uygulanıp yarım saat beklendikten sonra sakrifiye edilen sıçanların mideleri normal mide mukozası olarak saptandı (Resim 13).

30 mg/kg indometazin uygulanmasından 3 saat sonra çıkarılan sıçan mideleri makroskobik olarak incelendiğinde gastrik mukozada multipl hemorajik erozyonlar görüldü ve mukoza hasarlarının resimleri çekildi (Resim 14).

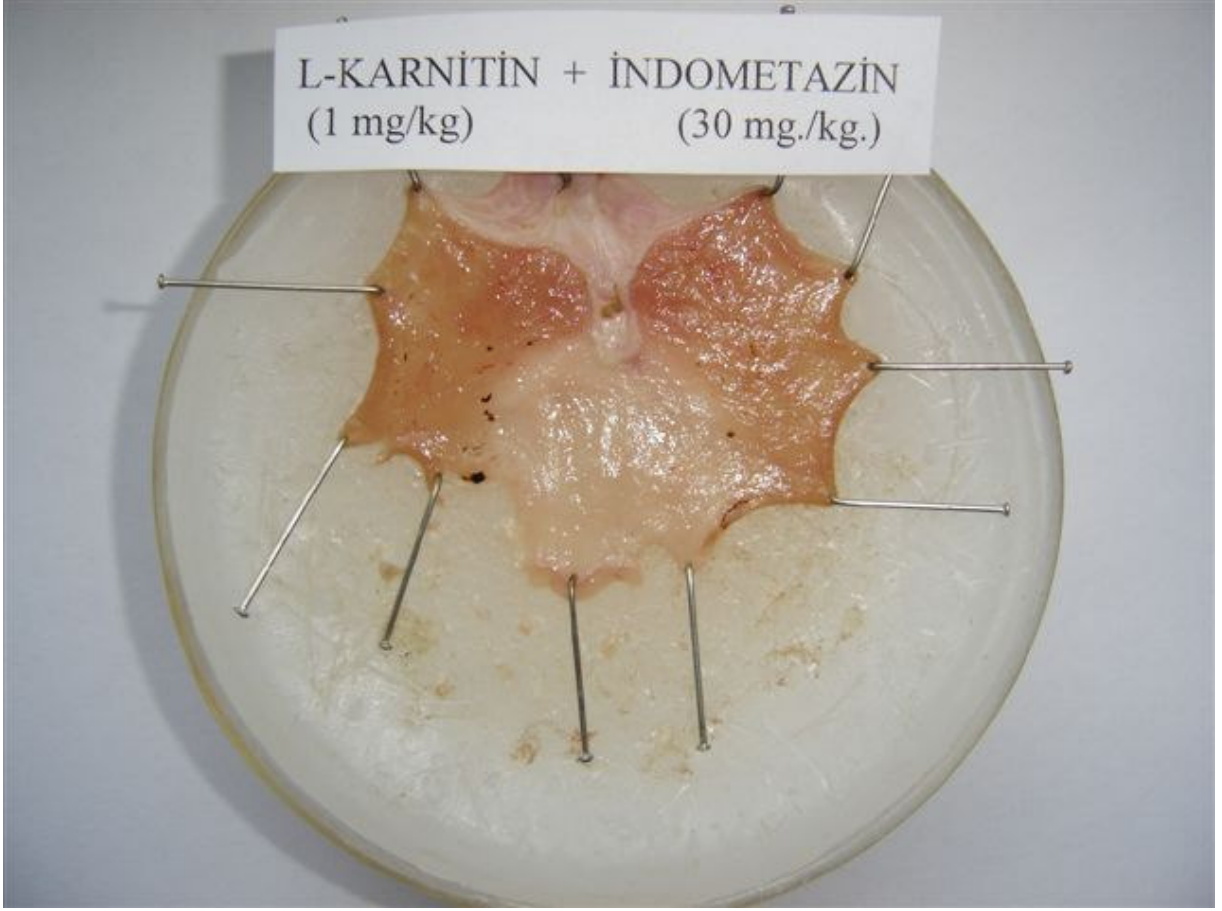
Profilaktik amaçlı olarak artan dozlarda 1 mg/kg (Resim 15), 10 mg/kg (Resim 16), 50 mg/kg (Resim 17) ve 100 mg/kg (Resim 18) L-karnitin gastrik gavaj yoluyla verildi. Yarım saat sonra da 30 mg/kg indometazin gastrik gavaj yoluyla uygulandı. 3 saat beklendikten sonra sıçanlar sakrifiye edilip, mide mukozaları incelendiğinde mukozal hasarın azaldığı gözlemlendi ve resimleri çekildi. 100 mg/kg doz L-karnitin uygulanan sıçanın midesi normal mide mukozasına yakın bir görünümde olduğu tespit edildi. Doza bağımlı olarak gastrik gavaj yoluyla L-karnitin uygulanan sıçanlarda indometazinle oluşturulan mukoza hasarının azaldığı saptandı.



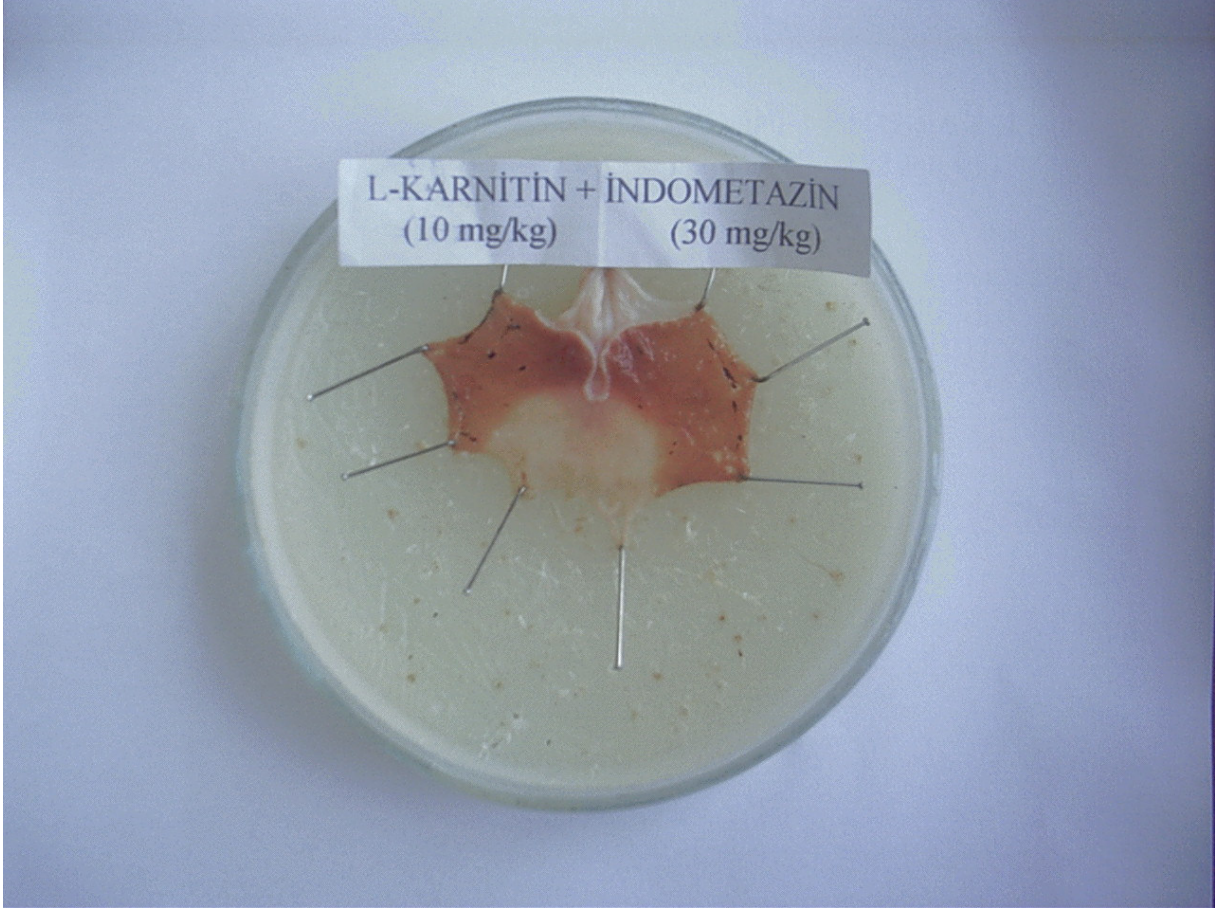
Resim 13. SF uygulanan sıçanların gastrik mukoza görüntüsü



