

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**L- CARNİTİNE UYGULAMASININ RATLARDA BAZI
HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Nurten TUNA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Ramazan ÇÖL**

KONYA-2014

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**L- CARNİTİNE UYGULAMASININ RATLARDA BAZI
HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Nurten TUNA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ramazan ÇÖL

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202044 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2013 S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Nurten TUNA tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji (VET) Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Selçuk Üniversitesi

Danışman : Prof. Dr. Ramazan ÇÖL

Selçuk Üniversitesi

Üye:

Selçuk Üniversitesi

ONAY :

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

İmza

Prof.Dr.Tevfik TEKELİ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

“L- carnitine uygulamasının ratlarda bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi” isimli yüksek lisans tez projemin yapılması ve tamamlanmasına kadar her konuda bilimsel tecrübelerini benimle paylaşan, çalışmamın yapılmasına emek veren ve yazımına katkı sağlayan başta danışman hocam Prof. Dr. Ramazan ÇÖL ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilimsek kaynak, bilgi, laboratuvar desteği gibi konularda yakın ilgi ve alakalarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı’nın çok değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ ve Prof. Dr. Ercan KESKİN hocalarıma minnetlerimi bir borç bilirim. Laboratuvar çalışmam esnasındaki katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Sinan KANDIR'a ve maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Araştırma ve deney çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen nişanlım Cemşah YAZICI'ya, abim Sedat UYAR'a ve arkadaşım Umut UMUTLU'ya da canı gönülden teşekkür ederim.

Ayrıca Özel Trakya Onur Hastanesi ameliyathane ekibine başta ameliyathane hemşirelerimiz Meral UMURGAN ve Oktay CEYHAN'a, anestezi teknisyenlerimiz Gaye MERT SÖYLEMEZOĞLU ve Seçil DURGUT'a beraberken olan desteklerinden ötürü ve ben yokken göstermiş oldukları özveriden dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	1-2
1.1.L-karnitin ve Yapısı	3-4
1.2.L-karnitinin Tarihçesi	4-5
1.3. L-karnitin Kaynakları	6-7
1.4. L-karnitinin Biyosentezi ve Homeostazisi	8-14
1.5. L-karnitinin Emilimi.....	14-15
1.6. L-karnitinin Fizyolojik Fonksiyonları	15-20
1.7. L-karnitin Eksikliği ve İlavesi	20-23
1.8. L-karnitinin Hematolojik Profil Üzerine Etkileri	23-29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	30-32
3. BULGULAR	33-37
4. TARTIŞMA	38-47
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
6.ÖZET	48
7. SUMMARY	49
8. KAYNAKLAR	50-58
9. EKLER	59
EK.1: Etik Kurul Kararı	59
10. ÖZGEÇMİŞ	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.1. L-karnitinin kimyasal yapısı.....	3
Şekil 1.3.1. Bazı besin ham maddelerinde bulunan doğal L-karnitin içerikleri...7	
Şekil 1.4.1. L-Karnitin Biyosentezi.....	10
Şekil 3.1-8. Kontrol ve L-Karnitin gruplarındaki ratlarda belirlenen WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC düzeyleri.....	36
Şekil 3.9-14. Kontrol ve L-Karnitin gruplarındaki ratlarda belirlenen LEN %, GRAN %, MONO %, ESR1, ESR2, ES24 düzeyleri.....	37

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1. Rat Yemi Bileşimi.....	32
Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki ratlarda belirlenen WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC düzeyleri.....	34
Çizelge 3.2. Kontrol ve deneme gruplarındaki ratlarda belirlenen LEN%, LEN Sayısı, GRAN %, GRAN Sayısı, MONO %, MONO Sayısı, ESR1, ESR2, ES24 düzeyleri.....	35

KISALTMALAR

TML	Trimetillizin
TMLHE	Trimetillizin hidroksilaz epilson
TMLD	Trimetillizin dioksijenaz
HTML	3-hidroksi 6 N trimetillizin
TMABA	Trimetilaminobuturaldehidi
HTMLA	HTML aldolaz
γ-BBD	γ -buturobetain dioksijenaz
CPT	Karnitin palmitoltransferaz
CAT	Karnitin asetiltransferaz
EPO	Eritropoietin
HO-1	HEME oksijenaz-1
ONOO⁻	Peroksinitrit
TBARS	Tiyobarbitürük asit reaktif ürünleri
WBC	Lökosit
RBC	Eritrosit
HMG	Hemoglobin
HMT	Hematokrit
PLT	Platelet
GRAN	Granülosit
LEN	Lenfosit
MONO	Monosit
ESR	Sedimentasyon
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Derişimi
CA	Canlı ağırlık

1. GİRİŞ

İnsan sağlığı açısından dengeli beslenme her zaman güncelliğini korumaktadır. Sağlıklı bir yaşam için, tüketilen besinlerin nitelik ve niceliği önemlidir. Günümüzde; teknolojik gelişime, yaşam standartları değişmesine ve farklı besin destek maddelerinin bilinçsizce kullanılmasına bağlı olarak obezite eğilimi ve bazı metabolik sağlık problemleri artmaktadır. Diğer taraftan dengeli ve sağlıklı beslenen insanların da yaşamsal beklentileri artmış görünmektedir. Dengeli beslenme bilinci, gıdaların sadece görsel ve duysal özelliklerinin değil vücudun ihtiyaç duyduğu besin öğelerini de tam olarak karşılamasını zorunlu kılmaktadır. Tüketilen gıda ürünlerinin sağlıklı ve dengeli bir besin kompozisyonuna sahip olması gerekmektedir Bu bağlamda metabolizma için önemli mekanizmalarda rol alan ve sağlık için önemli fonksiyonlar içeren biyoaktif besin katı maddeleri tüketilmesi önem kazanmıştır.

İnsan ve hayvanlarda L-karnitin başlıca karaciğerde sentezlenmekte ve oradan kas dokusuna taşınmaktadır. Vücut havuzunun yaklaşık %98'i iskelet ve kalp kasında lokalize olmaktadır. Ayrıca, önemli bir kısmı besinlerle alınabilmektedir. Bu nedenle vücutta her zaman L-karnitin her iki kaynağında karışımı olarak bulunmaktadır. Normal L-karnitin düzeyi doğumdan itibaren 6 aylık yaş döneminde yetişkin seviyesine gelmektedir. İnsan vücudu günlük 20 mg L-karnitin sentezlemektedir. L-karnitin sentezi; esansiyel amino asit lizin ve metiyoninin yanında demir, vitamin C, B₆ ve niyasine ihtiyaç duyduğu için bu maddelerden birinin düşük alımı L-karnitin sentezinin azalmasına sebep olmaktadır. Bu mikroelementlere bağlılığından dolayı L-karnitin kolin ve a-lipoik asite benzeyen "vitamin benzeri yapı" olarak da görülmektedir. Bu nedenle özellikle yetersiz diyet, fizyolojik stres durumları ve ayrıca bazı klinik olgularda eksternal L-karnitin alımına mutlak ihtiyaç duyulmaktadır.

L-karnitin, tüm insan ve hayvanlarda endojen olarak bulunmakta, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında çok önemli hayati rol oynamakta, kalp ve kasların uygun fonksiyon göstermesinde ihtiyaç duyulmaktadır. L-karnitin; sperm hareketliliğini artırıcı özelliğinden dolayı infertilitede kullanılmasının yanında, bağışıklık sistemi, yüksek tansiyon, diyabet gibi birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır (Crentsil 2010). Karnitinlerin antioksidan ve serbest radikal

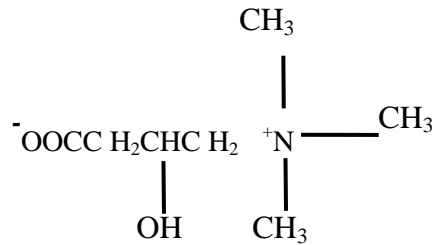
süpürücü etkisinin olduğu, serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücreleri hasardan koruduğu, mitokondrial hasarı önlediği ve böylece enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azalttığı gösterilmiştir (Dökmeci ve Akpolat 2004). Ayrıca L-karnitin anginal atakları azalttığı, efor kapasitesini iyileştirdiği, kalp yetmezliği ve aritmilerde faydalı olduğu, serum trigliserid ve kolesterol seviyesini azalttığı gerekçesiyle standart rejimlere eklenebilecek bir ilaç olarak tavsiye edilmektedir (Raziola ve ark 1992). Bir amino asit derivatı olan L-karnitin, insan ve evcil hayvan verimliliğini iyileştirmede potansiyel besin katkı maddesi olarak ve fiziksel performansı artırmada ergojenik özellikli bir madde olarak son yıllarda önem kazanmıştır. Yağ asitlerinin etkin bir şekilde kullanılmasına yardımcı olan L-karnitin, insanlarda ve hayvanlarda sağlıklı ve dengeli beslenmeyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Ronsen 1999).

Bitkisel ve hayvansal gıdalar, besin kompozisyonları açısından farklılıklar göstermekte olup besinsel içeriklerine göre farklı şekillerde değerlendirilmekte ve hayvansal gıdalar sağlıklı bir besin diyetinde vazgeçilmez görülmektedir. L-karnitin bitkisel besinlerde çok az miktarda bulunurken, hayvansal besinler L-karnitin açısından zengindir. Ayrıca bitkisel ve hayvansal kaynaklı yağlar L-karnitin içermemektedir. İyi dengeli, non-vejeteran bir batı ülkesi diyeti günlük tahmini 100–300 mg L-karnitin içermektedir. Bu miktar avrupada ortalama %20 daha düşük olduğu belirlenmiştir buda başlıca et tüketiminin azalmasına bağlanmaktadır (Feller ve Rudman 1988).

L-karnitin bu anlamda, bilimsel olarak bir çok alanda araştırma konusu olmaktadır. Konuyla ilgili yapılan araştırmalar da L-karnitin metabolik rolünün önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte kısa dönem sağlıklı bireylerde L-karnitin uygulamasının hematolojik parametreler üzerine etkileri tam olarak belli değildir. Bu nedenle mevcut çalışmada, son yıllarda üzerinde araştırmaların yoğunlaştırıldığı, klinik ve ekonomik açıdan önem taşıyan L-karnitin uygulamasının sağlıklı sedanter bireylerde hematolojik parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi ile olası etkilerin belirlenerek elde edilen bulguların, gerek veteriner gerekse beşeri hekimlik alanına sunulmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

1.1. L-Karnitin ve Yapısı

L-karnitin'in kimyasal formülü β -hidroksi- γ -trimetilaminobütirat'tır (Şekil 1.1.) (Seline ve Johein 2007). Bileşimindeki karbon yapıları L-lisinden sağlanırken, 4-N metil gruplarının vericisi ise metiyonindir. Yapı olarak koline benzeyen, 3 metilli bir amino asit olan L-karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetil aminobütirik asit), polar bir özellikte, küçük yapıli suda çözünebilen termostabil (200°C) beyaz renkli bir maddedir. Yine L-karnitin; B grubu vitaminleri ile ilişkili, amino asit ve vitamin benzeri esansiyel bir element olarak da tanımlanmaktadır (Bremer 1983). Amino asitlere benzerlik taşıması nedeniyle bu başlık altında da gruplandırılabilir (Anonymous, 2003a). Yine vitaminlere benzetilse de vücudumuzda düşük miktarda üretilebildiği için tam olarak vitaminler sınıfında yer almamaktadır (Shigenaga ve ark 1994). Karbon 2'deki asimetrik özelliğinden dolayı bu molekül optikal bir yapıya sahiptir ve iki enantiyomer formunda bulunmaktadır. Rodentlerde 9 g/kg canlı ağırlık LD₅₀ dozuyla çok düşük toksisite özelliğine sahiptir. Sulu çözelti içinde L-karnitin, bir zwitteryon özelliği ile iyonize grupları (COO⁻-ve N⁺ + (CH₃)₃) suda serbestçe çözünmekte ve pK değerlerinden dolayı fizyolojik bir pH (~ 7.4)'da % 90 düzeyine ayrılmaktadır (Harmeyer 2002).



Şekil 1.1.1. L-karnitinin kimyasal yapısı (L-3- hidroksi 4-N-trimetilamino bütirat) (Harmeyer 2002).

L-karnitin internal tuz oluşturabilme özelliğinde olup betain benzeri yapısından dolayı su tutabilmektedir. Zwitterionik tabiata sahip olan bu molekülün asit ve bazik gruplar arasındaki molekül mesafesi lesitininki ile yakın benzerlik göstermektedir (Zeyner ve Harmeyer 1999).

Latince et anlamına gelen *carnis* sözcüğünden kök alan karnitin, doğada en yüksek oranlarda kırmızı ve beyaz ette bulunmaktadır. L-karnitin, insan ve hayvan metabolizmasında enerji metabolizması için zorunlu kuaterner bir amonyum bileşiğidir. Uzun zincirli serbest yağ asitlerinin açilkarnitine transformasyonu için ihtiyaç duyulan bir kofaktördür ve yine bu yağ asitlerinin mitokondriyel matrikste transporu ile hücrenel enerji üretimi için beta oksidasyonda görev alan esansiyel bir elementtir (Jones ve ark 2009). L-karnitin serbest ve esterleşmiş halde bulunur. Serbest L-karnitin toplam karnitin miktarının % 80' ini oluşturur. Dokularda sadece L-formu sentezlenir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir (Marin ve ark 2006).