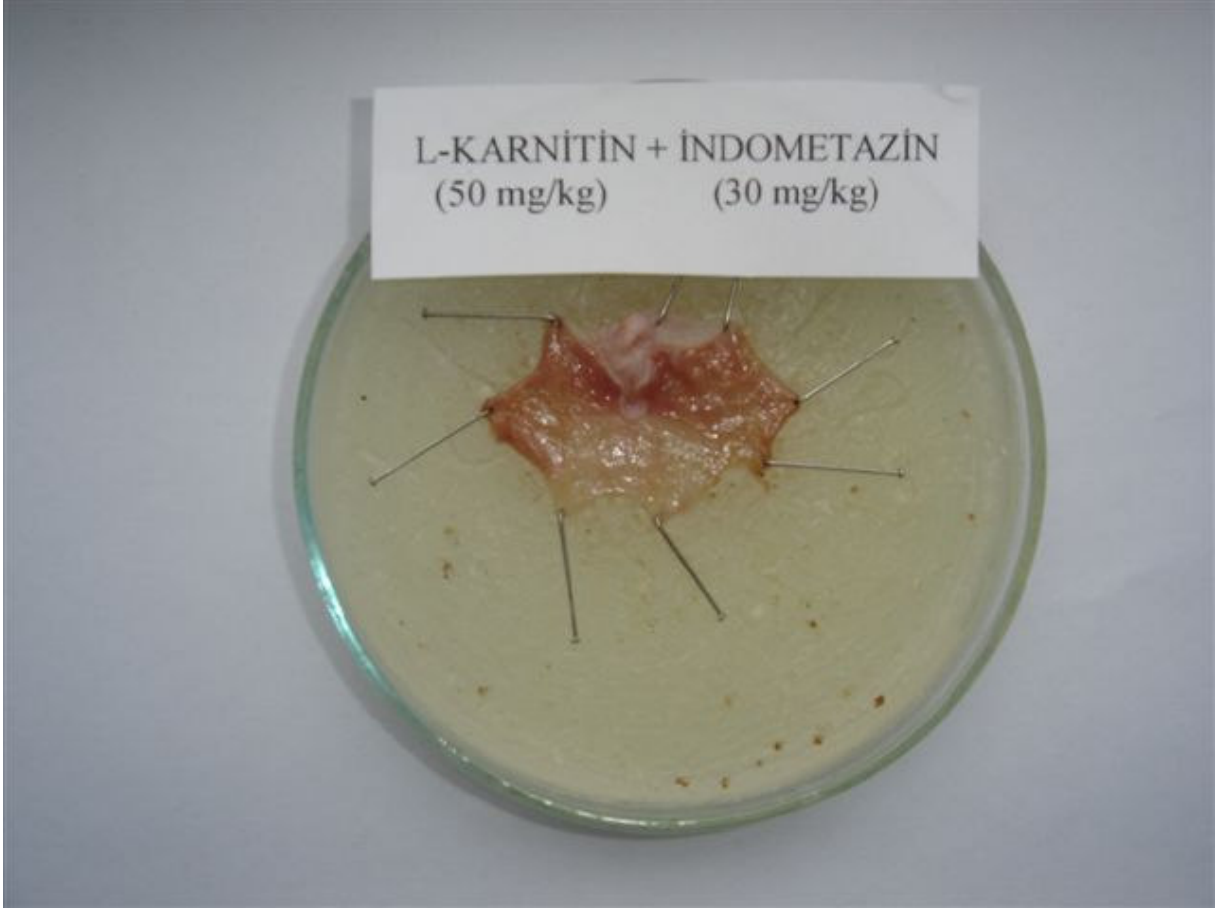
Resim 14. 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü



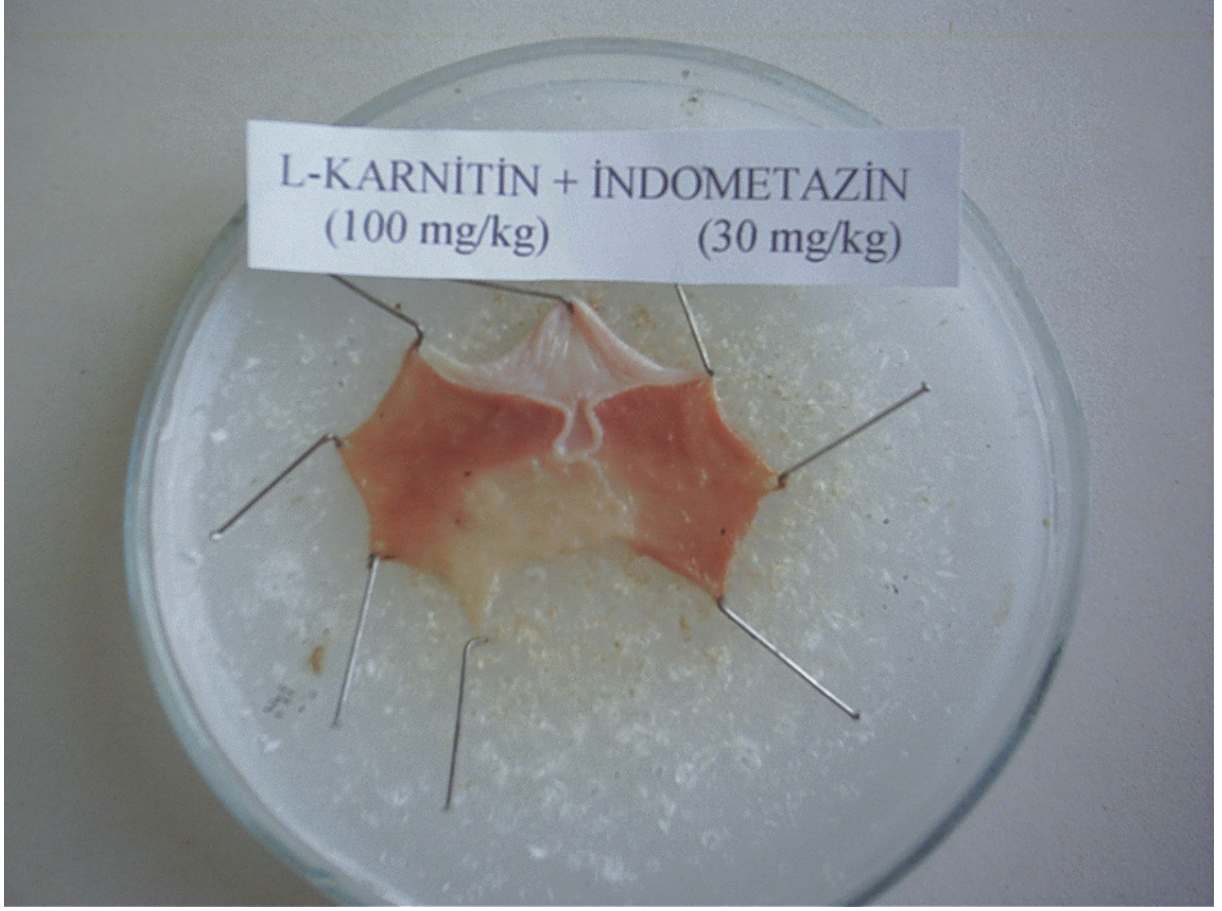
Resim 15. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü



Resim 16. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü



Resim 17. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü

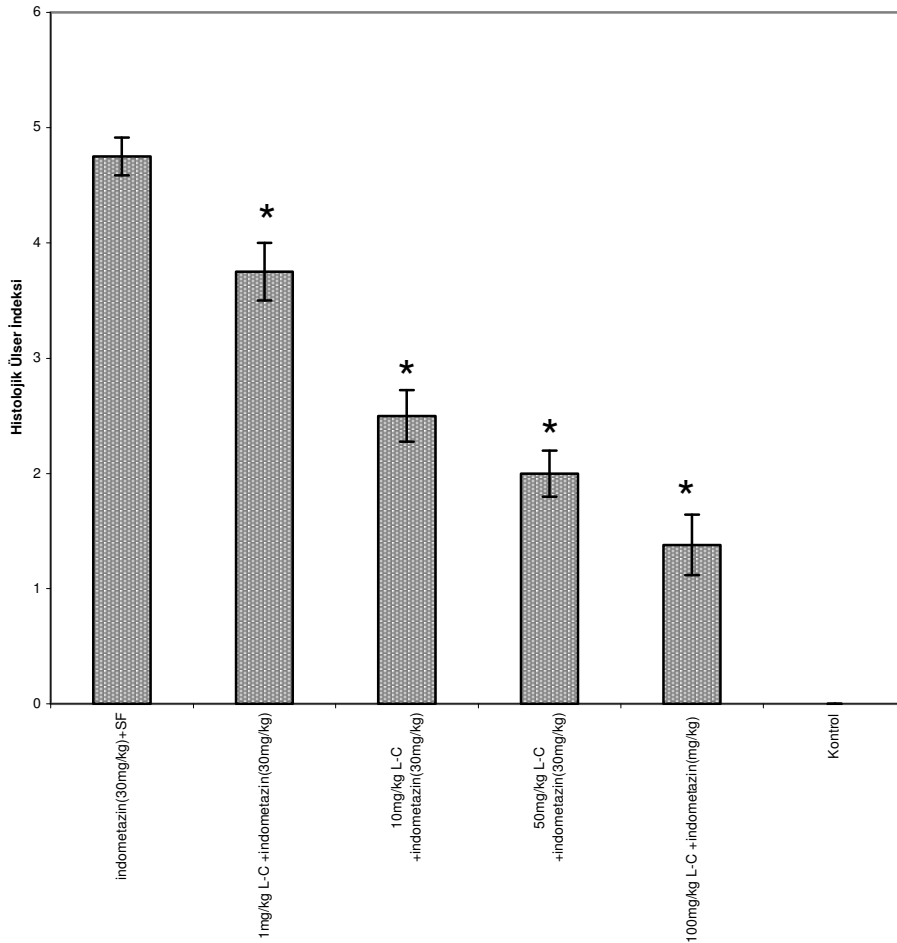


Resim 18. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü

4.2.2. Histopatolojik Gastrik Mukozal Lezyon Bulguları

Sıçanların mide preparatları ışık mikroskopunda Esplugues ve ark.'nın (139) histolojik ülser indeksi skorlaması [Tip1: Yüzeysel mukozal hücrelerde erozyon var, ancak gastrik pitler sağlam; Tip 2: Yüzeysel mukozal hücrelerde ve gastrik pitlerde erozyon var, ancak gastrik glandlar hasara uğramamış; Tip 3: Yüzeysel mukozal hücrelerde ve gastrik pitlerde erozyon yanı sıra gastrik glandlarda da hasar var]'na göre değerlendirildiğinde;

İntragastrik yolla SF verilmesi hiçbir gastrik lezyona neden olmazken, indometazin uygulanması epitel hücrelerinde kayba, mukozaya doğru nötrofilik infiltrasyona ve submukoza erozyonuna neden oldu. Histolojik ülser indeksi değerleri, SF + indometazin grubuyla karşılaştırıldığında L-karnitin dozu bağımlı olarak skor değerlerini azalttığı tespit edildi ($p < 0.05$) (Grafik 6).