1.2. L-karnitinin Tarihçesi

Geçtiğimiz yüzyılın başlarında özellikle insan vücudunun ana kimyasal bileşimlerinin özellikleri ve dağılımını inceleyen ve henüz yeni gelişen bilimler arasında olan tanımlayıcı biyokimya L-karnitin keşfine de katkı sağlamıştır. 1905'de ticari bir besin katkı ürünü olan “Liebig’s et ekstarkti”nda 3-hydroxy-4-N,N,N-trimethylaminobutyrate olan L-karnitini belirlenmiş ve et anlamına gelen “ Carnis” adı verilmiştir (Zurbriggen 2000). Koline karşı affinitesinden dolayı onun sinapsislere transmitter etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. Yaklaşık 20 yıl sonra, 1927 yılında, Tomita ve Sendju, karnitinin hidroksil (OH) grubunda β -pozisyonunda olduğunu ortaya koymuşlardır (Harmeyer 2002). 1935'de Leibzig üniversitesinden Prof. Strack karnitinler hakkında ilk kapsamlı makalesini yayınlamış ve sonrasında da L-karnitinin fizyolojik fonksiyonlarının araştırmalarını başlatmıştır. 1947'de Fraenkel and Blewett, *Tenebrio molitor* isimli un kurtçukları larvalarının ve bazı böceklerin besinsel ihtiyaçlarını içeren çalışmasında; larvaların 9 çeşit B vitaminin mevcudiyetinde ve tuzlu bir ortamda tutulduğunda yetişkin insekte gelişim ve metamorfizminin önemli oranda bozulduğu gözlemlenmiştir. Buna rağmen söz konusu gelişimin ortama karaciğer preperatlarının ilavesiyle önemli oranda iyileştirildiği görülmüştür. Folik asit ve diğer B vitaminlerinin yanında karaciğer veya maya ekstarktlarından hazırlanan karbon filtresi içindeki bir faktörün mevcudiyetini rapor etmişlerdir. Onlar Vitamin B_T ($T=Tenebrio$) diye isimlendirmişlerdir. L-karnitin eksikliği durumunda gelişen un kurdu larvaları yoğun miktarda yağ topladığı ve yinede açlıktan ölecek gibi göründükleri rapor edilmiştir. Bu durum L-karnitinin yağ oksidasyonunda rol alabileceğini düşündürmüştür. Bu

çalışmalardan 5 yıl sonra Vitamin B₁₂'nin karnitinle aynı olduğu gösterilmiştir. 1955 de L-karnitinin kas ekstraktlarına ilave edilmesinin palmitat oksidasyonunu stimüle ettiği belirlenmiş ve böylece L karnitinin mitokondriyel taşıyıcı fonksiyonu olabileceği düşünülmüştür. 1958 yılında L-karnitinin mitokondride yağların yakılmasını artırdığı ve yağ asitleri oksidasyonunda önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (Zurbriggen 2000, Anonymous 2003b). L-karnitin D ve L-karnitin olarak ilk kez 1962'de Kaneko ve Yoshi tarafından sınıflandırılmıştır. Karnitinin iki enantiyomerden doğal olarak meydana gelen formun L-karnitin olduğu gösterilmiştir (Zeyner ve Harmeyer 1999). 1973'de L-karnitin eksikliğinden kaynaklanan primer rahatsızlıklar ortaya konmaya başlamıştır (Baumgartner ve Blum 1997a). Tüm bu çalışmalar sonucu yine de L-karnitin vücut ihtiyacının bir kısmı biyosentezle karşılanabildiği için tam olarak bir vitamin olarak düşünülmemiştir. Kolin, taurin ve inozitol gibi karnitin de, vitamin benzeri besin faktörü grubuna ait yapılar olarak gösterilmiştir. Sonraki yıllarda birçok araştırmacı karnitinin metabolizmadaki ana fonksiyonlarını keşfetti ve tanımladılar. Bunlar başlıca: (1) mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu; (2) mitokondri, hücreler ve organlar arasında asetil deposu ve transferi; (3) aktif orta ve kısa zincirli asitlerin peroksizomdan mitokondrilere getirip-görürme aracı, (4) serbest KoA'nin mevcudiyetini sağlayan potansiyel toksik olan aktif asitlerin mitokondri dışına taşınımı (Zurbriggen 2000).

L-karnitin hem biyosentez edilmekte hem de diyetle sağlanmaktadır. Biyosentez; lizin, metiyonin, niasin (vitamin B₃), vitamin B₆, vitamin C ve demir'e ihtiyaç duymaktadır. L-karnitinin diyet kaynağı başlıca et ürünleridir buna rağmen bitkisel besinler çok düşük miktarda içermektedir. 1980'lerin başında ilk L-karnitin sentezi marketlerde mevcut olmuştur (Zurbriggen 2000). İsviçre şirketi Lonza L-karnitinin üretimi için kimyasal sürecin patentini almıştır. 1987 yılında CPT-1'in mitokondri dış membranında lokalize olduğu gösterilmiştir (Murty ve Pande 1987). 1995 yılına peroksizomdan mitokondriye açıl gruplarının transferinde karnitinin fonksiyonu belirlenmiştir (Jacobs and Wanders 1995).

Konuyla ilgili araştırmalar günümüzde hala devam etmektedir.

1.3.L-karnitin Kaynakları

Bitkisel besin kaynakları az miktarda L-karnitin içerirken, hayvansal besinler önemli L-karnitin kaynağıdır. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı yağlar L-karnitin bulundurmamaktadır (Pons ve ark 1997, Anonymous 2003c). Eksojen olarak diyet ile alınan L-karnitin'in en zengin kaynakları kırmızı et, balık, tavuk ve süt ürünleri olarak sıralanabilmektedir. Meyve, sebze ve tahıllar ise bu ürünlere oranla çok daha az L-karnitin içeriğine sahiptir (şekil 1.2). Son yıllarda yapılan bir çalışmada (Demarquoy ve ark 2004) bir çok batı ülkesinde yaygın olarak tüketilen besinlerdeki mevcut serbest L-karnitin düzeyi belirlenmiştir. Radyoizotopik ölçümle belirlenen çalışmada saf ve işlenmiş besinlerde L-karnitin içeriği ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada açıkça et ürünlerinin L-karnitininin en iyi kaynağı olduğunu göstermiştir (Şekil 1.2). Diğer deniz ürünleri ve balık genellikle kısmen karnitin açısından daha düşük iken sebzelerin çok az düzeyde karnitin taşıdığı tespit edilmiştir. Omnivor rejimi L-karnitinini tavsiye edilen miktarını almaya izin verirken vejeteryan beslenme açıkça bu miktarın çok altında gözlenmiştir.

Doğada L-karnitin sadece L-formunda bulunurken D-formu kimyasal olarak üretilmekte D-L formu ise bu iki aktif maddenin %50'sini taşımaktadır. Çiğ gıdalara uygulanan pişirme işlemleri ısıya duyarlı bazı vitaminler gibi pişirme yöntemine göre karnitin düzeyinde kısmen kayba neden olabilmektedir. Yine tütülememin ve de depolama şartlarını değiştirmenin de L-karnitin düzeyine ekili olduğu belirtilmektedir (Kurt ve El 2011).

Bitkisel ve Hayvansal Kaynaklı Besinlerde L-karnitin İÇeriği (mg/kg)			
Kaba Yem	<10	Plazma Protein	15-25
Buğday, Arpa, Mısır, Yulaf	< 10	Telek ve Tüy Unu	125
Milo Mısır	-	Et Kemik Unu	150
Buğday Kepeği	10-15	Kan Unu	155
Buğday Unu	<10	İnek Sütü	6-50
Pamuk Tohumu	20-25	Keçi Sütü	15-20
Yerfıstığı Unu	5-15	Koyun Sütü	130-320
Yağlı Tohum Kúspesi (Soya ,AyçiceĐi)	<10	Domuz Sütü	25-60
Kökler,Yumrular	<10	Kısrak Sütü	10-50
Balık Unu	80-160	Yağsız Süt Tozu	12-150
Balık-Kemik Unu	80-100	Peynir Altı Suyu Tozu	300-1000
Bitkisel ve Hayvansal Kaynaklı Taze Besinlerde L-karnitin İÇeriği (mg/100g)			
Kuzu eti	190	Mantar	2,6
Sığır Eti	143	Havuç	0,4
Domuz Eti	25	Ekmek	0,4
Kanatlı Eti	13	Pirinç	0,3
Balık	3-10	Muz	0.1
Yumurta	0.8	Domates	0.1

Şekil 1.3.1. Bazı besin ham maddelerinde bulunan doğal L-karnitin içerikleri (Zeyner ve Harmeyer 1999, Demarquoy ve ark 2004).

1.4. L-karnitin Biyosentezi ve Homeostazisi

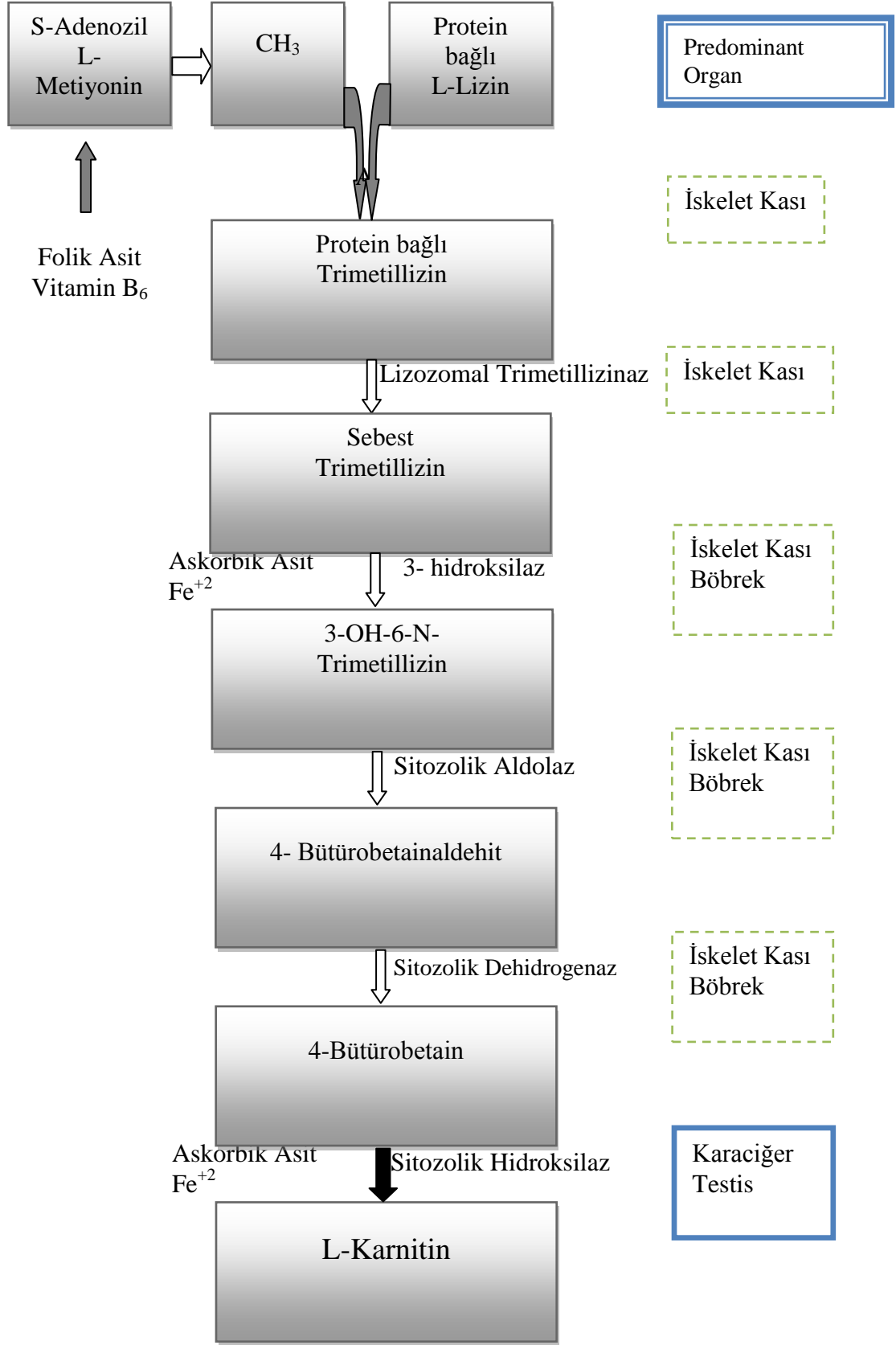
L-karnitin vücuda eksojen ve endojen olmak üzere iki kaynaktan sağlanır. Bir amino asit derivatı olan L-karnitin tüm hayvanlarda, mikro organizmalarda ve yüksek yapılı bitkilerde yaygınca görülmektedir. Karbon 2'deki asimetrik yapısından dolayı molekül optikal aktivite göstermekte ve 2 enantiyomer form içermektedir. D-formu doğada bulunmamaktadır fakat kimyasal sentezle elde edilmektedir. Karnitin yüksek düzeyde polar yapılı suda kolayca çözünebilen internal tuz şekillendirme karakterindedir. Betain benzeri yapısından dolayı çok higroskopik (nem çekici) dir. Molekül ayrıca zivittoronik tabiatta (dipolar) ve asidik ve bazik gruplar arasındaki moleküler mesafe lesitininki ile yaklaşık aynıdır. Bu kimyasal özellik lesitin ve L-karnitin arasındaki diğer kimyasal benzerliklerin yanında muhtemelen açıl karnitinlerin niçin lipit membranı boyunca çabukça hareket edebildiklerini, iç mitokondriyel membrana doğru uzun zincirli yağ asitlerinin enzimsel taşınımında en uygun taşıyıcı olduğunu açıklamaktadır. Karnitinler ekstra ve intraselüler sıvılarda önemli düzeyde farklı konsantrasyonlarda bulunur (Brook 1980), karnitin konsantrasyonu en fazla iskelet ve kalp kasındadır en az konsantrasyonda kanında içinde olduğu ekstraselüler sıvılardadır (Zeyner ve Harmeyer 1999). Yetişkin bireylerin kaslarında, L-karnitin düzeyi kan serum ve plazmasına göre en az yüz olmak üzere ikiyüz kata kadar fazlalık göstermektedir. Yine karnitin konsantrasyonu karaciğer (3 mmol/kg CA) ve böbrekte (1mmol/kg CA) yüksek oranda bulunmaktadır (Alhomida 1996). İnsan ve hayvan iskelet ve kardiyak kasları vücudun ana karnitin rezerviorunu oluşturmaktadır. Söz konusu organlar total karnitin havuzun %80'inden sorunludur (Zeyner ve Harmeyer 1999).

L-karnitin biyosentezi böbrek, karaciğer ve beyinde aminoasit lizin ve metiyoninden meydana gelmektedir. L-karnitin sentezi için lizin ve metiyonin aminoasitlerinin yanı sıra C vitamini, demir (Fe^{2+}), B₆ vitamini ve nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) yapısında niasine ihtiyaç duyulmaktadır. Metiyonin sentezi için gerekli olan B₁₂ vitamini eksikliğinde de L-karnitin'in işlevi bozulmaktadır (Kurt ve El 2011).

Vücutta L-karnitin biyosentezi aşamalarına baktığımızda: ilk basamak olarak lizinin N-metilasyonu ile 6-N-trimetil lizin oluşmaktadır. Bu mekanizmada S-adenozil-metiyonin bir metil grubu vericisi görevi yapmaktadır. Trimetillizin

başlangıçta proteine bağlıdır ve proteoliz esnasında lizozomlara geçmektedir. İkinci adımda vitamin C ve iki değerlikli demir varlığında sitoplazmada 6-N-trimetil lizinin C₃'ünün hidroksilasyonu ile oluşan tepkimede 3-hidroksi-6-N-trimetil lizin meydana gelmektedir. Diğer basamak; glisinin ayrılmasını müteakip γ -trimetil-aminobütüraldehid oluşmaktadır. Bu ürün deoksi L-karnitin olarak isimlendirilmektedir. Bu basamağın oluşması için Vitamin B₆'ya ihtiyaç duyulmaktadır. Aldehitin oksidasyonu ile karboksil grubu γ -bütüretain (deoksi L-karnitin) şekillenmektedir. Bu ara madde L-karnitinin prokürsörüdür. Deoksi L-karnitin oksidasyonu sonucu L-karnitin meydana gelmektedir. Burada da yine Vitamin C ve iki değerlikli demire gereksinim duyulmaktadır (Şekil 1.3) (Böhles 2000, Harmeyer 2002).

Karnitinin karbon omurgası lizinden sağlanırken metiyonin 4-N metil grubu vericisidir (Tanphaichitr ve ark 1971, Horne ve Broquist 1973). 6 amino grup üzerindeki lizin rezidüsünün N-metilasyonu bazı proteinlerde post translasyonel durum olarak meydana gelmektedir (Huszar 1975). Reaksiyon 6-N trimetillizin (TML) şekillendirmek için metil vericisi olarak S-adnozil metiyonin kullanan spesifik metiltransferaz tarafından katalizlenmektedir (Paik ve ark 2007). Lizozomlardaki protein hidrolizi TML'nin salınımıyla sonuçlanmaktadır. Bu karnitin biyosentezinin ilk metabolitidir. Lizozomal yıkılım sonrasında, TML kalıntısı L-karnitin şekillendirmeden önce dört enzimatik reaksiyona uğramaktadır. İlk reaksiyon X kromozomunun uzun kolu üzerinde bulunan TMLHE (trimetillizin hidroksilaz epsilon) geni tarafından kodlanan Trimetillizin dioksijenaz (TMLD) tarafından üçüncü pozisyon üzerinde TML'nin hidroksilasyonunu sağlamaktadır. Oluşan 3-hidroksi 6 N trimetillizin (HTML); 4 trimetilaminobütüraldehidi (TMABA) ve HTML aldolaz (HTMLA) tarafından katalizlenen bir reaksiyonda glisini üretmek için bir aldolitik parçalanmaya uğramaktadır. TMABA, 4-N trimetilaminobütüretat (γ -butüretain; γ -BB)'nin şekillenmesiyle sonuçlanan TMABA dehidrojenaz tarafından oksitlenmektedir. Sonunda γ -BB, γ -butüretain dioksijenaz (γ -BBD) enziminin L-karnitine hidroksile edilmektedir (Vaz ve Wanders 2002).



Şekil 1.4.1. L-Karnitin Biyosentezi (Böhles 2000)

İnsanlarda ekzojen TML karnitin biyosentezi için bir prokürsör olarak fonksiyon göstermemektedir. Yükleme testleri TML yendikten sonra bileşiğin çoğu (yaklaşık %75'i) idrarda değişmemiş şekilde ekstremde edilmektedir. Kalp ve kas gibi dokular TML'yi sirkülasyondan etkili bir şekilde absorbe edememektedir ve TML'nin intraselüler olarak üretildiğine ve kaynak dokusunda γ -BB'ye dönüştürüldüğüne inanılmaktadır (Vaz ve Wanders 2002). Üretilen γ -BB daha sonra sirkülasyona sekrete edilmekte ve L-karnitin üretilen ve γ -BB içeren (karaciğer, böbrek ve beyin gibi) dokularca kolayca absorbe edilmektedir (Rebouche ve Engel 1980). Üretilen karnitin daha sonra kan aracılığıyla dokulara transport edilmekte ve dokularda yağ asit oksidasyonunda rol almaktadır. Hücre sel alımı plazma membranını yüksek affiniteli organik katyon/karnitin taşıyıcıları (OCTN2) ve plazma membranındaki düşük affiniteli taşıyıcılarca ayarlanmaktadır. Karnitin homeostazisi; endojen sentezinin, diyet kaynağının absorpsiyonunun ve böbreklerce etkili tubüler ekskresyonunun en ılımlı miktarına göre ayarlanmaktadır. Buna rağmen üriner karnitin eksresyonu çoğunlukla diyete bağlıdır ve böbrek yüksek karnitin alımına karnitin reabsorpsiyonunun etkinliğini azaltmayla adaptasyon gösterebilmektedir (Rebouche 2004).

L-karnitin gram düzeyinde oluşmaktadır ve organlara göre farklı miktarlarda dağılmaktadır. Örneğin 100 kg ağırlığındaki bir domuzda yaklaşık toplam 24 gram L-karnitin bulunmaktadır, bu miktarın yaklaşık %80'i kaslarda ve %5-10 arası gastrointestinal kanalda bulunmaktadır (Flores 1996). Karaciğer vücut L-karnitininin sadece %3'ünü taşımaktadır. Kan L-karnitin konsantrasyonu ise sadece %0,25 düzeyindedir ve total miktara bakıldığında göz ardı edilebilir seviyededir. Doku ve organlar arasındaki bu dengesiz dağılım yaklaşık 1:1000 oranında konsantrasyon gradyenti göstermektedir (Harmeyer 2002).

Karnitin biyosentezi üzerine yapılan çalışmaların çoğu ratlarda denenmiştir. Karnitin biyosentezinin başlıca organı karaciğerdir, çünkü burası c-butürobetain diosijenaz (BBD) aktivitesi içeren tek doku olduğu kabul edilmektedir. Buna rağmen ratlarda çok sınırlı miktarda da testisler L-karnitin üretme yeteğine sahiptir (Vaz ve Wanders 2002). Ratlarda testisler karnitin sentezleme yeteneğinde olsa bile, total karnitin sentezine katkısı düşüktür. Karaciğer sirkülasyondan çıkarıldığında, işaretlenen butürobetainin karnitine dönüşümü gerçekleşmemektedir (Bohmer 1974).

Yapılan araştırmalarda rat dokularının TML'den bütürobetain ürettiği belirtilmektedir, bundan sonra bütürobetain karnitine dönüşmesi için karaciğere transport edilmektedir. Nihayetinde normal ratlarda (metil-3H)TML intravenöz olarak uygulandığında hızlıca (15-60 dak.) böbrekte toplanmaktadır, ve butürobetain ve HTML'ye dönüştürölmektedir (Carter ve Frenkel 1979). Daha uzun süre sonra (60-240 dak), radyoaktif TML seviyesinin karaciğer düzeyi düşük kalıyorken işaretli karnitin karaciğerde görünmektedir. Bilateral nefroktomide karaciğerdeki işaretin birleşmesinde önemli bir düşme görölmektedir. Bu durum; bütürobetaine TML'nin başlangıç dönüşmesinin başlıca böbreklerde meydana geldiğini, karaciğere transporttan sonra bütürobetainin karnitine dönüştüröldüğünü göstermektedir (Carter ve Frenkel 1979). Bu çalışmalar; ratlarda karaciğerin sirkülasyondan TML alma kapasitesinin böbreklerin tersine düşük seviyede olduğunu vurgulamaktadır. Bu sonuçlar ayrıca karaciğer, böbrek ve incebarsakları içeren vasküler perfüzyon deneylerini içeren diğer yapılan bir çalışmada da doğrulanmıştır (Zaspel ve ark 1980). Hem ince barsak hemde böbrek TML ve HTML absorbe etme yeteneğindedir ve her iki bileşiği bütürobetaine dönüştürmekte, fakat karnitine dönüştürmemektedir. Bunun tersine, TMABA ve burobetain karaciğer tarafından hızlıca emilmekte ve burada karnitine dönüştürölmektedir (Zaspel ve ark 1980).

Sentezden sonra karnitin başlıca asetil karnitin olarak karaciğer tarafından sirkülasyona salınmakta ve dokulara gönderilmektedir. Sözkonusu çalışmalarda sirkülasyon aracılığıyla sunulan ekzojen TML kullanılmıştır, Sirkülasyon TML başlıca böbrekler tarafından metabolize edilmektedir (Carter ve Frenkel 1979). Normalde TML lizozomlar içine intraselöler olarak proteinlerden salınmaktadır ve kökenini aldığı dokuda bütürobetaine dönüştürölmektedir. N6-(Metil-14C)TML ile işaretli asialofetuin (karaciğerde hızlıca alınan bir glikoprotein ve lizozomlarda sindirilmektedir) ratlara intravenöz enjekte edildiği deneyde bu proteinin labelli TML kalıntısı çok etkili bir şekilde (>56 %) karnitine dönüştürölmüştür (LaBadie ve ark 1976, Dunn ve ark 1984). Buna rağmen diğer işaretli bir protein olan agalactosomokoid, sadece %18 düzeyinde karnitine dönüştürölmüş ve %70'i TML olarak ortama salınmıştır. Bu nedenle intraselöler oluşan TML köken dokusunda butürobetaine dönüştüröldüğü ve geri kalan kısmı sirkülasyona salındığı önerilmektedir (Rebouche 1982). Böbrekler daha sonra sirkülasyondan TML'yi

toplamaktadır çünkü bu organ ratlarda TML'yi aktif olarak reabsorbe etmektedir ve yüksek kapasitede butürobetaine dönüştürmektedir.

Bütürobetain ve TML'nin ratlara uygulanması önemli düzeyde üriner karnitin ekskresyonununun artışıyla sonuçlanmıştır (sırasıyla 65 ve 100 kat), ayrıca doku karnitin seviyeside artmıştır (Rebouche ve ark 1986). Bu ya butürobetainin yada TML'nin hidroksilasyonunun, karnitin biyosentezi için hız sınırlayıcı olmadığını önermektedir. Yine bu gözlemler peptit bağlı lizin metilasyonunun derecesiyle ve protein turnover'nın oranıyla belirlenen TML'nin mevcudiyetinin karnitin biyosentez oranını sınırladığını önermektedir. Karaciğer ve kaslar birlikte 24 saat içinde protein parçalanımından yaklaşık 2 mMol TML üretmektedir (Rebouche 1982). Günlük yetişkin bir ratta üretilen karnitin yaklaşık 3mMol olduğu tahmin edilmektedir (Cederblad 1976). Karaciğer ve kaslar birlikte tüm vücut protein turnover'nın yaklaşık yedide birinden sorumlu olduğu için, total protein turnover karnitin biyosentezi için yeterince substrat sağlamaktadır (Rebouche 1982). Karnitin ve türevlerinin ratlara uygulandığı çalışmalar karnitin biyosentezinin metabolitlerinin bir derecede biyosentetik enzimlerin aktivitelerini regüle ettiğini rapor etmektedir. %1 karnitin ilaveli diyetle beslenen ratlarda hepatic BBD aktivitesi; ilave edilmeyen ratların karaciğerindeki aktivitesiyle karşılaştırıldığında %37 düzeyinde önemli oranda düşük belirlenmiştir. Buna rağmen %1 butürobetain ile beslenen ratlarda, BBD'nin spesifik aktivitesi %57 artmıştır. Renal TMLD spesifik aktivitesi ise hem karnitin hemde bütürobetainden etkilenmemiştir (Rebouche 1983). Normal diyetle karnitin ve bütürobetain içeriği çok daha azdır ve bu nedenle muhtemelen fizyolojik şartlar altında karnitin tarafından feeb-back inhibisyonu ve/veya bütürobetain tarafından BBD aktivitesinin stimülasyonu karnitin biyosentezinin önemli bir düzenleyici mekanizması değildir. Egzojen karnitin türevinden yüksek düzeyde karnitin sentezi; TML ve bütürobetainden karnitin sentezlemek için enzim kapasitesi her zaman kullanılanı çok daha büyük olmaktadır. Bu sadece TML mevcudiyetinin karnitin biyosentezi için hız sınırlayıcı görüşünü de desteklemektedir. Bilinmeyen bir mekanizma ile ratların uzun süren açlığı (karaciğer ketojenik kapasitesine paralel olarak) karaciğer karnitin düzeyine önemli bir artışa sebep olmaktadır (McGarry ve ark 1975, Robles-Valdes ve ark 1976). Açlık esnasında TML'nin üriner seviyesi beslenme değerlerine göre %2-6 daha düşmektedir. Karnitin ve bütürobetainin

üriner ekskresyonu ayrıca beslenenlere göre sırasıyla %13 ve % 33 düzeyinde düşmektedir (Sandor ve Hoppel 1989).