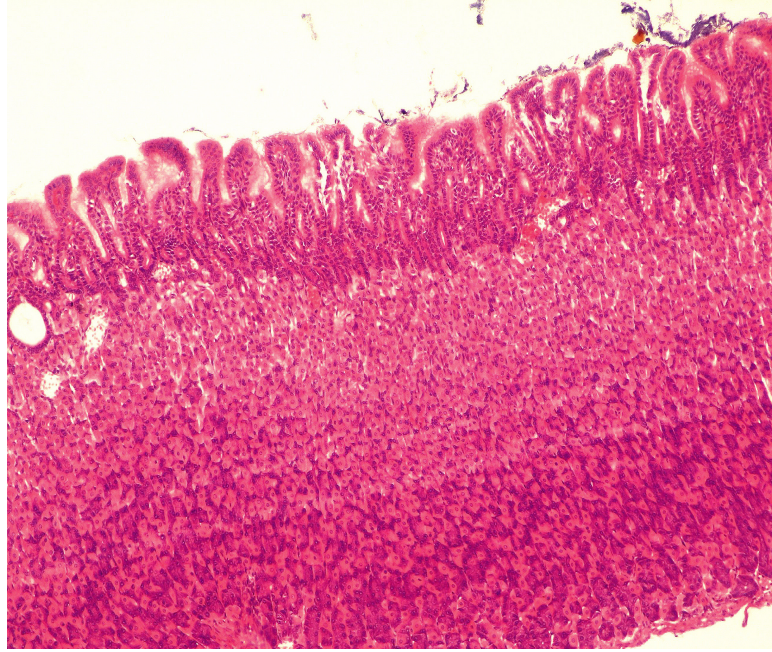
Grafik 6. İndometazin uygulandıktan sonra L-karnitin dozu bağımlı histolojik ülser indeksi değerlendirilmesi

(* $p < 0.05$, indometazin + SF grubuna göre)

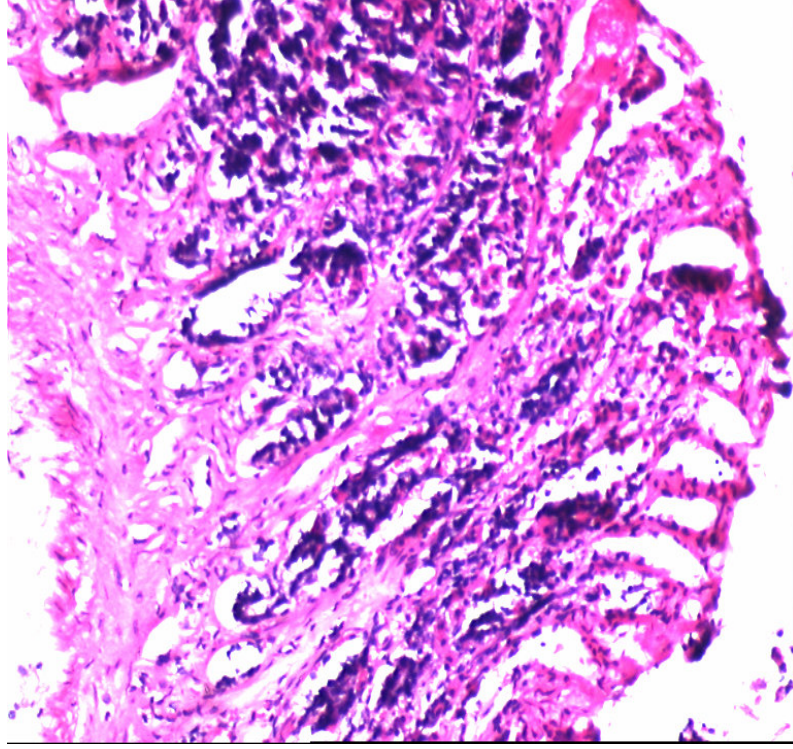
Işık mikroskopik incelemelerde, SF uygulanan sıçanların mide mukozaları normal yapıdaydı (Resim 19).

İndometazin grubunda Tip 3 lezyonlar görüldü. Bu dokularda mide yüzey epiteli dökülmüş, mide kripleri yer yer destrükte olmuş olarak izlendi. Gastrik glandlarda destrüksiyon ve *lamina propria*'da polimorf nüveli lökosit ve lenfositten zengin iltihabi hücreler görüldü (Resim 20).

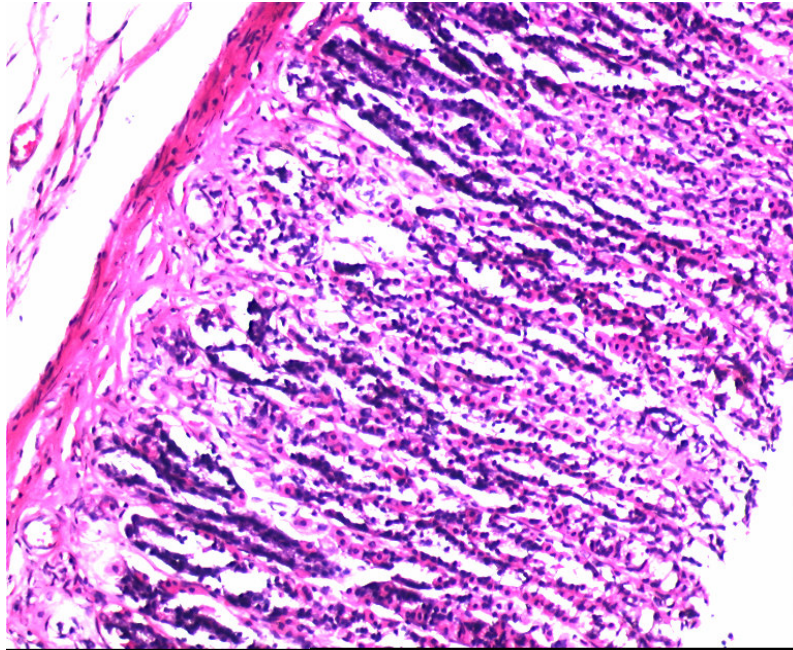
1 mg/kg indometazin uygulanan sıçan mukozalarının yüzey epitelyumunda yer yer erozyon izlendi. *Lamina propria*'da lenfositten zengin mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Tip 1 lezyonlar gözlemlendi (Resim 21). 10 mg/kg L-karnitin (Resim 22), 50 mg/kg L-karnitin (Resim 23), 100 mg/kg L-karnitin (Resim 24) dozu uygulandığında ise normal mideye benzer morfolojik yapı hakimdi. Yüzey ve bez epitelyumu düzenli yapıdaydı. *Lamina propria*'da ise iltihabi hücre infiltrasyonu yoktu.



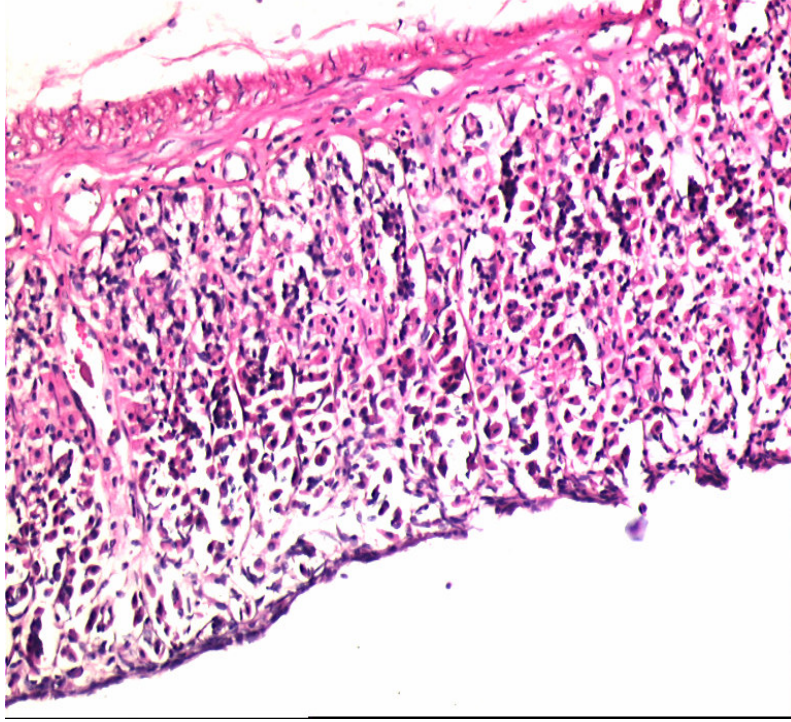
Resim 19. SF uygulanıp yarım saat sonra sakrifiye edilen sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



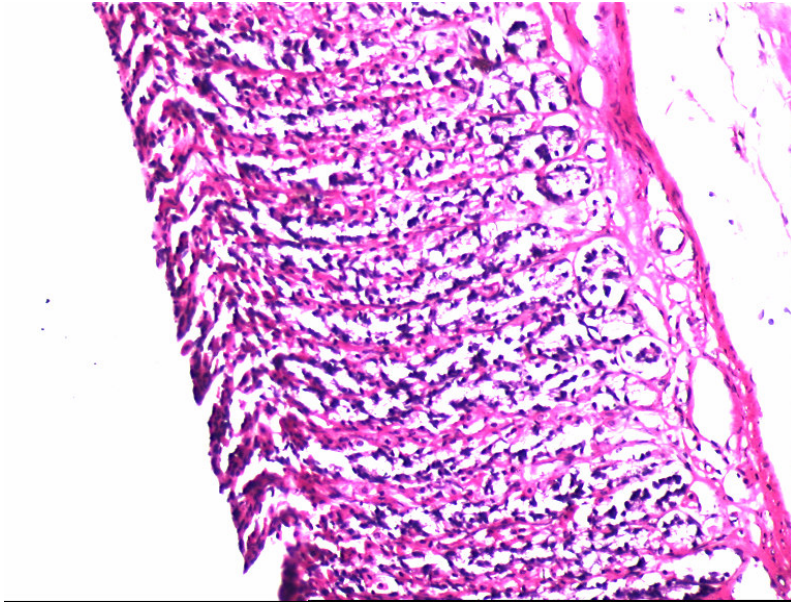
Resim 20. SF uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



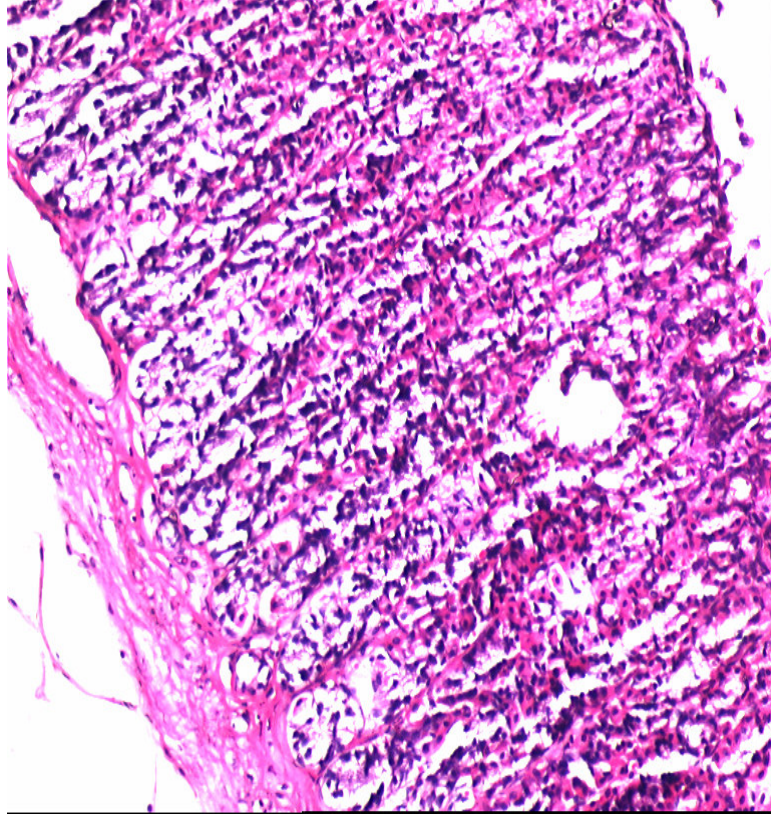
Resim 21. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



Resim 22. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



Resim 23. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)



Resim 24. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü (H&E x100)

Makroskobik ve histolojik gastrik ülser skoru 30 mg/kg indometazin verdikten sonra arttı. Bu artış doza bağlı olarak L-karnitin profilaktik tedavisiyle azaldı (Tablo 2). İndometazin uygulanmasından 3 saat sonra gastrik hasar toplam alanı $8.86 \pm 40.79 \text{ mm}^2$ olup, L-karnitin (100 mg/kg) uygulandığında ise toplam gastrik lezyon alanı $0.90 \pm 0.26 \text{ mm}^2$ 'dir ($p < 0.05$). Sonuçlar her bir grupta 6 sıçan olacak şekilde ortalama \pm standart hata olarak verildi. Gastrik mukozal hasar, toplam gastrik mukoza alanına göre yüzde olarak oranlandı, daha sonra makroskobik ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

Tablo 2. İndometazin uygulanan sıçanlarda mukozal lezyon dağılımı %'si, makroskobik ve histopatolojik değerlendirme sonuçları

Tedavi	n	Mukozal lezyon dağılımı %'si	Makroskobik ülser skoru	Histolojik ülser indeksi
SF + İndometazin	6	8.86 ± 0.79	2.17 ± 0.16	4.00
LC (1 mg/kg) + İndometazin	6	8.69 ± 1.24	2.20 ± 0.20	2.00 *
LC (10 mg/kg) + İndometazin	6	5.07 ± 1.16 *	2.00 ± 0.00	2.00 *
LC (50 mg/kg) + İndometazin	6	1.93 ± 0.48 *	0.80 ± 0.20 *	1.00 *
LC (100 mg/kg) + İndometazin	6	0.90 ± 0.26 *	0.50 ± 0.22 *	0.00 *

* $p < 0.05$, SF+indometazin grubuna göre (LC: L-karnitin)

5. TARTIŞMA

Gastrik ülser birçok insan için ortak bir hastalıktır. Stres, *Helicobacter pylori*, alkol alımı, aspirin ve diğer NSAİİ'lar gastrik ülser neden olabilen faktörlerdir. Serbest oksijen radikallerinin aşırı oluşumu sonucu artan lipid peroksidasyonunun da ülser gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (123,125).

Etanol ve NSAİİ'lar gastrik mukozada serbest radikal oluşumunu artırıp, lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Bununla birlikte, antioksidan ve serbest radikal süpürücülerin ise lipid proksidasyonunu inhibe ederek gastroprotektif etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (59,125,140).

Etanolün deney hayvanlarına intragastrik yolla uygulanması, gastrik mukoza ve submukozada hiperemi, ödem, nekroz ve hemorajiye neden olur, fakat bu mukozal hasarın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Süperoksit, hidroksil radikali, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri alkol nedenli doku hasarında etkilidirler. Serbest radikal süpürücülerinin gastroduodenal hasara karşı koruyucu etkisi vardır ve reaktif oksijen radikalleri antioksidanlar tarafından azaltılır (125). Melatonin (140), sarımsak (59) gibi çeşitli antioksidanları kullanarak etanolla oluşturulan ülserin oluşması önlenmiştir. Serbest radikallerin aşırı oluşmasına bağlı lipid peroksidasyonu hücre zarının bütünlüğünün bozulmasında da etkilidir ve hücre hasarında rol oynar; çünkü hücre membranı özellikle doymamış yağ asidi olan lipidlerden meydana gelmiştir. Lipid peroksidasyonu membran akışkanlığının, iyon transportunun ve yüzeyel epitel hücrelerde membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur ve mukozada gastrik hasar meydana getirir (126). Mukozal bariyer, gastrik mukoza içine etanol difüzyonuna izin vermez (127) ama hücreler tarafından lipofilik

etanol hücre içine alınabilir. Böylece etanolün oksidatif metabolizması serbest radikallerle etkileşebilir.

L-karnitin küçük, suda çözünebilen vitamin benzeri bir moleküldür. Mitokondri tarafından yağ asitlerinin oksidasyonu için gereklidir. Transesterifikasyonda, dallanmış zincirli α -ketoasitlerin oksidasyonunda, mitokondriden toksik açıl karnitin esterlerinin uzaklaştırılmasında rol oynar.

Çalışmalarda L-karnitinin antioksidatif ve serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (20,26). L-karnitin ve esterleri, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını engeller ve hücreleri peroksidatif stresten korurlar (20,26,27,48,49,69). Lipid peroksidasyonu sonucu MDA artışına neden olan iskemi-reperfüzyon hasarı (21-26), adriamisin (61,83) ve DOX nedenli kardiyomiyopati (48,81,82) ve miyokard infarktüsü (80) gibi pek çok patolojik durumda L-karnitin ve türevlerinin koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, L-karnitin uygulamasının sıçanlarda PAF-nedenli inflamasyonda eksudada süperoksit anyon oluşumunu azalttığı (65), serbest radikal süpürücü etkisi ile nöroprotektif (66,67) rol oynadığı bilinmektedir. L-karnitin membran oluşumu ve bütünlüğü için gereken fosfolipid sentezini artırmakta ve fosfolipidlerin reaçilasyonu tarafından membran tamirinde önemli görev almaktadır. Son yapılan çalışmalarda, L-karnitin lipit peroksidasyonunun son ürünü olan lipofüksinlerin, yaşlanmaya bağlı artışını önlediği (68) kanıtlanmıştır. p-LC, ROM tarafından oluşturulan lipit peroksidasyonuna karşı düşük dansiteli lipoproteinleri ve eritrositleri korur (141). Pola ve ark. (142), p-LC'nin vaskülopatik cilt ülserlerinin regresyonunda rolü olduğunu rapor etmişlerdir. Üstelik L-karnitin stres-immobilizasyon (20) ve gastrik iskemi-reperfüzyon (27) ile oluşturulan mide mukozası hasarında antioksidan etkisi aracılığıyla mukozal lezyon oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Fakat L-karnitin etanol ile oluşturulan gastrik mukozal hasar üzerine etkisi şimdiye kadar gösterilmemiştir. L-karnitin serbest radikal hasarına karşı membranı stabilize ederek hücre hasarını ve mitokondrial hasarı önlediği, ve bunu enerji üretimini arttırarak ve serbest radikallerin miktarını azaltarak yaptığı hipoteziyle, çalışmamızda L-karnitin etanolle oluşturulan gastrik mukoza hasarında koruyucu etkisini göstermeyi amaçladık. İlk kez 2001 yılında Izgut-Uysal ve ark. (20) L-karnitin soğuk-immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda gastrik mukoza üzerine gastroprotektif etkisinin olduğunu göstermişlerdir. L-karnitin uygulanmasının mukozal lezyon oluşmasını önlediğini ortaya koymuşlardır. Arafa ve ark. (3) 2003'de a-LC ve p-LC'nin antiradikal etkileri aracılığıyla sıçanlarda akut alkole bağlı oluşan gastrik lezyonları azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada L-karnitin antiülser aktivitesinin, serbest radikalleri süpürmesine ve gastrik mukoza üzerinde sitoprotektif özelliğine bağlanmıştır. 2004 yılında ise

Derin ve ark. (27) mide iskemi-reperfüzyonu ile serbest radikal oluşumu artışı sonucu ortaya çıkan gastrik mukozal hasarda L-karnitinin gastroprotektif etkisini rapor etmişlerdir. İskemi-reperfüzyondan önce L-karnitin uygulanması artmış olan lipid peroksidasyonu son ürünü MDA'yı azaltmış, gastrik dokuda CAT aktivitesi ve PGE₂ düzeyini artırmışlar. Gastrik hasar meydana geldiğinde MDA seviyesi de yükselir. L-karnitin MDA seviyesini düşürür. Bu durum, L-karnitinin antioksidan özelliğine bağlıdır.