Gebeliğin son dönemi esnasında karaciğer karnitin seviyesi 6 kat'a kadar artmaktadır. Bu durum çok muhtemelen süt yağının yağ asitlerinden enerji edilsin diye yeni doğana karnitin kaynağı sağlamak için oluşmaktadır (Paul ve ark 1986). Karnitin bu yüksek seviyesi postpartum 3.güne kadar devam etmektedir, fakat daha sonra aniden düşmekte ve 9. günde normal değere geri dönmektedir (McGarry ve ark 1975). İşaretli bütürobetain enjeksiyonu göstermektedir ki; bütürobetainin tamamen anne karaciğerinde karnitine dönüşmekte ve daha sonra süt aracılığıyla yavruya ulaşmaktadır. Bir tiroit hormonu olan tiroksinin karaciğer karnitin seviyesini artırdığı rapor edilmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada troksin verilmesi karaciğerde hem karnitin konsantrasyonunu hemde BBD aktivitesini 2 kat artırmıştır (Pande ve Parvin 1980).

1.5. L-karnitinin Emilimi

Besine ilave olarak 20–500 mg/kg doz oranlarında L-karnitin verilmesinin birçok hayvanın plazma L-karnitin seviyesini yükselttiği kaydedilmiştir (LaCount ve ark 1995). L-karnitin bağırsaklarda aktif ve pasif olarak emilmektedir. Transport kapasitesi glukoz ve aminoasitlere göre düşüktür. L-karnitin kana salınmadan önce ince barsaklarda esterleştirildiği düşünülmektedir. Oral uygulamadan sonra ince barsaklarda karnitin emilimi sonrası kan plazması karnitin konsantrasyonundaki artışlar rapor edilmiştir (Harris ve ark 1995). Karnitin hem sature aktif sodyuma bağlı mekanizma hemde nonsature pasif difüzyonla proksimal jejenumlardan emilmektedir. Sodyuma bağlı aktif transport mekanizması tavşan ve ratların izole ince barsak segmentlerinde identifiye edilmiştir (Gross ve Henderson 1984). Diyetle daha yüksek karnitin konsantrasyonlarında karnitin üst jejenumda aktif absorpsiyonu muhtemelen pasif difüzyon ile paralel seyretmektedir (Li ve ark 1992). İleumdan karnitin absorpsiyonu sadece pasif difüzyonla yer almış görünmektedir. L-karnitin absorpsiyonu D-karnitin, asetil karnitin veya gama butürobetainin yüksek konsantrasyonu mevcudiyetinde rekabete dayalı inhibe edilmektedir (Shaw ve ark 1983). Karaciğer L-karnitini portal dolaşımdan almakta ve daha sonra tekrar dolaşıma vermektedir. L-karnitin esterleri ayrıca karaciğerden safraya da (enterohepatik siklus) geçmektedir. L-karnitin ve L-karnitin esterleri renal

glomeruluslarca kolayca filtre edilmektedir. Normal L-karnitin durumunda serbest L-karnitinin % 98 düzeyinde tubülüsler aracılığıyla emilmektedir (Stadler ve ark 1993). 10 gr L-karnitin uygulaması (besinle veya özeftagal) sonrası 24 saat boyunca renal karnitin ekskresyonunda herhangi bir artış görülmemiştir (Harris ve ark 1995). Diğer taraftan 10 gr karnitin intravenöz uygulandığında %80-90, 24 saat içinde elimine edilmiştir. 10 gr karnitin oral uygulamasından sonra renal eksreksyonda görülen hafif bir artış plazma konsantrasyonunun renal eşiğe ulaşmayı başaramadığını göstermektedir. Buradan oral olarak uygulanan karnitin intestinal absorpsiyonunun karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmüştür. Karnitin intestinal absorpsiyonu adultlardan daha çok ihtiyaç duyan büyüyen hayvanlarda daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, eritrositlerin L-karnitini alıkoyma yeteneği gösterdiği belirlenmiştir (Rizza ve ark 1992).

1.6. L-karnitin Fiziolojik Fonksiyonları

İnsan vücudu yaklaşık 20-25 g L-karnitin içermektedir. Ayrıca ilave olarak her gün 100-300 mg diyetle alınabilmektedir, zengin diyetle 1000 mg'a kadar almak mümkündür. 20 mg/kg CA'a kadar L-karnitin (1-2 g/gün 50-100 kg CA sırasıyla) güvenli olup beslenme amacına hizmet ettiği belirtilmektedir. Sağlıklı kişilerde günlük L-karnitin ihtiyacı insanlarda 1200 mg'a kadar çıkabilmektedir (Siebrecht 2000). İnsan çalışmalarında L-karnitin ihtiyacını karşılamak için 100-1500 mg arası L-karnitin uygulandığı görülmektedir, buda 20-50 mg/kg CA L-karnitine karşılık gelmektedir. Günlük 50 mg/kg CA'dan daha fazla dozajlarda L-karnitin uygulaması bazı tıbbi tedavi amaçlı denenmektedir (örneğin asidemi). Bu durumlarda L-karnitin uygulaması 100-670 mg/kg CA seviyesine ulaşabilmektedir (Wendel 1987).

L-karnitin yaklaşık % 75 diyetten elde edilmektedir. Biyolojik olarak aktif stereoizomer olan L-karnitin ette ve diğer hayvansal gıdalarda önemli düzeydedir. Bu nedenle sıkı vejeteryanlar diyet karnitinleri oldukça düşük düzeyde almaktadır (Krähenbühl 2000). Vejeteryan diyetler hem potansiyel faydalara hem de tüketici için risklere sahiptir. L-karnitin sebzelerde hemen hemen yok düzeyinde olduğu için potansiyel risklerden birisi karnitin eksikliğidir. L-karnitin memeli dokularında hazır bulunmaktadır ve hücrel enerji metabolizmasında önemli faktörler sunmaktadır (Bremer 1983). Besinle alınan L-karnitin çoğu et ve et ürünlerinde bulunmaktadır. Sıkı vejeteryanlar her gün 5 mg'dan daha az L-karnitin almaktadırlar ve böylece

karnitin ihtiyaçlarını tamamen biyosenteze baėlamaktadır (Rebouche 1992). Karnitin biyosentezi metiyonin ve lizinle bařlamaktadır ki bu iki amino asit bitkilerde dűřük seviyededir. Bu nedenle sıkı vejeteryanlar muhtemelen karnitin eksikliėi geliřtirmektedirler. Bir çalıřmada 7 ay boyunca karnitinsiz diyetle beslenen ratların, yaklaşık %50 plazma ve doku karnitininde dűřűřlere sahip olduėu gözlenmiřtir (Heinonen ve Takala 1994). Buna raėmen doku karnitin depolarındaki bu dűřűř; hepatik yaė asit metabolizmasında ve fiziksel performansdaki dűřme ile iliřkilendirilmemiřtir. Bu gözlemden; doku karnitin içeriėinin hala karnitin metabolizmasına karıřan önemli enzimlerin (karnitin palmitoltransferaz (CPTI ve II ile karnitin asetiltransferaz (CAT) ve karnitin tranporteaz) K_m deėerlerinin üzerinde olduėu anlařılmaktadır. Diėer taraftan daha dűřűk karnitin konsantrasyonlarında hepatik yaė asit metabolizmasının dűřmesine paralel olarak iskelet kası ve kalp gibi organ fonksiyonlarının da dűřűėü belirlenmiřtir (Nakajima ve ark 1997). Sıkı vejeteryan diyetle beslenen insanlarda plazma karnitin konsantrasyonu ve renal karnitin ekskresyonunun azaldıėı gösterilmiřtir (Lombard ve ark 1989). Bu çalıřmada ayrıca diyet karnitin konsantrasyonunun azalması oranında renal karnitin klirensinin de azaldıėı belirlenmiřtir. Bu durum karnitin renal kaybını azaltmak için renal karnitin transport sisteminin up- regűlasyonunu göstermektedir. Karnitin doku konsantrasyonu %50'nin altına dűřmesi fiziksel performans ve organ fonksiyonlarında önemli dűřűřlere sebep olmaktadır.

Yaė oranı fazla diyetle beslenen tavřan ve maymunlarda serbest L-karnitin konsantrasyonunda ki artıřa paralel olarak, plazma trigliserit seviyesinin arttıėı rapor edilmiřtir. Konjenital hiperlipidemili tavřanlarda, L-karnitin ilavesi plazma trigliserit seviyesini yaklaşık %5-40 oranında dűřűrműřtir (Bell ve ark 1987)

Yaė asitlerinin mitokondriyel tűketimindeki katalitik fonksiyonu ve yoėun açil kalıntıları için bir tampon olarak metabolik fonksiyonu, L-karnitin bařlıca pratik önemini vermektedir. L-karnitin'e katalitik fonksiyonu için dűřűk miktarlarda ihtiyaç duyulurken, metabolik fonksiyonu için serbest L-karnitin, L-karnitin esterlerine dűnűřtürűlmekte, büyük miktarlara ihtiyaç duyulmakta ve hemen hemen tamamen kullanılmaktadır (Harmeyer 2002).

Mitokondriyel membranın dış ve i kısımlarında bulunan 3 enzim enerji üretimi için önem arz etmektedir. Dış mitokondriyel membranda, L-karnitin-palmitoil

transferaz I enzimi aracılığıyla, açil-KoA'dan açil-L-karnitin şekillenmektedir. L-karnitin/açil-L-karnitin translokaz, açil-L-karnitini mitokondriyel membranın iç tarafına geçirmektedir. Karnitin-palmitoil transferaz II iç mitokondriyel membranda bulunmakta ve açil-KoA oluşumunda görev almaktadır. Açil-KoA β -oksidasyon olarak adlandırılan bir işlem boyunca metabolize olur ve en sonunda propiyonil KoA ve asetil-KoA elde edilir (Rebouche 1999, Arrigoni ve Caso 2001). Uzun zincirli yağ asitleri önemli enerji kaynağıdır. Yağ asitleri lipoliz sonucu şekillenmekte ve kanda albümine bağlı olarak taşınmaktadır. Daha sonra plazma membranındaki transport proteinleri aracılığıyla dokular tarafından alınmaktadır. Sitoplazmada serbest yağ asitleri yüksek düzeyde mevcut olan yağ asit bağlayıcı proteinlerle birleşmektedir. Dokuların metabolik gereksinimlerine göre yağ asitleri ya trigliseritlere ya da membran fosfolipitlerine dönüştürülmekte yada enerji üretimi için mitokondride oksidize olmaktadır. Öncelikle yağ asitleri açil-KoA'larca aktifleştirilmektedir. Bu reaksiyon mikrozomlarda ve mitokondrilerde mevcut bir enzim olan uzun zincirli açil-KoA sentetaz tarafından katalize edilmektedir (Kerner ve Hoppel 2000). Mitokondriyel yağ asidi oksidasyonu açlıkta ATP oluşumu için önemli bir metabolik yoldur. Yine bunlar karaciğerde keton cisimcikleri oluşumu için asetil-KoA sunmaktadır. Kalp ve iskelet kası için ise bu asitler başlıca enerji kaynağıdır. Uzun zincirli açil-KoA sentetaz; endoplazmik retikulum, peroksizom ve dış mitokondriyel membran ile ilişkili bir enzimdir. Orta zincirli açil-KoA sentetaz mitokondriyel matrikste bulunmaktadır. Kısa zincirli açil-KoA sentetaz hem sitozolde hem mitokondriyel matrikste vardır. Serbest KoA ve açil-KoA için iç mitokondriyel membran bir bariyer olduğundan yağ asit rezidüleri L-karnitin esterleri olarak bu membrandan geçmektedir. Mitokondriyel dış membranda bulunmakta olan L-karnitin palmitol transferaz yağ asit rezidülerini KoA'dan L-karnitine transfer etmektedir. Sonuçta yağ açil-L-karnitinler açil-L-karnitin translokaz aracılığıyla iç mitokondriyel membrana geçmektedir (Harmeyer 2002).

Sığır karaciğer dokusuna L-karnitin ilavesi palmitat parçalanımını 6 kata kadar artırmıştır (Drackley ve ark 1991). Bu durumda aynı zamanda trigliserit sentezi önemli düzeyde inhibe edilmektedir. Yeni doğan domuz yavrularında kalp ve karaciğer preparatlarında Palmitol KoA'nın metabolik oranı L-karnitinle *in vitro* önemli düzeyde artmıştır (Honeyfield ve Froseth 1991). L-karnitin yağların yanmasına katkı sağlamak ve lipogenezi inhibe etmektedir. Yağ asiti kullanımı ve

enerji oluşumu için öncelikle β -oksidasyon ile yanmaları ve daha sonra sitrat siklusuna geçmeleri için mitokondriye taşınmaları gereklidir. Hücrelere girdikten sonra yağ asitleri aktifleştirilmekte böylece mitokondriye girmeden önce koenzim A ya bağlanmakta acil-KoA bileşikleri şekillenmektedir. İç mitokondriyel membran acil-KoA bileşiklerine geçirgen değildir. Aktifleşen acil rezidüleri bu nedenle iç mitokondriyel membranda koenzim A'dan L-karnitine transfer edilmektedir. Çünkü iç mitokondriyel membran acil-karnitin için özel transport proteinlerine (translokaz) sahiptir. Mitokondride reaksiyon ters döner ve acil L-karnitin tekrar Koenzim A ya bağlanır. L-karnitin tekrar dış tarafa sitozole translokaz enzimiyle acil L-karnitin ile 1:1 oranında taşınır. Bu siklusda mitokondriyel L-karnitin içeriği değişmemektedir ve L-karnitin tüketilmemektedir. Söz konusu bu süreç " L-carnitine Shuttle"ı olarak adlandırılmaktadır (Harmeyer 2002). L-karnitin başlıca uzun zincirli yağ asitlerinin (zincir uzunluğu 14 karbondan daha fazla olan ($> C_{14}$) yağ asitleri) mitokondriye transportunu sağlamaktadır (Benevenga ve ark 1989). Bir araştırmada; domuz yavrularında erken dönemde gelişen potansiyel enerji açığından kaynaklanan yaşam kayıplarını minimize etmek için yüksek miktarda orta zincirli yağ asitleri (C_6 - C_{12}) L-karnitinle beraber verildiğinde istenen bir fayda sağlanamamış ve L-karnitin bu mekanizmada önemli olmadığı vurgulanmıştır (Bremer 1983). Buna rağmen sonraki araştırmalar; L-karnitin orta zincirli trigliseritlerin mitokondriye taşınmasını kolaylaştırmakta ve β -oksidasyonunda açığa çıkan asetil-KoA'nın transportunu regüle ettiğini rapor etmiştir. Yeni doğmuş ve kolostrum verilmeyen domuz yavrularında oragastrik lavaj ile orta zincirli trigliserit ve L-karnitin uygulaması sonucu plazma ve idrarda önemli düzeyde L-karnitin esterlerinin konsantrasyonunda artışlar olduğu ve serbest L-karnitin: L-karnitin esterlerinin oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (Heo ve ark 2001). Orta zincirli trigliseritlerin oksidasyon oranı üzerine L-karnitin etkisi insanlarda da belirlenmiştir (Rossle ve ark 1990).

Bir asetil tamponu olarak kabul edilen L-karnitin ikinci fonksiyonu kas ve karaciğer metabolizması için önemlidir. Bu mekanizmanın çalışması için büyük miktarda L-karnitine ihtiyaç duyulmaktadır. L-karnitin bu ikinci fonksiyonu; yağ asitlerinin yanmasına karışan substart ve ara ürünlerdeki L-karnitin konsantrasyonları karşılaştırıldığında daha iyi anlaşılmaktadır. Buna göre kaslardaki serbest L-karnitin konsantrasyonu, enerji metabolizmasına karışan diğer ara

basamaklardaki L-karnitin konsantrasyonundan 10 kattan 100 kata kadar daha yüksektir. L-karnitin kaslarda mmolar konsantrasyonda oluşmaktadır, buna rağmen enerji metabolizmasında bu miktar mikromolar düzeyindedir. Bu yüksek oran L-karnitin'n bir asetil KoA deposu gibi hareke etmekte olduğunu bize göstermektedir (Harmeyer 2002).

Asetil tamponu olarak L-karnitin'in fonksiyonu, aktifleşen yağ asidi miktarı ve çıkan asetil-KoA miktarı hücrelerin oksidatif ihtiyacını ve oksidatif kapasitesini geçmesi halinde baş göstermektedir. Asetil-KoA'nın akümüasyonu belirli bir konsantrasyonda toksik etkiler oluşturmaktadır. Fazla miktardaki asetil grupları detoksifiye etmekte ve serbest KoA artışı engellenerek asetil-KoA/KoA havuzu korunmaktadır (Nemoto ve ark 2001). Kaslardaki serbest L-karnitin konsantrasyonu diğer enerji metabolizmasına karışana göre çok yüksektir. L-karnitin kaslarda milimolar (mmol) konsantrasyonda bulunurken enerji metabolizmasında bu miktar mikromolar (μmol) düzeyindedir. Böylece L-karnitin kaslarda bir asetil-KoA deposu gibi hareket etmektedir. Yoğun egzersiz ve son derece yüksek lipolitik aktivitede (örneğin gebeliğin son döneminde yüksek verimli sütçü sığır ve koyunlarda görüldüğü gibi) normalde istirahat esnasında domuz, köpek ve atlarda L-karnitin'in yaklaşık % 98'i serbest L-karnitindir geri kalan kısım ise acil L-karnitin'dir. İhtiyaç durumunda serbest L-karnitin asetil gruplarına bağlanmaktadır. Sığırlarda laktasyonun pik döneminde olduğu gibi lipoliz artışlarında L-karnitin asetil tamponu olarak görev yapmaktadır. Yağ asitlerinin yıkımlanması ve lipoliz sonucu yüksek miktarda açığa çıkan asetil-KoA'nın asetil grubu L-karnitine geçmekte ve böylece asetil L-karnitin şekillenmekte ve karaciğerden kana geçmektedir. Diyabet ve açlık durumlarında plazma total L-karnitin düzeyi artmaktadır (Harmeyer 2002).

Oksidatif mekanizmayla üretilen enerji aktif kas için yeterli değilse ATP eksikliği glikoliz yoluyla elde edilmekte ve pirüvat oluşumu sonrası laktat veya asetil-KoA şekillenmektedir. Hipoksi derecesine göre pirüvattan oluşan asetil-KoA serbest L-karnitin ile tepkimeye girmekte ve asetil L-karnitin oluşturmaktadır ve böylece de asetil-KoA ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Bu mekanizma için önemli miktarlarda L-karnitine gereksinim duyulmaktadır. Ketotik sığırların sağlıklı sığırlara göre kan ve sütlerinde yüksek miktarda asetil L-karnitin bulunduğu için L-karnitin'in tampon özelliği ketotik olgularda önemli görevler üstlenmektedir. L-karnitin uygulaması köpeklerde deneysel ketozis ile yaşam tehdit edici asidozun akut

semptomlarını önemli oranda düzelttiği belirtilmektedir (Brockhuysen ve ark 1965, Cital ve ark 1999).

Çalışan kaslarda oksidatif süreç tarafından üretilen enerji eğer kas aktivitesi için yetersiz ise ATP eksikliği aktivitenin seviyesine bağlı olarak glikoliz yoluyla sağlanmaktadır. Bu süreç pirüvat ile sonlanır ve buda daha sonra ya laktata yada asitil KoA ya dönüşmektedir. Artan hipoksi durumunda asitil KoA'nın dönüşümü ilk bakışta boş görünebilir çünkü sitrat siklusunda enerji kullanımı oksijen eksikliğinden dolayı düşmektedir. Buna rağmen yinede piruvatın asetil KoA ya dönüşmesi faydalı olabilmektedir, çünkü daha sonra asetil KoA serbest L-karnitin ile tepkimeye girmekte ve asetil L-karnitin oluşturmaktadır. Böylece de asetil KoA reaksiyon yolundan uzaklaştırılmaktadır. Bu fonksiyon için katalitik miktarlardan daha büyük miktarlarda L-karnitine ihtiyaç duyulmaktadır. Ağır egzersizden sonra serbest L-karnitin miktarı % 98'den % 10'lar düzeyine inmekte ve aynı zamanda asetil L-karnitin seviyesi yükselmektedir. Yine kan L-karnitin miktarı da fiziksel aktiviteden sonra artmaktadır (Zeyner ve Harmeyer 1999).

1.7.L-Karnitin Eksikliği ve İlavesi

Konjenital veya deneysel olarak oluşturulan L-karnitin eksikliğinde görülen semptomlardan bazıları başlıca lipit damlalarının oluşmasında kaslardaki yağ birikimi, kas zayıflığı, musküler ağrı (miyalji), çabuk yorgunluk ve bitkinliktir (Fritz ve Arrigoni-Martelli 1993). Progresif kardiyomyopati (kalp kası zayıflığı) L-karnitin eksikliği klinik olarak kısa sürede gelişmektedir. Eğer bu durum primer L-karnitin eksikliğinden kaynaklanıyorsa L-karnitin takviyesiyle iyileştirilebilmektedir. L-karnitin metabolizmasına ait bozuklukların varlığı hayvanlarda da rapor edilmiştir (Van Kempen ve Odle 1995).

L-karnitin eksojen diyet bileşeni olarak alınmasına ve endojen olarak sentezlenmesine rağmen hem primer hem de sekonder eksiklikleri meydana gelmektedir. Karnitin eksikliği edinsel veya doğumsal metabolizma probleminin sonucu olabilmektedir (Stanley 2004). Erken doğum, bozulan sentez ve yetersiz renal tübüler rezorpsiyon karnitin eksikliği gelişimi için bir risk faktörüdür (Evangeliou ve Vlassopoulos 2003). Karnitin eksikliği; kardiyomyopati, konjestif kalp yetersizliği, ensefolopati, hepatomegali, çocuklarda bozulan büyüme ve gelişme ve nöromusküler bozukluklarla sonuçlanabilir. Primer karnitin eksikliği, nadir olmasına rağmen

karnitinin düşük plazma, eritrosit ve doku seviyesiyle karakterize edilmektedir. Genellikle kas yorgunluğu, kramplar ve egzersizi takip myoglobinemi görülmektedir. Ayrıca, kronik karnitin eksikliğinin semptomları da başlıca hipoglisemi, progresif miyostenia, hipotoni ve letarjiyi içermektedir. İntestinal rezeksiyon, şiddetli enfeksiyon ve karaciğer hastalığıyla indüklenebilmesine rağmen sekonder karnitin eksikliği ayrıca nadirdir ve en yaygın kronik renal yetersizliğinde diyalizle görülmektedir. Karnitin eksikliğiyle ilgili diğer bazı durumlar ise kanser, diyabet, alzheimer hastalığı ve kalp yetersizliğidir. Kronik eksikliğin patolojik göstergeleri iskelet kasları, kalp kası ve karaciğer içinde nötral lipit akümüasyonu, kas fibrillerinin parçalanması, iskelet kası ve düz kas içinde mitokondrinin büyük agregatlarının akümüasyonunu içermektedir (Evangelidou ve Vlassopoulos 2003).

Anorkeziya nevrozalı hastalarda L-karnitin ve adenzil kobalaminin kombine kullanımı vücut canlı ağırlık kazancını hızlandırmayı, gastrointestinal fonksiyonu normalize etmeyi, yorgunluğu azaltmayı ve fiziksel performansı iyileştirmeyi başardığı gösterilmiştir (Korkina ve ark 1992). Yine aynı kombinasyon, infantil anoreksili çocuklarda da iştah açılmasına neden olmuştur. Klinik bir çalışmada uzun süreli L-karnitin uygulaması koşma hızını iyileştirdiği, ortalama oksijen tüketimini ve kalp atım hızını artırdığı rapor edilmiştir (Swart ve ark 1997). Diğer bazı araştırmada egzersizin başlangıç durumuna göre maksimal oksijen alımını artırdığı, plazma laktatını azalttığı rapor edilmiştir (Vecchiet ve ark 1990). L-karnitin (900-3000 mg/ gün) stabil anjina'lı hastalarda iskeminin ECG indeksini azalttığı, egzersize toleransı orta derecede iyileştirdiği gösterilmiştir. L-karnitin alan anjina hastaları fonksiyonel iyileşmeye (dinlenmede prematur ventriküler kontraksiyon sayısında bir azalma, maksimal sistolik atriyal kan basıncında bir artış, maksimal efor esnasında ST segmentinde bir azalma ile karakterize olarak) sahipti (Evangelidou ve Vlassopoulos 2003).

Periferik vasküler hastalık vakalarında 3 hafta boyunca 2 g günde iki kez L-karnitin uygulaması ortalama 174 dakikadan 360 dakikaya kadar yürüme mesafesini iyileştirmiştir (Brevetti ve ark 1988). Sağlıklı durumlarda L-karnitin yağ asidiyle indüklenen endotelial disfonksiyonu (ki tip 2 diyabet veya obezitede görülen durum simüle eden) inhibe ettiği bulunmuştur (Shankar ve ark 2004).

L-karnitin ilavesi kardiyojenik şok'a bağlı metabolik asidozu ve hospitalize bireylerde survival oranını iyileştirdiği rapor edilmiştir (Corbucci ve ark 1991, Corbucci ve ark 1993). Yine dilate kardiyomiyopati tarafından sebep olunan kalp yetersizliğini tedavi etmek için uzun süreli günlük 2 g düzeyinde L-karnitin verilmesi survival oranını, ejeksiyon fraksiyonunu, Weber klasifikasyonunu, kardiyopulmoner egzersiz testinin maksimal zamanını, pik vO_2 tüketimini, arteriyel ve pulmoner kan basıncını ve kardiyak output'u iyileştirmeye sonuçlanmıştır (Gurlek ve ark 2000, Rizos 2000). 12 ay boyunca günlük 4 g L-karnitin uygulaması kontrol grupla karşılaştırıldığında miyokard enfarktüsünde mortalite düzeyini önemli oranda düşürmüştür. Yine anjinal ataklarda ve kalp atım oranında da önemli iyileşmeler görülmüştür (Gurlek ve ark 2000). Günlük 2-3 g L-karnitin hiperlipidemi hastalarında; total ve LDL-kolesterolde azalma ile plazma apolipoprotein A-1 ve BB seviyesinde artışlara neden olarak lipit profilinde önemli iyileştirmeler sağlamıştır (Fernandez ve ark 1992). Yine uzun dönem yüksek doz (2 g/gün) L-karnitin ilavesi trigliserit seviyesini düşürmüştür. Yapılan bir araştırmada kanser hastaları karnitin eksikliği göstermiş ve bu eksiklik önemli bir yorgunluk sebebi olarak ifade edilmiştir. Hastalarda 250 mg/gün dozunda L-karnitin uygulamasıyla tedaviye başlanmış ve doz 500 mg ve maksimum 3 g/gün olarak denenmiştir. Uygulamadan bir hafta sonra hastalarda yorgunluk, depresyon ve uyku kalitesinde düzelme görülmüştür. Yine kronik yorgunluk sendromunda düşük serbest karnitin, total karnitin ve açilkarnitin düzeyine rastlanmıştır. Sözkonusu çalışmada klinik semptomoloji, total ve serbest karnitin seviyeleri arasında önemli bir korelasyon gözlenmiştir (Plioplys ve Plioplys 1995).