Etanol uygulanarak oluşturulan gastrik hasarda mukozanın vasküler geçirgenliği artar. Etanol; ödem, vakuolizasyon ve luminal epitelyum hücrelerinde nekroza neden olur. L-karnitin, etanolün oluşturduğu hemoraji ve erozyonu azaltmıştır. Bizim çalışmamızda da intragastrik yolla verilen 1 ml etanol sıçan gastrik mukozasında yoğun hemoraji, ödem ve nötrofil infiltrasyonuna neden olmuştur. Sonuçlarımız etanolle oluşturulan ülser modellerindeki bulgular (3,59,124,127,128) ile uyumludur.

L-karnitinin iki değişik etkisi vardır. Serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisi birçok çalışmada ortaya konulmuştur (21-27). L-karnitin Fenton reaksiyon sisteminde hidroksil radikalının oluşmasını inhibe eder. Hidroksil radikalının oluşması için gerekli demiri selasyona uğratar (62). Ayrıca ksantin-XO sistemine bağlı serbest oksijen radikallerinin oluşmasında L-karnitinin koruyucu etkisi Di Giacomo tarafından gösterilmiştir (143).

Etanol gibi, NSAİİ'lerin da gastrik mukoza üzerinde tahrip edici etkisi vardır. COX inhibisyonuna bağlı endojen PG sentezi supresyonu gastrik hasarda primer sorumludur (134). Bunun yanında serbest oksijen radikallerin artışı ve lipid peroksidasyonu da hasar oluşumunda rol oynarlar. Dokuda oluşan serbest radikallerden biri süperoksit anyonudur. XO aktivasyonunun artması, GSH aktivasyonunun azalması NSAİİ hasarını arttırır (146). Mukozal kan akışının azalması, vasküler geçirgenliğin artması, nötrofil aktivasyonu da doku hasarına neden olmaktadır (14). SOD ve CAT enzimlerinin ve XO inhibitörü allopurinolün serbest radikal süpürücü özellikleri ile NSAİİ'lar tarafından oluşturulan gastrik mukozal hasarı önlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. NSAİİ'ların ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılması gastrointestinal sistemde hasara neden olduğu için kullanımları bir ölçü de olsa kısıtlanmaktadır. COX enziminin iki tip izoformu bulunmaktadır. COX-1 izoformunun inhibisyonu midede lezyona neden olmaktadır (144,145). Bu nedenle mideye zarar vermemesi açısından COX-2 inhibisyonu yapan ağrı kesiciler tercih edilmektedir.

Nötrofil kaynaklı serbest radikallerin, aspirin (147) ve indometazin (148,149) gibi NSAİİ uygulandıktan sonra gastrik erozyon meydana getirdikleri gösterilmiştir.

Oksijen radikallerine karşı dokuları korumak, ancak antioksidan enzimler ve serbest radikal süpürücülerle mümkündür. Primer koruma sağlayan ve vücutta doğal olarak bulunan

enzimler SOD, CAT ve GSHPx'tir. SOD enzimi süperoksit anyonunun dismutasyonunu sağlar ve oksidatif hasarı engeller. İndometazin uygulandıktan sonra SOD aktivitesinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (149,150).

Biz çalışmamızda antioksidan ve serbest radikal süpürücü özelliği birçok organ ve dokuda kanıtlanmış olan L-karnitinin gastrik mukoza üzerinde koruyucu etkisini araştırdık. Gastrik gavaj yoluyla indometazin uygulayıp L-karnitinin gastrik mukozayı koruyucu etkisini makroskopik ve histopatolojik olarak inceledik. L-karnitinin makroskopik ve histolojik ülser indeksini azalttığını gördük. L-karnitin antioksidan bir maddedir. Diğer antioksidan maddelerle yapılmış indometazin nedenli ülserlerde gastroprotektif etkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Melatonin indometazin kaynaklı gastrik mukoza hasarında koruyucu etki göstermektedir. Bu özelliği reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etkisine bağlanmaktadır (151,152). Al-Moutairy ve ark. sıçanlar üzerinde hipotermik stres oluşturarak, indometazin ve kimyasal maddeler (0,6 M HCl, %25 NaCl, 0,2 M NaOH, %80 alkol) vererek gastrik mukozal hasar meydana getirmişlerdir. L-karnitin gibi antioksidan özellik gösteren vitamin E ve selenyumun gastrik asit sekresyonunu azaltarak gastrik mukozayı koruduğunu ortaya koymuşlardır (15).

Vitamin A da sitoprotektif bir maddedir ve serbest radikalleri süpürücü özelliği vardır. Mozsik ve ark. (153) A vitamininin indometazin nedenli gastrik mukozal hasarı önlemede ATP/ADP oranını artırarak gastroprotektif etki gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Singh ve ark. (154) melatonin ve beta-karotenin indometazin kaynaklı gastrik mukozal hasarda gastroprotektif etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. İndometazin lipid peroksidasyonunu artırarak ve antioksidan enzim seviyesini azaltarak gastrik mukozal hemorajiye neden olur. Melatonin ve beta-karotenin ülser indeksini ve lipid peroksidasyonunu düşürdüğü sonucuna varmışlardır. Bu durumun da serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisinden dolayı olduğunu ifade etmişlerdir.

Zeytinyağının da antioksidan ve gastroprotektif özelliği bulunmaktadır ve indometazin nedenli gastrik lezyon oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Bu koruyucu etkinin lipid peroksidazı, nötrofil infiltrasyonunu ve XO aktivitesini azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (155).

Yine kurkumin maddesi de antiülser özellik gösteren bir maddedir. Lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu engelleyici rol oynar. Kurkuminin oral ve intraperitoneal uygulanması indometazinle oluşturulan gastrik ülserasyonu doz bağımlı olarak bloke eder (156).

L-karnitin diğer sayılan antioksidan maddeler gibi antioksidatif özellik gösteren, serbest radikalleri süpürücü etkisi olan bir maddedir. Yaptığımız literatür taramasında, NSAİİ'lerle oluşturulan ülser modellerinde L-karnitin ve esterlerinin gastrik mukozaya etkisi daha önce çalışılmamıştır. Çalışmamızda L-karnitin ile oluşturulan gastrik mukozal lezyonları doz bağımlı olarak azalttığı makroskobik ve histopatolojik olarak doğrulanmıştır. İndometazin ile oluşturulan gastrik mukoza hasarında PG sentez inhibisyonu, oksijen radikalleri ve XO aktivitesinin artmasının ülserasyona neden olduğu bilinmektedir. L-karnitin antioksidan özelliğinden dolayı serbest radikalleri süpürerek mukoza hasarını azalttığı ve NSAİİ'lerin neden olduğu mukoza lezyonlarına karşı gastroprotektif etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Özet olarak; daha önce çalışılmamış olan etanol veya indometazinle oluşturulan deneysel ülser modellerinde L-karnitinin gastrik mukozayı koruyucu etkisini araştırdık. Bizim bulgularımız L-karnitinin gastroprotektif aktivitesinin olduğunu doğrulamakta ve diğer çalışmaları (3,20,27) desteklemektedir. Çalışmalarımız etanol veya indometazinle oluşturulan ülser modellerindeki gastrik dokuda antioksidan enzim aktivitelerinin ve lipid peroksidasyonunun ölçülmesi yönünde devam edecektir. L-karnitin peptik ülser tedavisinde anti-ülser ilaç olarak kullanılması ümit edilmektedir.

6. SONUÇLAR

1-Sıçanlara gavaj yoluyla sadece SF verildiği zaman midelerinde hiçbir mukozal hasara rastlanmamıştır. İntragastrik gavaj yoluyla etanol verildikten 1 saat sonra epitel hücre kaybı, erozyon ve mukozal kanama odakları saptanmış ve makroskobik ve histolojik gastrik hasar skorunun arttığı görülmüştür. Etanol uygulamasından yarım saat önce artan dozlarda antioksidan madde olan L-karnitin verildiğinde gastrik hasarın azaldığı makroskobik olarak görülmüştür. L-karnitinin koruyucu etkisi histopatolojik olarak da doğrulanmıştır. L-karnitin doz bağımlı olarak etanolün oluşturduğu gastrik mukozal hasarı azaltmıştır.

2-Çalışmamızda alkolle oluşturulan ülser modeli yanında, NSAİİ'lerden olan indometazin nedenli ülser modeli de oluşturulmuştur. Yine aynı şekilde, indometazin verildikten üç saat sonra mide mukozası incelendiğinde gastrik mukozal hasar tespit edilmiştir. Antioksidan ve serbest radikal süpürücü özelliği birçok çalışma ile kanıtlanmış olan L-karnitin gastrik mukoza hasarını doz bağımlı olarak önlemiştir.

Çalışmalarımız, L-karnitinin antioksidan etki mekanizmasını daha iyi aydınlatmak amacıyla gastrik dokuda lipid peroksidasyonu ve SOD, CAT, GSHPx vb. antioksidan enzim aktivitelerinin tespit edilmesi yönünde devam edecektir.