L-karnitinin etanol ile indüklenen yağlı karaciğerli hayvanlarda düzelmelere neden olduğu belirtilmektedir (Sachan ve ark 1984). Kronik hepaptit B'li çocuklarda plazma L-karnitin seviyesi düşük bulunmaktadır. Ayrıca karaciğer fibrozisi ve inflamasyonunun derecesine göre karnitin seviyesi değişmiştir (Selimoğlu ve Yagci 2004). Hepatit C, diyaliz ve düşük serbest karnitin seviyesi gösteren bir hastada intravenöz L-karnitin verilmesi üç saat içinde hastayı komadan normal duruma getirmiştir (DaVanzo ve Ullian 2002). Yine 60 gün boyunca günde iki kez L-karnitin uygulaması hepatik ensofolapatili hastalarda açlık serum amonyak seviyesini önemli düzeyde düşürmüştür. Mental fonksiyon L-karnitinle önemli düzeyde iyileştirilmiştir. Araştırmacılar L-karnitin beyin ve kan amonyak seviyesini

ürogenezi stimüle etmeyle düşürdüğünü savunmaktadır. L-karnitinin günlük infüzyonu (6 g) 4 ay boyunca, antiretroviral terapi almayan HIV pozitif vakalarında CD4 sayısında bir artışa neden olmuştur. Yine 6 g L-karnitin 2 hafta boyunca uygulanması zidovudiline ile tedavi edilen AIDS hastalarında immunitede bir iyileşme ve serum tümör nekrozis faktör alfa seviyesinde bir azalmaya neden olmuştur (De Simone ve ark 1993). L-karnitin bazı dokularda tiroit hormon aktivitesinin periferik antagoisti olduğuna inanılmaktadır. Bir çalışmada L-karnitin hipertroidizmi engellemiştir (Benvenega ve ark 2001). Oral L-karnitin uygulamasının 4 ay boyunca 3 g/gün dozunda sperm sayısında, kalitesinde ve motilitesinde önemli iyileşmelere neden olduğu belirtilmektedir (Vitali ve ark 1995). L-karnitin renal yetersizlik gösteren hastalarda yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Oral veya intravenöz ilavesi renal anemi, kardiyak disfonksiyon, insülin direnci, lipid anormallikleri ve oksidatif stres gibi diyalizle bağlı bazı bozuklukları azaltmaktadır (Elisaf ve ark 1998, Gunal ve ark 1999). Prenatal periyotta kadınlara verilen L-karnitin ve betametazon kombinasyonu hem respiratuvar distres sendromunu hemde prematür doğum mortalitesini azaltmıştır (Kurz ve ark 1993). Bir diğer çalışmada ise erken doğan bebeklere L-karnitin uygulaması apne sıklığı, ağırlık kazancı ve hastanede kalma süresini etkilememiştir (Whitfield ve ark 2003).

1.8. L-karnitinin Hematolojik Profil Üzerine Etkileri

L-karnitinin antioksidan ve antiapoptotik etkileri ile eritropoiezisi düzenleyici rolü bulunmaktadır. Renal eritropoietin (EPO) üretimindeki düşüş, kısalan eritrosit ömrü, oksidatif stres indüksiyonu ve apoptozisten dolayı eritropoiezisdeki azalma renal hastalardaki aneminin önemli bir sebebidir (Maines 1997). L-karnitin, RBC ömrünü uzattığı ve hemodiyaliz hastalarını da içeren hayvan ve insan çalışmalarında anemiye tedavi etmede faydalı olduğu gösterilmiştir (Calo ve ark 2005). L-karnitin ve açıl derivatları ile kültürize insan endotel hücrelerinin inkübasyonu, HEME oksijenaz-1 (HO-1) mRNA ve protein ekspresyonunu artırmıştır. İnsanlarda yapılan bir çalışmanın sonucu EPO'nun etkisi için HO-1'in önemini, *in vivo* ilgisini ve varlığını desteklemektedir. Bu durum kronik hemodiyaliz hastalarının EPO tedavisinin mononükleer hücre HO-1 gen ekspresyonunu artırdığını ve plazma antioksidan seviyesini iyileştirdiğini göstermektedir (Calo ve ark 2003). Ayrıca hemoglobin ve HO-1 ekspresyonu arasındaki yüksek korelasyon derecesinin, muhtemelen direk EPO etkisinden kaynaklandığı savunulmaktadır. Karnitin ilavesi

EPO'ya ve kronik hemodiyaliz hastalarındaki anemiye karşı cevabı iyileştirmesi karnitinin EPO ve HO-1 arasındaki ortaklığı göstermektedir (Hurot ve ark 2002, Calo ve ark 2005). Yine Kitamura ve ark (2005) ayrıca L-karnitin fare kemik iliği CFU-E kolonilerindeki artışı indüklediğini rapor etmiştir.

L-karnitin eritrosit sitabilitesini etkileyebilmektedir ve bu eritrosit yaşam süresi üzerine yararlı bir etki olarak görülmektedir (Bommer 1999). Trovato ve ark (1982) L-karnitin retikulosit sayısını artırdığını göstermişlerdir. Diyaliz hastalarında eritrosit sürvivalı çok önemli oranda azalmıştır. Deneysel çalışmalar ve bazı klinik uygulamalar L-karnitin eritrosit sürvivalını artırdığını, ozmotik direnç, Na^+/K^+ -ATPaz gibi birçok eritrosit karakteri üzerine de etkili olduğunu göstermektedir: Arduni ve ark (1990), bozulan eritrosit stabilitesinin L-karnitin ile düzeltildiğini buna rağmen eritrosit deformabilitesinin etkilenmemiş kaldığını rapor etmiştir. L-karnitin plazma membranını şekillendiren lipidlerin alımını iyileştirmeye eritrosit membranını stabilize ettiği belirtilmektedir. Asetil karnitin radyoaktif karbonunun fosfolipit ve trigliserit fraksiyonlarında (eritrosit membranının ana komponenti) toplandığı gösterilmiştir. Karnitin ayrıca eritrosit membranının Na^+/K^+ pompası gibi fonksiyonel özelliklerini de ayrıca etkileyebilmektedir. Bu pompa eritrosit binkonkav diskoid şeklinin sürdürmesi için önemlidir. Eritrositlerdeki Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin inhibe edildiği üremik hastalarda L-karnitin ilavesi bu pompa aktivitesini düzeltmiştir (Labonia ve ark 1987). L-karnitin serbest yağ asitlerinin oksidasyon için mitokondriye dağılımını artırmakta ve plazma konsantrasyonu bu serbest yağ asitlerinin düşmektedir ve Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonu geri çevrilmektedir. Ratlardaki L-karnitin ilavesi sonucu görülen daha uzun eritrosit yaşam ömrü buna bağlanmaktadır. Bir çalışmada karnitin uygulaması rat eritrositlerinin ozmotik direncini artırmıştır (Bayon ve ark 1993). Matsumura ve ark (1996) kronik hemodiyaliz hastalarında eritrositlerin ozmatik stabilitesinin azaldığını bulmuş ve çalışmalarında plazma total karnitin ve açıl karnitin konsantrasyonu ile hemoliz arasında direk bir korelasyon olduğunu belirlemişlerdir.

Lenfosit ve granülosit karnitin konsantrasyonundaki artışlar, immunglobin oluşumu ve fagositoz esnasında artan metabolik durumu yansıtabilmektedir (Karlic ve Lohninger 2004). Granülositler içine L-karnitin alımı multiple travma ve bakteriyel enfeksiyolar gibi yangısel bozukluklarda rapor edilmiştir. Crohn hastalığında (kronik yangısal barsak hastalığı) T-lenfositlerde karnitin

konsantrasyonu artmış olarak belirlenmiştir (Adlouni ve ark 1988, Demirkol ve ark 1994). Yine edinsel immün yetersizlik sendromlu hastaların serum karnitin düzeyi normalden periferik kan mononükleer hücrelerin intraselüler karnitini tükenmekte olup serum karnitininin selüler konsantrasyonla sıkı bir refleksiyon yansıtmadığı görülmektedir (De Simone ve ark 1994). Edinsel immün yetersizlik sendromlu hastalarda iki hafta boyunca yüksek L-karnitin ile (6 g/gün) tedavi edildiğinde uygun intraselüler karnitin seviyesinin restorasyonuna yöneldiği bulunmuştur (De Simone ve ark 1993).

Yüzey glikoproteini Fas (CD95) aracılığıyla sinyal transduksiyonu, programlı hücre ölümünden sorumlu (apoptozis) en önemli yol olarak düşünülmektedir. L-karnitin Fas-ligandı ve Fas-reseptör sistemleri ile interaksyonu apoptozisi inhibe etmektedir. Fas reseptörü aracılığıyla sinyal transduksiyonu, asit sfingomiyolinazı (lizozomda) aktive etmekte, sonuç olarak sfingomiyolinin parçalanması ve seramid salınımı meydana gelmektedir. Asit sfingomiyolinazın ara inhibisyonu *in vivo* ve *in vitro* gösterilmiştir (Di Marzio ve ark 1997). Ayrıca kaspaz 3, 7 ve 8' in inhibisyonu ve mitokondriyel permeabilite geçişinin inhibisyonu L-karnitin ilavesiyle indüklenebilmiştir (Mutomba ve ark 2000). Karnitin diğer bir apoptotik mekanizması T-lenfositlerde belirlenmiş olup karnitin ilavesi ve böylece seramid azalması serumda insülin benzeri büyüme faktörü-1'in seviyesini stimüle etmiştir. Bu faktör mitokondriyel membranda apoptozis regülasyon proteini BCL-2-BAX'ın dimerizasyonunu inhibe etmiştir (Wang ve ark 1998).

Platelet fonksiyonu ve damar duvarı ile etkileşimi farklı mediyatörlerce düzenlenmektedir (Saluk-Juszczak ve ark 2010). Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin ikinci mesajcı olarak bu durumu modüle ettiği ve plateletlerin fizyolojik cevabını regüle ettiği rapor edilmiştir (Olas ve Wachowicz 2007). Hemostazisin regülasyonunda plateletlerin aktivasyonu merkezi bir rol oynamaktadır. Trombin, LPS gibi farklı agonistlerle plateletler aktive edildiğinde şekil değişikliği, adezyon, agregasyon ve granül içeriğinin salınımı meydana gelmektedir. Aktive edici ajana bağlı olarak plateletler değişik derecelerde stimüle edilmektedir. Aktivasyon esnasında serbest radikaller oluşmaktadır (Olas ve ark 2001). Kan plateletleri önemli derecede reaktiftir. Bunlar normalde non-adezivdir ve birbirlerine yapışmazlar. Buna rağmen klasik olarak kan damarları hasara uğradığında plateletler subendotel yüzeye yapışırlar ve aktiveşirler. Aktivasyonunun ilk basamağı spesifik platelet reseptörü

olan kollajenle agregasyon etkileşimidir. Etkileşimden sonra sinyal trombositlere geçer ve diğer sinyal mekanizmalarını tetikler. Sitolik kalsiyum yükselir, fosfolipaz C ve A₂'nin aktivasyonu ve platelet sekresyonu meydana gelir. Bu olayların ürünü ADP ve TXA₂'dir ve bunlar platelet agregasyon sürecine daha fazla platelet çekerler (Olas ve ark 2001). Platelet aktivasyonuna süperoksit anyonlarının ve diğer reaktif oksijen türlerinin artışı eşlik eder. Plateletlerde ROS üretimi; membran oksidazları, nitrik oksit sentaz ve araşidonik asit yolunu içeren çeşitli mekanizmalara bağlı şekillenmektedir. Yine ayrıca oluşan ROS sinyal aktivasyon yollarının farklı seviyelerine etkiyerek platelet agregasyonunun stimilatörü olarak hareket etmektedir. Örneğin ROS; nitrik oksiti inhibe etmeyle ve araşidonik asit metabolizmasını stimüle etmeyle, CA⁺² influksu ve trozin kinaz aktivasyonu gibi adımlarla platelet agregasyonuna neden olabilmektedir (Iuliano ve ark 1997). Kan plateletlerinde NADPH oksidaz ROS oluşumunda rol almaktadır ve bu enzim LPS gibi birçok agonist ile aktifleştirilerek kan plateletlerinde ROS'un düzeyini artırmaktadır. Platelet aktivasyonu esnasında araşidonik asit, membran fosfolipitlerinden salınmaktadır ve siklooksijenaz aracılığıyla MDA ile birlikte tromboksan A₂'ye metabolize edilmektedir. LPS gibi birçok uyarıcı platelet araşidonik asidinin enzimatik peroksidasyonuna ve süperoksit radikallerinin oluşumuna sebep olduğu rapor edilmiştir (Saluk-Juszczak ve ark 2000). Kan plateletlerinde araşidonat metabolitlerinin (siklooksijenaz aracılığıyla) sentezi ROS oluşumu ile eş zamanlı olarak yer almaktadır (Iuliano ve ark 1997). Yine fiziksel egzersiz stresi serbest radikal üretimine sebep olmakta ve organizmada oksidatif stresi indüklemektedir (Volek ve ark 2002). Akut ağır egzersizle indüklenen oksidatif stres, platelet aktivasyonunu etkilemektedir (Di Massimo ve ark 2004). Ayrıca fiziksel aktivite, serbest radikal oluşum oranı çeşitli koruyucu savunma mekanizmalarını zayıf düşürebilmekte lipit peroksidasyonunun ikincil ürünlerinin plazma akümüülasyonu ile sistemik oksidatif stresi indüklemektedir (Alessio 1993). L-karnitin yağ asitleri ile reaksiyona girmektedir ve böylece hücrelerin biyolojik fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Pignatelli ve ark (2003) karnitin araşidonik asit metabolizmasını ve kan platelet fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir. Araşidonik asit platelet aktivasyonunda ve bu hücrelerde NADPH oksidazın stimülasyonu ile serbest radikallerin oluşmasında anahtar role sahiptir. Araşidonik asit metabolizmasına müdahale eden karnitin platelet aktivasyonu ve oksidatif stres üzerine direkt etkiye sahiptir. Karnitin araşidonik asit ve kollajen tarafından çıkarılan

platelet süperoksid anyon oluşumunu inhbe etmektedir (Pignatelli ve ark 2003) fakat trombinle indüklenen platelet agregasyonu üzerine etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir (Triggiani ve ark 1999). Saluk-Juszczak ve ark (2010) trombin tarafından aktiveleştirilen plateletlerdeki endojen araşidonik asit ve süperoksit anyonu oluşumunun enzimatik peroksidasyonu üzerine ve ADP ile indüklenen platelet agregasyonu üzerine L-karnitin etkilerini incelemiştir. Söz konusu araştırmacılar karnitinin platelet aktivasyonunu (platelet agregasyonu, O₂- oluşumu ve tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) üretimi ölçülerek) düşürdüğünü gözlemlemiştir. Ayrıca karnitinin güçlü bir fizyolojik oksidan olan peroksinitrit (ONOO⁻) tarafından indüklenen tiol gruplarının oksidasyonuna karşı koruyucu olabileceğini belirlemiştir.