DENEYSEL ÜLSER MODELLERİNDE L-KARNİTİNİN GASTRİK MUKOZAYI KORUYUCU ETKİSİ

7. ÖZET

Bu çalışmada, antioksidan özellikleri araştırma aşamasında olan, küçük, suda çözünebilen, vitamin benzeri madde olarak tanımlayabileceğimiz L-karnitin kullanılmıştır. L-karnitin, sıçanlara gavaj yoluyla etanol ve indometazin verilerek oluşturulan gastrik mukozal hasarı önlediği ortaya konulmuştur.

Bu amaçla ortalama ağırlığı 200-250 g olan *Sprague Dawley* erkek sıçanlar kullanılarak iki grup oluşturuldu. Birinci grup etanolle, ikinci grup indometazinle oluşturulan ülser modelidir.

SF ve çeşitli dozlardaki L-karnitin 1 ml etanol uygulamasından yarım saat önce intragastrik yoldan verildi. Etanol uygulamasından 1 saat sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Herbir hayvanın midesi çıkarılıp, büyük kurvatür boyunca açılmış ve distile suyla temizlendi. Mide mukozaları parafin dökülmüş petri kabına gerildi, makroskopik ve histopatolojik olarak incelendi. Aynı şekilde ikinci grup olan indometazin grubu için de her bir sıçana gastrik hemorajik lezyon oluşturulması için 30 mg/kg indometazin intragastrik gavaj yoluyla verildi. L-karnitin indometazin uygulamasından yarım saat önce aynı yoldan verilmiş olup, indometazin uygulamasından 3 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Herbir hayvanın midesi çıkarılıp, büyük kurvatür boyunca açılmış ve distile suyla temizlendi. Mide mukozası parafin dökülmüş petri kabına gerildi, makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

Çalışmamızda etanol ve indometazinle oluşturulan gastrik mukozal hasarın doz bağımlı olarak L-karnitin tarafından azaltıldığı görüldü, çünkü L-karnitinin reaktif oksijen

radikallerinin oluşmasını engelleyip, serbest oksijen radikallerini süpürdüğü düşünülmektedir. Makroskobik ve histopatolojik verilere dayanılarak L-karnitinin gastroprotektif etkili olduğu sonucuna varılabilir. Doz arttıkça koruyucu özellik artmaktadır ve mukozada oluşan hasar azalmaktadır. Çalışmamızın bulguları L-karnitinin antioksidan özellik taşıdığı yönündeki düşüncelerimizi desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: etanol, indometazin, gastrik mukozal hasar, L-karnitin, serbest radikal, antioksidan

THE PROTECTIVE EFFECT OF L-CARNITINE ON GASTRIC MUCOSA IN EXPERIMENTAL ULCER MODELS

8. SUMMARY

In this study, we used L-carnitine which is a small, water-soluble molecule like a vitamin and the antioxidative characteristics of which is under investigation. We administered ethanol and indomethacin by gavage and we saw that L-carnitine protected the gastric mucosal damage.

To do this investigation, two groups were formed by using *Sprague Dawley* male rats, weighing 200-250 g. First group is ethanol-induced experimental ulcer model, and the second group is indomethacin-induced experimental ulcer model. Salin and several doses L-carnitine were given intragastrically 30 min prior to administration of 1 ml ethanol. The animals were killed 60 min after the administration of ethanol. The stomach of each animal was then removed, opened along the greater curvature, and rinsed with physiological saline. Thereafter, it was mounted on a paraffin plate to minimize mucosal folding. The gastric mucosa was carefully examined macroscopically and histopathologically. In the same way, for the second group which is indomethacin group, each rat was administered 30 mg/kg indomethacin by gavage to get gastric hemorrhagic lesions. Dose dependant L-carnitine was given intragastrically 30 min prior to administration of indomethacin. The animals were killed 3 hours after the indomethacin administration. The stomach of each animal was then removed, opened along the greater curvature, and rinsed with physiological saline. The gastric mucosa was carefully examined macroscopically and histopathologically.

In our experiment, the gastric mucosal damage which was formed by the ethanol and indomethacin was decreased by L-carnitine in a dose dependent-manner because it is thought that L-carnitine prevents the formation of reactive oxygen species and scavenges free radicals. By using macroscopic and histologic data, we say that L-carnitine is a gastroprotective substance. The gastroprotective effect of L-carnitine increases and gastric mucosal damage decreases by increasing dose. Our results have supported our opinion that L-carnitine has antioxidant characteristics.

Key words: Ethanol, indomethacin, gastric mucosal damage, free radical, L-carnitine, antioxidant

9. KAYNAKLAR

1. 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(3):411-8.
2. Dökmeci D, Akpolat M. Karnitinin antioksidan etkisi. *Demet Sağ Bil Tıp Derg* 2004; 2(8):28-36.
3. Arafa HM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res* 2003; 48:285-90.
4. Kayaalp SO. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. Kayaalp SO (Editör). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2002: p.1529-45.
5. Bouchier IAD, Allan RN, Hodgson HJF, Keighley MRB. Chronic peptic ulcer. *Textbook of Gastroenterology* 1984;128-34.
6. Boyd EJS, Wormsley KG. Etiology and pathogenesis of peptic ulcer. In: Berk J (Eds.). *Gastroenterology*. 1985: p.1013-59.
7. Thomson ABR, Mahachai V. Medical management of uncomplicated peptic ulcer disease. In: Berk J (Eds.). *Gastroenterology*. 1985: p.1116-54.
8. Binnaka T, Yamaguchi T, Hirohara J, Hiramatsu A, Mizuno T, Sameshima Y. Gastric mucosal damage induced in rats by intravenous administration of platelet-activating factor. *Scand J Gastroenterol* 1989; 162:67-70.
9. Wallace JL, Hogaboam CM, McKnight GW. Platelet activating factor mediates gastric damage induced by hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1990; 259:140-6.
10. Barclay RL, Dinda PK, Morris GP, Paterson WG. Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1995; 40(8):1651-8.

11. Szabo S. Gastroduodenal mucosal injury, acute and chronic pathways, mediators and mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 Suppl 1:1-8.
12. Kourounakis PN, Tsiakitzis K, Kourounakis AP, Galanakis D. Reduction of gastrointestinal toxicity of NSAIDs via molecular modifications leading to antioxidant anti-inflammatory drugs. *Toxicology* 2000; 144:207.
13. Sener-Muratoğlu G, Paskaloğlu K, Arbak S, Hurdag C, Ayanoglu-Dulger G. Protective effect of famotidine, omeprazole and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats. *Dig Dis Sci* 2001; 46(2):318-30.
14. Wallace JL. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) induced gastrointestinal damage-potential for development of gastrointestinal tract safe NSAIDs. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72:1493-8.
15. al-Moutairy AR, Tariq M. Effect of vitamin E and selenium on hypothermic restraint stress and chemically-induced ulcers. *Dig Dis Sci* 1996; 41(6):1165-71.
16. Chen H, Zhang ZS, Zhang YL, Zhou DY. Curcumin inhibits cell proliferation by interfering with the cell cycle and inducing apoptosis in colon carcinoma cells. *Anticancer Res* 1999; 19(5A):3675-80.
17. Djhangui B, Hemmati S, Behehti F. Technique novel pour produire des ulcères d'estomac chez le rat blanc. *Arch Mal Appar Dig* 1967; 56:985-6.
18. Yoshikawa T, Naito Y, Ueda S, Oyamada H, Takemura T, Yoshida N, Sugino S, Kondo M. Role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of gastric mucosal lesions in rats. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12 Suppl 1:S65-71.
19. Guidobono F, Netti C, Pagani F, Bettica P, Sibilia V, Pecile A, Zanelli J. Effect of unmodified eel calcitonin on gastric acid secretion and gastric ulcers in the rat. *Farmaco* 1991; 46(4):555-63.
20. Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001; 36:231-6.
21. Akgun S, Tekeli A, Kurtkaya O, Civelek A, Isbir SC, Ak K, et al. Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:105-10.
22. Kocer I, Kulacoglu D, Altuntas I, Gundogdu C, Gullulu G. Protection of the retina from ischemia-reperfusion injury by L-carnitine in guinea pigs. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:80-85.
23. Onal A, Astarcioglu H, Ormen M, Atila K, Sarioglu S. The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Derg* 2004; 10:160-7.

24. Atila K, Coker A, Sagol O, Coker I, Topalak O, Astarcioglu H, et al. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. *Clin Nutr* 2002; 21:309-13.
25. Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React* 1999; 21:1-6.
26. Packer L, Valenza M, Serbinova E, Starke-Reed P, Frost K, Kagan V. Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl-carnitine against ischemia-reperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288:533-7.
27. Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(3):595-606.
28. Jacob RA, Burr BJ. Oxidative damage and defence. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:985-90.
29. Kazanç MB. Antioksidan vitaminler. *Sendrom* 1997;14-23.
30. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41:1819-28.
31. Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI: Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Critical Rev Food Nutr* 1995; 35(1-2):7-20.
32. Borek C. Molecular mechanisms in cancer induction and prevention. *Environ Health Perspect.* 1993;101 Suppl 3:237-45.
33. Vendemiale G, Grattagliano I, Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29(2):49-55.
34. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. *Toxicology* 1995; 104(1-3):129-40.
35. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radicalbiochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 481-93.
36. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Pres; 1992: p.5-19.
37. Bremer J.Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev*1983; 63(4):1420-80.
38. Famularo G, De Simone C. A new era for carnitine? *Immunol Today* 1995; 16(5):211-3.
39. Siliprandi N, Santorelli L, Climan M. Carnitine metabolism and clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1989; 183:3-12.

40. Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA. The effect of enteral carnitine administration in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(4):838-45.
41. Bach AC, Schirardin H, Sahr MO, Storck D. Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabete Metab* 1983; 9(2):121-4.
42. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991; 121(4):539-46.
43. Brass EP, Hoppel CL, Hiatt WR. Effect of intravenous L-carnitine on carnitine homeostasis and fuel metabolism during exercise in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(6):681-92.
44. Harper P, Elwin CE, Cederblad G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(5):555-62.
45. Jogl G, Hsiao YS, Tong L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033:17-29.
46. Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC. Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(7):706-17.
47. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18:39-61.
48. Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay DC. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10):1158-65.
49. Sener G, Paskaloglu K, Satiroglu H, Alican I, Kacmaz A, Sakarcan A. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5):698-705.
50. Saggerson ED and Carpenter CA. Carnitine palmitoyltransferase in liver and five extrahepatic tissues in the rat. *Biochem J* 1986; 236(1):137-41.
51. Rinaudo MT, Curto M, Bruno R, Piccinini M, Marino C. Acid soluble, short chain esterified and free carnitine in the liver, heart, muscle and brain of pre and post hatched chicks. *Int J Biochem* 1991; 23(1):59-65.
52. Matsuishi T, Stumpf DA, Seliem M, Eguren LA, Chrislip K. Propionate mitochondrial toxicity in liver and skeletal muscle: acyl CoA levels. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 45(2):244-53.

53. Belli M, Battelli D, Guarriero DM. Changes in mitochondrial activity caused by ammonium salts and the protective effect of carnitine. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:181-8.
54. Tao R, Pech G, Yoshimura NN. Effect of carnitine on liver fat and nitrogen balance in intravenously fed growing rats. *J Nutr* 1981; 111:171-7.
55. Czeszynska MB. Evaluation of fetal lung maturation in rabbits after giving carnitine and carnitine with betamethasone to pregnant rabbits. *Ann Acad Med Stetin* 1993; 39:185-205.
56. Laschi R. L-carnitine and ischemia a morphological atlas of the heart and muscle. *Fondazione Sigma-Tau, Pomezia* 1987; 33-7.
57. Karmazyn M. The 1990 merck Frosst Award: Ischemic and reperfusion injury in the heart: Cellular mechanisms and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:719-30.
58. Falk B, Einbinder M, Weinstein Y, Epstein S, Karni Y, Yarom Y, et al. Blood lactate concentration following exercise: Effects of heat exposure and of active recovery in heat-acclimatized subjects. *Int J Sports Med* 1995; 16(1):7-12.
59. Khosla P, Karan RS, Bhargava VK: Effect of garlic oil on ethanol induced gastric ulcers in rats. *Phytother Res* 2004; 18(1):87-91.
60. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82(1):70-77.
61. Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Long-term L-carnitine treatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. *J Card Fail* 1996; 2(4):293-9.
62. Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296(2):394-401.
63. Virmani MA, Biselli R, Spadoni A, Rossi S, Corsico N, Calvani M, et al. Protective actions of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by mitochondrial uncoupling or inhibitors. *Pharmacol Res* 1995; 32(6):383-9.
64. Loster H, Bohm U. L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions. *Mol Cell Biochem* 2001; 217(1-2):83-90.
65. Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E, Leonardi G, Amico-Roxas M. Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema. *Pharmacol Res* 1995; 31(1):67-72.

66. Binienda ZK. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 305-12.
67. Virmani A, Gaetani F, Imam S, Binienda Z, Ali S. Possible mechanism for the neuroprotective effects of L-carnitine on methamphetamine-evoked neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 993:197-207.
68. Tanaka Y, Sasaki R, Fukui F, Waki H, Kawabata T, Okazaki M, et al. Acetyl-L-carnitine supplementation restores decreased tissue carnitine levels and impaired lipid metabolism in aged rats. *J Lipid Res* 2004; 45(4):729-35.
69. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36(10):1713-26.
70. Kumaran S, Savitha S, Anusuya Devi M, Panneerselvam C. L-carnitine and DL-alpha-lipoic acid reverse the age-related deficit in glutathione redox state in skeletal muscle and heart tissues. *Mech Ageing Dev* 2004; 125(7):507-12.
71. Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004; 63(4):641-6.
72. 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(2):101-6.
73. Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React* 1999; 21(1):1-6.
74. Cha YS, Sachan DS. Acetylcarnitine-mediated inhibition of ethanol oxidation in hepatocytes. *Alcohol* 1995; 12(3):289-94.
75. Sachan DS, Cha YS. Acetylcarnitine inhibits alcohol dehydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203(3):1496-501.
76. Tempesta E, Troncon R, Janiri L, Colusso L, Riscica P, Saraceni G, et al. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive deficit in chronic alcoholism. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10(1-2):101-7.
77. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1):116-22.
78. Nikolaos S, George A, Telemachos T, Maria S, Yannis M, Konstantinos M. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2000; 22(1):73-80.

79. Matsumoto Y, Amano I, Hirose S, Tsuruta Y, Hara S, Murata M, et al. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin. *Blood Purif* 2001; 19(1):24-32.
80. Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Post-grad Med J* 1996; 72(843):45-50.
81. Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA, Osman AM. Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacol Res* 1999; 39(4):289-95.
82. Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyuz C, Buyukpamukcu M. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(2):165-70.
83. Sayed-Ahmed MM, Salman TM, Gaballah HE, Abou El-Naga SA, Nicolai R, Calvani M. Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res* 2001; 43(6):513-20.
84. Ghidini O, Azzurro M, Vita G, Sartori G. Evaluation of the therapeutic efficacy of L-carnitine in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26(4):217-20.
85. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4 Suppl 4):35-43.
86. Sethi R, Wang X, Ferrari R, Dhalla NS. Improvement of cardiac function and beta-adrenergic signal transduction by propionyl L-carnitine in congestive heart failure due to myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2004; 15(1):65-71.
87. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Mostafa N. L-carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res* 2001; 44(3):235-42.
88. Barker GA, Green S, Askew CD, Green AA, Walker PJ. Effect of propionyl-L-carnitine on exercise performance in peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(9):1415-22.
89. Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol* 2000; 182(3):339-50.
90. Calvani M, Nicolai R, Barbarisi A, Reda E, Benatti P, Peluso G. Carnitine system and tumor. *Adv Exp Med Biol* 1999; 472:273-91.

91. Yaris N, Akyuz C, Coşkun T, Büyükpamukcu M. Serum carnitine levels of pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19(1):1-8.
92. Sonmez H, Ozturk Z, Ekmekci H, Baloglu H, Kokoglu E. TBARS, carnitine, and reduced glutathione levels in human bladder carcinoma. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68(3):346-8.
93. Tamai I, Ohashi R, Nezu J, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, et al. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem* 1998; 273(32):20378-82.
94. Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, Zunino F, Lo Giudice P, Bellucci A, et al. Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res* 2003; 9(15):5756-67.
95. Chang B, Nishikawa M, Sato E, Utsumi K, Inoue M. L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2002; 405(1):55-64.
96. Longoni B, Giovannini L, Migliori M, Bertelli AA, Bertelli A. Cyclosporine-induced lipid peroxidation and propionyl carnitine protective effect. *Int J Tissue React* 1999; 21(1):7-11.
97. Pettegrew JW, Levine J, McClure RJ. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5(6):616-32.
98. Ghelardini C, Galeotti N, Calvani M, Mosconi L, Nicolai R, Bartolini A. Acetyl-l-carnitine induces muscarinic antinociception in mice and rats. *Neuropharmacology* 2002; 43(7):1180-7.
99. Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyuz C, Büyükpamukcu M. The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse, methamphetamine, could be related to mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 965: 225-32.
100. Mazzi E, Yoon KJ, Soliman KF. Acetyl-L-carnitine cytoprotection against 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity in neuroblastoma cells. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(2):297-306.
101. Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease patients unresponsive to acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(4):350-3.
102. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, Ferris SH, Friedland RP, Petersen RC, et al. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47:705-11.

103. Hart AM, Wilson AD, Montovani C, Smith C, Johnson M, Terenghi G, et al. Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS* 2004; 18(11):1549-60.
104. Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. Prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994; 43(12):1469-77.
105. Lowitt S, Malone JI, Salem AF, Korthals J, Benford S. Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism* 1995; 44(5):677-80.
106. Pessotto P, Liberati R, Petrella O, Romanelli L, Calvani M, Peluso G. In experimental diabetes the decrease in the eye of lens carnitine levels is an early important and selective event. *Exp Eye Res* 1997; 64(29):195-201.
107. Johnston CS, Solomon RE, Corte C. Vitamin C depletion is associated with alterations in blood histamine and plasma free carnitine in adults. *J Am Coll Nutr* 1996; 15(6):586-91.
108. Ha TY, Otsuka M, Arakawa N. The effect of graded doses of ascorbic acid on the tissue carnitine and plasma lipid concentrations. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1990; 36(3):227-34.
109. Podlepa EM, Gessler NN, Bykhovskii VIa. The effect of methylation on the carnitine synthesis. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 1990; 26(2):179-83.
110. Dodson WL, Sachan DS. Choline supplementation reduces urinary carnitine excretion in humans. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(6):904-10.
111. Hug G, McGraw CA, Bates SR, Landrigan EA. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *J Pediatr* 1991; 119(5):799-802.
112. Melegh B, Pap M, Molnar D, Masszi G, Kopcsanyi G. Carnitine administration ameliorates the changes in energy metabolism caused by short-term pivampicillin medication. *Eur J Pediatr* 1997; 156(10):795-9.
113. Herink J. Enhancing effect of L-carnitine on some abnormal signs induced by pentylenetetrazol. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 1996; 39(2):63-6.
114. Georgala S, Schulpis KH, Georgala C, Michas T. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13(3):205-9.