Akut faz cevap, infeksiyon, diğer bazı inflamasyon ve travmaya cevap olarak şekillenmekte ve ateş, anoreksiyle karakterize edilmekte ve ara metabolizmayı önemli oranda değiştirmektedir. Akut faz proteinleri olarak adlandırılan spesifik plazma proteinlerinin seviyesi bu durumlarda çok önemli seviyede artmaktadır. Ana akut faz proteini immun sistemde yangısel süreci regüle etmede, transport molekülü olarak rol almakta ve doku tamirinde koruyucu roller üstlenmektedir (Buyse ve ark 2007). Buyse ve ark (2007) tarafından yapılan bir çalışmada tavuklara LPS enjeksiyonu sonucu gelişen sistemik inflamasyonda diyet L-karnitin ilavesinin akut faz proteinlerini artırdığını göstermiştir. Akut faz proteini alpha-1 acid glycoprotein (AGP) nötrofille indüklenen inflamasyonu düzeltmekte ve yangısel hasarın bir çok modelinde koruyucu olmaktadır (Hochepped ve ark 2003). Söz konusu protein LPS ve L-karnitin beraber verildiği grupta önemli düzeyde artmıştır.

Bir çok çalışma lökositlerin farklı tiplerinde L-karnitin önemli metabolik fonksiyonlarını göstermiştir. Cress ve ark (1989) insan lenfosit ve mononükleer fagositleri arasında karnitin ve asetilkarnitin içeriğinde önemli farklıklar belirlemiştir. Aynı araştırmacılar daha sonra insan mononükleer fagositleri aktiveleştğinde asetilkarnitin/karnitin oranının düştüğünü bulmuşlardır (Kurth ve ark 1994). Yine diğer bir çalışma hastalık şartlarında insan lenfositlerindeki serbest karnitin seviyelerinin arttığını göstermiştir (Demirkol ve ark 1994). Bu çalışmalar karnitin metabolizmasının en azından kesin olarak aktivasyon cevabıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. AIDS hastalarında miyojenlere lenfositlerin proliferatif yanıtının oral L-karnitin uygulamasıyla güçlü bir şekilde iyileştirildiği rapor

edilmiştir (De Simone ve ark 1994). Griffin ve ark (1996) B-hücre lenfopenisi olan propiyonil koenzim A karboksilaz eksikliği taşıyan hastada IgG, IgM ve IgA seviyesinin düşüklüğünü göstermiştir. Bu araştırmacılar lenfopeninin organik asitlerin toplanmasıyla B-hücrelerinin hem maturasyonunun hemde proliferasyonunun inhibisyonundan köken aldığını tanımlamışlardır. Bu hastalarda L-karnitin tedavisi uygulandığında B-hücre lenfopenisi kaybolmuştur. Bu bilgi sitoselden toplanan organik asitleri taşımada L-karnitin detoksifiye edici aksiyonunu açıkladığı bulgusunu (Di Donata ve ark 1984) doğrulamıştır.

Deng ve ark (2006) Leghorn tipi tavuklara diyet L-karnitin uygulamasının etkisini araştırmak için kuluçka sonu bir günlük hayvanlara 4 hafta boyunca 100 ve 1000 mg/kg dozunda L-karnitin vermiş ve daha sonra da 8 hafta ticari pelet yemle toplam 12 hafta boyunca büyümeyi, lenfoid organ ağırlığını, humoral ve hücrel immun cevapları değerlendirmiştir. Diğer parametrelerde önemli değişiklik gözlenmezken sadece humoral immunitate artmıştır. Başka bir çalışmada broyler tavuklarına 100 mg/kg dozuna L-karnitin ilavesi bovine serum albuminine karşı immunglobulin-G'nin primer ve sekonder cevabını artırdığı belirlenmiştir (Mas ve ark 2000). Yine aynı şekilde içme sularına 1g/l L-karnitin ilavesi BSA-spesific IgG ve IgM cavabını yetişkin güvercinlerde artırdığı belirtilmiştir (Janssens ve ark 2000). Ekstra karnitin ayrıca fare hibridoma hücrelerince üretilen *in vitro* antikor üretimini stimüle etmiştir (Berchiche ve ark 1994). Selüler imunitedeki rolü hususunda karnitin yüksek konsantrasyonlarda lenfositlerde mevcut bulunmuş ve lenfosit apoptozisini inhibe etmiştir (Moretti ve ark 1998) ve mitogenlere karşı insan lenfositlerinin proliferatif cevabını artırmıştır (De Simone ve ark 1994). L-karnitin immun modülasyon rolü tam olarak bilinmemektedir fakat insülün, insülün benzeri faktör ve triiyodotronin gibi hormon sekresyonunu artırmada rol aldığı düşünülmektedir (Buyse ve ark 2001).

Karnitin metabolizması sepsisli hastalarda büyük çoğunlukla bozulmaktadır ve onların çoğunda hücrel seviyede ayrıca karnitin depoları tükenmektedir (Famularo ve ark 1997). Diğer taraftan karnitinlerin normal alımı ve metabolizması konakçı olarak insanın infeksiyonu ve etkili bir invazyonu için iki major determinant olan ortamda mikrobiyel gelişim ve sürvival için çok muhtemel temel bir gerekliliktir (Sleator ve ark 2003). Bir fare modelinde L-karnitin metabolik yolunun inhibisyonu *Tripanosoma* ile deneysel infeksiyondan sonra parazit çoğalmasının

önemli bir inhibisyonuyla sonuçlanmıştır (Manganaro ve ark 2003). Değişmiş karnitin metabolizması septik şoklu hastalarda muhtemelen endotoksin ile indüklenen doku hasarı ve multi organ yetersizliğinin patofizyolojisine katkı sağlamaktadır (Famularo ve ark 1997).

Karnitin yokluğunun endotoksine maruz kaldıktan sonra kardiyak performansı ters yönde (olumsuz) etkilediği gösterilmiştir ve bu sepsis sendromlu hastaların iyileşme ihtimalini ve sonucunu önemli oranda etkileyen bir faktör olarak görülmüştür (Penn ve ark 1998, Penn ve ark 1999, Trumbeckaite ve ark 2001). Yine bazı deneysel çalışmalar çeşitli öneriler sunmaktadır. Bu bağlamda vücut normal karnitin havuzunun sürekliliğini sağlamak; yetersiz hepatik lipogenez, hiper trigliseriteminin düzeltilmesi için önemlidir ve sepsisli hastalarda sık karşılaşılan metabolik düzensizlik sunan yağ asit oksidasyonu kas ve protein israfını düşürmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, tümör nekrozis faktör-a) üretimi de azalmıştır (Winter ve ark 1995).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurulundan araştırma için gerekli onay (2010/048) alınmış olup araştırmada materyal olarak sağlıklı canlı ağırlıkları 200-250 gr arasında olan 60 günlük 16 adet erkek Wistar rat kullanılmıştır. Çalışmada yararlanılan hayvanlar bakanlıkça onaylı yasal tedarikçiden (Ankara Kobay Aş.) temin edilmiştir. Deneysel uygulama boyunca hayvanların bakım, besleme ve barındırılmaları Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde yapılmıştır. Uygulamaya başlamadan önce, taşınmadan ve farklı ortamdaki kaynaklı stresleri minimuma indirmek için hayvanlar bir hafta süre ile çalışma ortamında tutulmuşlardır. Hayvanların deneme boyunca tutulacağı barınak ısısının ortalama 20°C olması sağlanmıştır. Hayvanlar standart rat yemi (Çizelge 2.1 Kobay A.Ş, Ankara) ile *ad libitum* beslenirken önlerinde sürekli temiz su bulunması sağlanmıştır. Deneme öncesi hayvanlar ortalama canlı ağırlıkları belirlenerek eşit iki gruba ayrılmışlardır (kontrol ve deneme). Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık uygulama sistemine göre ve 4'erli gruplar halinde özel rat kafeslerinde barındırılmışlardır. Kafes temizlikleri günlük olarak yapılmış ve kafeslerin altları odun talaşı ile yataklanmıştır.

Kontrol grubu ratlar 20 gün boyunca standart rat yemi ile beslenirken deneme grubundaki (L-karnitin grubu) hayvanlara ilave olarak 75 mg/kg/gün dozunda L-karnitin (Sigma No: C0283) günlük su tüketimleri dikkate alınmak suretiyle içme sularına karıştırılmıştır. Araştırma süresi sonunda intraperitoneal sodyum pental anestezisi uygulanarak (Tiyopental sodyum İ.E. Ulugay İstanbul, 30 mg/kg) tüm hayvanların kalplerinden kuralına uygun olarak kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınmıştır (1.2mg EDTA/ml kan). Daha sonra, hayvanların servikal dislokasyonla yaşamlarına son verilmiştir.

Araştırmada her iki gruba ait taze kan örneklerinden Lökosit sayısı (WBC), Eritrosit sayısı (RBC), Hemoglobin miktarı (HMG), Hematokrit değeri (HMT), Platelet sayısı (PLT), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Derişimi (MCHC) miktarları "Celldyn 1800 hematoloji analizatörü"nde ve her bir parametre için özel "Abott hematoloji" marka ticari kitler yardımıyla belirlenmiştir.

Lökosit formülü: Granüosit (GRAN), Lenfosit (LEN) ve Monosit (MONO) yüzde oranları May Grünwald-Giemsa boyama yöntemi ile boyanan sürme kan frotilerinde hücrelerin ışık mikroskobunun immersiyon objektifinde identifikasyonu yoluyla belirlenirken bu oranlardan total lokosit sayısına göre sözkonusu parametrelerin mm³ kandaki sayıları belirlenmiştir (Konuk 1981).

Sedimentasyon (ESR): Westergreen yöntemiyle belirlenmiştir (Konuk 1981). Bu amaçla 2 ml'lik steril enjektörlere 0.4 ml % 3.8'lik sodyum sitrat antikoagülanı alınmıştır. Daha sonra enjektöre 2 ml'ye tamamlanana kadar üzerine hayvanlardan alınan taze kanlar çekilmiştir. Yavaşca kan ile antikoagülanın karışması sağlandıktan sonra enjektör içindeki kan kuralına uygun olarak temiz bir kısa deney tüpüne (1x5 cm) aktarılmıştır. Buradan özel Westergreen sedimentasyon pipetlerine karışım çekilerek dik olarak Westergreen sedimentasyon sehpalarna yerleştirilmiş ve otomatik saat kurularak 1.saat (ESR1), 2.saat (ESR2) ve 24.saat (ESR24) değerleri okunmuştur.

Çalışma sonunda elde edilen parametrelere ilişkin gruplar arası farklılıkların önemi t-testi ile ve MINITAP 16 paket programından faydalanılarak yapılmıştır.

Çizelge 2.1 Rat Yemi Bileşimi (<http://www.kobay.com.tr>)

HAM BESİNLER	%	MİNARELLER	%	METABOLİK ENERJİ	11,9 MJ/kg (2844kcal/kg)
Kuru Madde	89,0	Kalsiyum	0,9	Protein Oranı	% 24
Ham Protein	19,0	Fosfor	0,7	Yağ Oranı	% 11
Ham Yağ	4,0	Mağnezyum	0,3	Karbonhidrat Oranı	% 65
Ham Lif	6,0	Sodyum	0,2		
Ham Kül	7,5	Potasyum	1,0		
Nitrojen Serbest ekstreleri	53,0				
VİTAMİNLER (KG BAŞINA)	STANDART	ORTALAMA	AMİNO ASİT	%	
Vitamin A	15000 IU	25000 IU	Alenin	0,9	
Vitamin D3	600 IU	1000 IU	Arjinin	1,2	
Vitamin B1	10 mg	30 mg	Aspartik asit	1,8	
Vitamin B2	12 mg	20 mg	Gulutamik asit	3,8	
Vitamin B6	9 mg	15 mg	Glisin	0,9	
Vitamin B12	24 mg	40 mg	Histidin	0,4	
Vitamin C	36 mg	58 mg	İzolösin	0,8	
Vitamin K3	3 mg	5 mg	Lösin	1,4	
Vitamin E	75 mg	125 mg	Lizin	0,9	
Folik Asit	2 mg	3 mg	Methionin + sistin	0,6	
Biotin	60 mg	100 mg	Fenilalanin	0,8	
Nikotinik Asit	36 mg	60 mg	Fenilalanin + tirozin	1,4	
Pantotenik Asit	21 mg	35 mg	Prolin	1,2	
Kolin Klorid	600 mg	1000 mg	Serin	0,9	
			Triptofan	0,2	
			Valin	0,9	

3. BULGULAR

Çalışmada kontrol ve deneme gruplarında L-karnitin uygulamasını izleyen 20. gün sonunda belirlenen ortalama WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC düzeyleri Çizelge 3.1’de ve LEN%, LEN Sayısı, GRAN %, GRAN Sayısı, MONO %, MONO Sayısı, ESR1, ESR2, ES24 düzeyleri de Çizelge 3.2’de sunulmuştur.