115. Kuntzer T, Reichmann H, Bogousslavsky J, Regli F. Emetine-induced myopathy and carnitine deficiency. *J Neurol* 1990; 237(8):495-6.
116. Uzbay İT, Kayaalp SO. Alkoller. Kayaalp SO (Editör) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2002: p.856-868.
117. Dökmeci İ. Alkoller ve etilen glikol. Dökmeci İ (Editör). Toksikoloji. Zehirlenmelerde tanı ve tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: p.269-86.
118. Ishii H, Kurose I, Kato S. Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 272-82.
119. Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol Alcohol* 1994; 29(5):513-22.
120. Mira L, Maia L, Barreira L, Manso CF. Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1995; 318(1):53-58.
121. Lindi C, Montorfano G, Marciani P. Rat Erythrocyte Susceptibility to Lipid Peroxidation After Chronic Ethanol Intake. *Alcohol* 1998; 16(4):311-6.
122. Oates PJ, Hakkinen JP: Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in the rat. *Gastroenterology* 1988; 94(1):10-21.
123. Yoshikawa T, Naito Y, Ueda S, Oyamada H, Takemura T, Yoshida N, et al. Role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of gastric mucosal lesions in rats. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12 Suppl 1:S65-71.
124. Takuji M, Masami D: Lipid peroxidation: A possible role in gastric damage induced by ethanol in rats. *Life Sci* 1986; 38:2163-7.
125. Naito Y, Yoshikawa T, Matsuyama K, Yagi N, Arai M, Nakamura Y, et al. Effects of oxygen radical scavengers on the quality of gastric ulcer healing in rats. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21 Suppl 1:82-6.
126. Bandyopadhyay U, Biswas K, Bandyopadhyay D, Ganguly CK, Banerjee RK. Dexamethasone makes the gastric mucosa susceptible to ulceration by inhibiting prostaglandin synthetase and peroxidase--two important gastroprotective enzymes. *Mol Cell Biochem* 1999;202(1-2):31-6.
127. Robert A, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Wiekrema Sinha AJ, Thornurg BA: Cytoprotection by prostaglandin occurs in spite of penetration of absolute ethanol into the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1985; 88:328-33.
128. Rajasinghe H, Jayatilleke E, Shaw S. DNA cleavage during ethanol metabolism: role of superoxide radicals and catalytic iron. *Life Sci* 1990;47(9):807-14.

129. Itoh M, Guth PH. Role of oxygen derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology* 1985; 88(5 Pt 1):1162-7.
130. Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar. Kayaalp SO (Editör) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2002: p.960-94.
131. Dökmeci İ. Eikazonoidler ve steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar. Dökmeci İ (Editör). *Farmakoloji temel kavramlar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000: p.379-420.
132. Rouach H, Park MK, Orfanelli MT, Javier B, Normdan R. Ethanol-induced oxidative stress in the rat cerebellum. *Alcohol* 1987; Suppl 1:207-11.
133. Weglarz L, Drodz M, Gross M. Effect of anti-inflammatory drugs on the activity of antioksidant enzymes and in vivo peroxidation products in the liver and kidney rat. *Comp Biochem Physiol C* 1990; 96(1):83-5.
134. Smith SM, Grisham MB, Mancini EA, Granger DN, Kviety PR. Gastric mucosal injury in the rat. Role of iron and xanthine oxidase. *Gastroenterology* 1987; 92(4):950-6.
135. Smith SM, Holm-Rutili L, Perry MA, Grisham MB, Arfors KE, Granger DN, et al. Role of neutrophils in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gastroenterology* 1987; 93(3):466-71.
136. Wong K, Freund AK. Inhibition of the n-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine induced respiratory burst in human neutrophils by adrenergic agonists and prostaglandins of the E series. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 59:915-20.
137. Karmeli F, Eliakim R, Okon E, Rachmilewitz D. Somatostatin effectively prevents ethanol- and NSAID-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci* 1994; 39(3):617-25.
138. Lacy ER, Ito S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology* 1982; 83(3):619-25.
139. Esplugues JV, Whittle BJ. Gastric damage following local intra-arterial administration of reactive oxygen metabolites in the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 97(4):1085-92.
140. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK: Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration: protection by melatonin. *Indian J Exp Biol* 2002; 40(6):693-705.
141. Bertelli A, Conte A, Ronca G. L-propionyl carnitine protects erythrocytes and low density lipoproteins against peroxidation. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20(5):191-7.
142. Pola P, Flore R, Serricchio M, Tondi P. New carnitine derivatives for the therapy of cutaneous ulcers in vasculopathics. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17(5):277-82.

143. Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenti V, Campisi A, Castorina C, Russo A, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal muscle. *Neurochem Res* 1993; 18(11):1157-62.
144. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl* 1997; 49:15-9.
145. Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367(6460):215-6.
146. Mc Carthy DM. Mechanism of mucosal injury and healing: the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(208):24-9.
147. Pihan G, Regillo C, Szabo S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol or aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1987; 32(12):1395-401.
148. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1998; 43(9):30-4.
149. Tanaka J, Yuda Y. Lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rat. *Biol Pharm Bull* 1996; 19(5):716-20.
150. Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, Tomii T, Kaneko T, Iinuma S, et al. Role of active oxygen, lipid peroxidation and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rat. *Gut* 1993; 34(6):732-7.
151. Hassan A, Martin E, Puig-Parellada P. Role of antioxidants in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats. *Methods Find. Exp Clin. Pharmacol* 1998; 20(10):849-54.
152. Alarcon de la Lastra C, Motilva V, Martin MJ, Nieto A, Barranco MD, Cabeza J, Herrerias JM. Protective effect of melatonin on indomethacin-induced gastric injury in rats. *J.Pineal Res* 1999; 26:101-7.
153. Mozsic G, Javor T, Nagy L, Suto G, Toth G, Vincze A. Cellular energy status of the gastric mucosa and gastric mucosal prevention by vitamin A in indomethacin treated rats. *Int J Tissue React* 1989; 11(2):65-71.
154. Singh P, Bhargava VK, Garg SK. Effect of melatonin and beta-carotene on indomethacin induced gastric mucosal injury. *Indian J Physiol Pharmacol* 2002; 46(2):229-34.
155. Alarcon de Lastra C, Barranco MD, Martin MJ, Herrerias J, Motilva V. Extra-virgin olive oil-enriched diets reduce indomethacin-induced gastric oxidative damage in rats. *Dig Dis Sci* 2002; 47(12):2783-90.

156. Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Maity P, Sharma AV. Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *J Biol Chem* 2005; 280(10):9409-15.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

Sayfa No

ŞEKİLLER

Şekil 1. Karnitin molekülünün kimyasal yapısı	10
Şekil 2. L-karnitinin biyosentezi	12
Şekil 3. Etanol metabolizması	24

TABLolar

Tablo 1. Etanol uygulanan sıçanlarda mukozal lezyon dağılımı %'si, makroskopik ve histopatolojik değerlendirme sonuçları	49
Tablo 2. İndometazin uygulanan sıçanlarda mukozal lezyon dağılımı %'si, makroskopik ve histopatolojik değerlendirme sonuçları	63

GRAFİKLER

Grafik 1. Etanol uygulandıktan sonra L-karnitin doza bağlı mukozal lezyon dağılımı	36
Grafik 2. Etanol uygulandıktan sonra L-karnitin doz bağlı makroskopik ülser skorlaması	37

Grafik 3. Etanol uygulandıktan sonra L-karnitin doza bağlı histolojik ülser indeksi değerlendirmesi	44
Grafik 4. İndometazin uygulandıktan sonra L-karnitin dozuna bağlı mukozal lezyon dağılımı	50
Grafik 5. İndometazin tatbik edildikten sonra L-karnitin dozuna bağlı makroskobik ülser skoru değerlendirmesi	51
Grafik 6. İndometazin uygulandıktan sonra L-karnitin dozuna bağlı histolojik ülser indeksi değerlendirmesi	58

RESİMLER

Resim 1. SF uygulanan sıçanların gastrik mukozasında meydana gelen görüntü	38
Resim 2. Etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	39
Resim 3. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	40
Resim 4. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	41
Resim 5. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	42
Resim 6. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	43
Resim 7. SF uygulanıp yarım saat sonra sakrifiye edilen sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	45
Resim 8. SF uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	46
Resim 9. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	46
Resim 10. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	47
Resim 11. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	47

Resim 12. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra etanol uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	48
Resim 13. SF uygulanan sıçanların gastrik mukoza görüntüsü	52
Resim 14. 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	53
Resim 15. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	54
Resim 16. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	55
Resim 17. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	56
Resim 18. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp, yarım saat sonra indometazin uygulanan sıçanlarda meydana gelen gastrik mukozal hasarın görüntüsü	57
Resim 19. SF uygulanıp yarım saat sonra sakrifiye edilen sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	59
Resim 20. SF uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	60
Resim 21. 1 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	60
Resim 22. 10 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	61
Resim 23. 50 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	61
Resim 24. 100 mg/kg L-karnitin uygulanıp yarım saat sonra 30 mg/kg indometazin uygulanan sıçanların histolojik olarak mide mukozası görüntüsü	62

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Edirne'de doğdum. İlköğrenimimi Şükrüpaşa İlkokulu'nda; orta ve lise öğrenimimi Edirne Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'den mezun oldum. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Programına başladım. 2002 yılı Kasım ayında Edirne Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde çalışmaya başladım. Bir buçuk yıl hastane eczacısı olarak görev aldım. Daha sonra 6 ay Edirne Sağlık Müdürlüğü İlaç ve Eczacılık Şube Müdür Vekilliği görevini yürüttüm. 2005 yılı Nisan ayında serbest eczane açtım. Halen Erkin Eczanesi'nin sahip ve mesul müdürlüğünü yürütmekteyim.