	WBC mm ³ /10 ³	RBC mm ³ /10 ⁶	HMG g/dL	HMT %	PLT mm ³ /10 ³	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dL
Kontrol (n=8)	4.0± 1.0	8.2± 0.8	15.1± 1.4	44.8± 4.4	740± 220	54.6± 1.2	18.3± 0.4 ^a	33.6± 0.8 ^a
L-Karnitin (n=8)	3.8± 1.0	7.8± 0.6	15.0± 1.4	42.5± 3.6	728± 121	54.4± 1.6	19.1± 0.5 ^b	35.3± 0.9 ^b
P-Değeri	0.59	0.28	0.51	0.86	0.55	0.57	<0.01	<0.01

^{a,b}: aynı sütünde değişik harf taşıyan gruplar arası farklılık önemli (P<0.05)

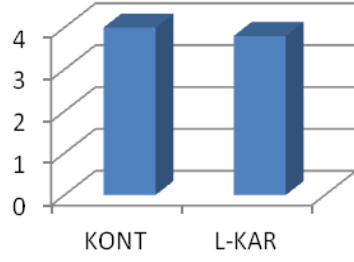
Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki ratlarda belirlenen WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC düzeyleri (ortalama±SD).

	LEN %	LEN Sayısı mm³/10³	GRAN %	GRAN Sayısı mm³/10³	MON %	MON Sayısı mm³/10³	ESR-1 mm/s	ESR-2 mm/s	ESR-24 mm/s
Kontrol (n=8)	69.3± 7.2	2.8± 0.9	28.1± 7.3	1.1± 0.3	2.6± 1.2	0.1± 0.1	1.2± 0.2	1.9± 0.6	6.4± 2.7
L-Karnitin (n=8)	69.5± 8.5	2.7± 0.9	28.3± 8.9	1.1± 0.4	2.3± 1.3	0.1± 0.1	1.5± 0.3	2.1± 0.5	7.5± 2.5
P-Değeri	0.47	0.59	0.48	0.41	0.70	0.18	0.12	0.21	0.19

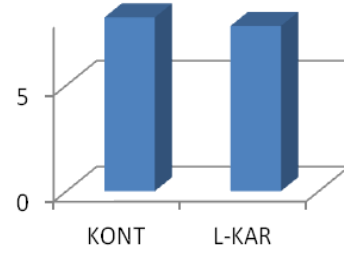
^{a,b}: aynı sütünde değişik harf taşıyan gruplar arası farklılık önemli (P<0.05)

Çizelge 3.2. Kontrol ve deneme gruplarındaki ratlarda belirlenen LEN%, LEN Sayısı, GRAN %, GRAN Sayısı, MONO %, MONO Sayısı, ESR1, ESR2, ES24 düzeyleri (ortalama±SD)

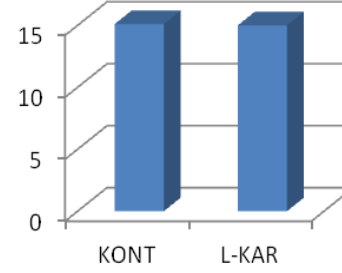
Şekil 1. WBC
(mm³/10³)



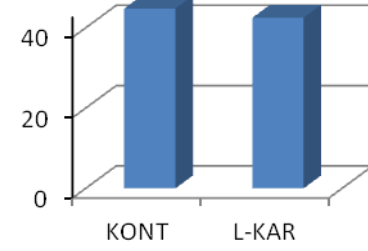
Şekil 2. RBC
(mm³/10⁶)



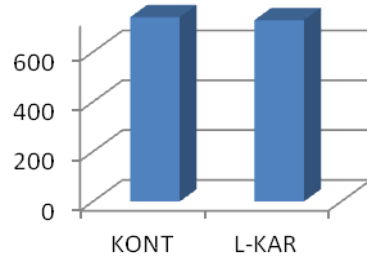
Şekil 3. HMG
(g/dL)



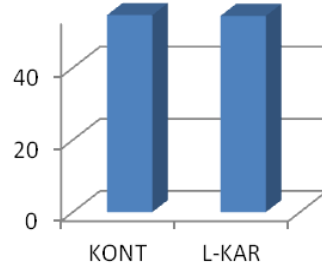
Şekil 4. HMT
(%)



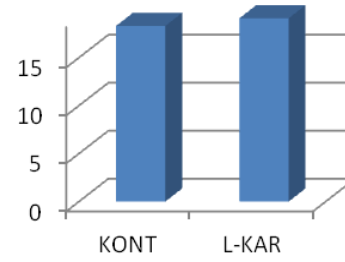
Şekil 5. PLT
(mm³/10³)



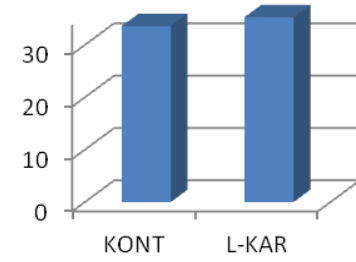
Şekil 6. MCV
(fl)



Şekil 7. MCH
(pg)

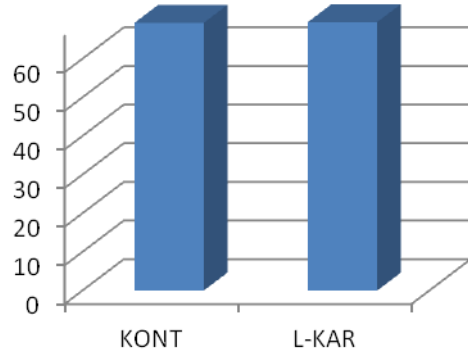


Şekil 8. MCHC
(g/dL)

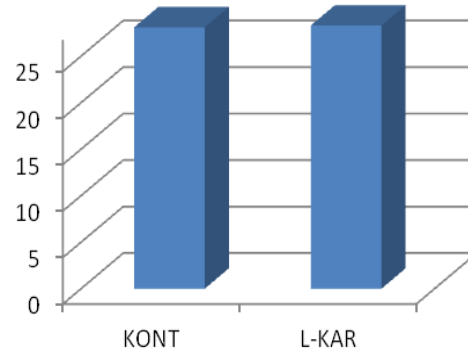


Şekil 3.1-8. Kontrol (n=8) ve L-Karnitin (n=8) gruplarındaki ratlarda belirlenen sırasıyla WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC düzeyleri

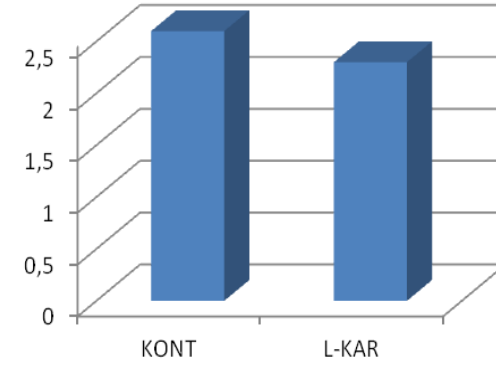
Şekil 9. LEN
%



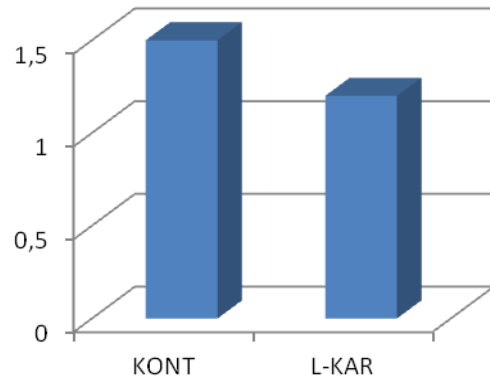
Şekil 10. GRAN
%



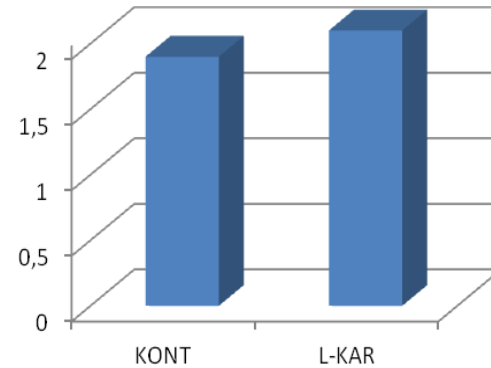
Şekil 11. MON
%



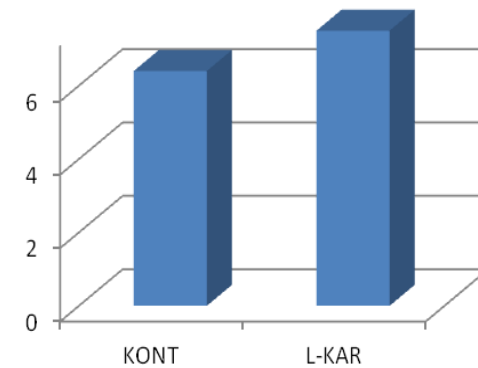
Şekil 12. ESR1
mm/s



Şekil 13. ESR2
mm/s



Şekil 14. ESR24
mm/s



Şekil 3.9-14. Kontrol (n=8) ve L-Karnitin (n=8) gruplarındaki ratlarda belirlenen LEN %, GRAN %, MONO %, ESR1, ESR2, ES24 düzeyleri.

4.TARTIŞMA

Diyete L-karnitin ilavesi büyüme performansı, gıda dönüşüm oranı, lipit metabolizmasına karışarak yağlanmanın engellenmesi, fiziksel performansı artırıcı etkileri gibi birçok amaçla insan ve hayvanlarda önemli pozitif sonuçlar vermektedir. Diğer taraftan L-karnitin renal yetersizliği olan insanlarda anemiye engellemek için rekombinant eritropoietin ile birlikte tedaviden önce ve kardiyovasküler sistem bozuklukları tedavisinde yaygınca kullanılmaktadır (Karadeniz ve ark 2008, Bommer 1999). Bu amin apoptozisin inhibisyonuna katkı sağlamakta ve mitogeneze proliferatif cevaba karışan lenfositlerde yüksek oranda bulunmaktadır (De Simone ve ark 1994). L-karnitin, egzersiz performansını artırmak ve lipit metabolizması ile kardiyovasküler sistem bozukluklarını tedavi etmek amacıyla kullanıldığından günümüzde bilimsel çalışmalarda özel bir ilgi alanı oluşturmuştur (Harmeyer 2003, Karadeniz ve ark 2008). L-karnitin içeren klinik ve deneysel çalışmalar değerlendirildiğinde sedanter bireylerde söz konusu maddenin hematolojik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısının pek fazla olmadığı görülmektedir. Bu nedenle araştırmada sağlıklı ratlarda L-karnitin uygulamasının WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC, Nötrofil, lenfosit ve Monosit yüzde oranları ve sayıları, 1, 2 ve 24.saat Eritrosit Sedimentasyon değerleri (ESR) üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

D-formunun biyoaktif olmadığı ve hatta kalp hücrelerinde de L-karnitin alımını inhibe ettiği için araştırmada karnitinin L-formu kullanılmıştır (Molstad ve ark 1977, Kurt 2010). Ratlar için LD₅₀, 8,9-9,1 g/kg canlı ağırlık olarak belirtilmektedir (Harmeyer 2002, Karlic ve Lohninger 2004). L-karnitin düşük (25 mg/kg) ve yüksek doz (1250 mg/kg) ile kısa ve uzun süreli uygulandığı çalışmalar bulunmaktadır (Owen ve ark 1997, Owen ve ark 2001). Harmeyer (2003), L-karnitin en uygun doz seviyesinin 50 mg/kg olduğunu rapor etmektedir. Yüksek L-karnitin düzeyinin (250 mg/kg'dan fazla) bazen besin alımı ve gelişim üzerine olumsuz etkiye sahip olabileceği söylenmektedir (Owen ve ark 2001, Harmeyer 2003). Konuyla ilgili araştırmalar doğrultusunda çalışmada uygulanan L-karnitin dozu 75 mg/kg, ve uygulama süresi ise 20 gün olarak planlanmıştır.

Çalışmamızda deneme sonunda kontrol grubunda belirlenen eritrosit sayısı $8.2 \pm 0.8 \text{ mm}^3/10^6$ olup sözkonusu değer ratlar için çeşitli araştırmacılar tarafından

belirlenen ortalama değere benzerlik göstermekteydi (Schermer 1967, Konuk 1981, Morton ve ark 1993, Campbell 2006, Narin ve Çetin 2010, Kumar ve ark 2013, Mahmoud 2013). L-karnitin grubunda sözkonusu parametre istatistiki bir önem arz etmeksizin hafif düşük olarak gözlendi ($7.8 \pm 0.6 \text{ mm}^3/10^6$) ($P > 0.05$). Yine hemoglobin miktarı kontrol grubu ratlarda $15.1 \pm 1.4 \text{ g/dL}$ olup bu değer de ratlar için belirlenen referans aralığında bulundu (Schermer 1967, Konuk 1981, Morton ve ark 1993, Campbell 2006, Mitchell ve Tully 2009, Narin ve Çetin 2010, Mahmoud 2013). Sözkonusu parametre L-karnitin uygulanan deneme grubu hayvanlarda ($15.0 \pm 1.4 \text{ g/dL}$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hemen hemen aynı düzeydeydi ($P > 0.05$) (Çizelge 3.1). Mevcut araştırmada hematokrit değer çalışmanın kontrol grubunu oluşturan hayvanlarda ortalama $\%44.8 \pm 4.4$ olup bu değer ratlar için rapor edilen normal değerler içerisindeydi (Schermer 1967, Konuk 1981, Morton ve ark 1993, Campbell 2006, Mitchell ve Tully 2009, Narin ve Çetin 2010, Mahmoud 2013). Bu parametre için çalışmanın L-karnitin grubunda belirlenen $\%42.5 \pm 3.6$ değeri kontrol grubuna göre istatistiki önem arz etmeyen bir düşüklük taşımaktaydı ($P > 0.05$). Yine platelet sayısı kontrol ratlarda $740 \pm 220 \text{ mm}^3/10^3$ olup bu sayı ratlar için normal değerler içerisindeydi (Konuk 1981, Campbell 2006, Çöl ve Durgun 2012, Çöl ve Keskin 2013). Platelet sayısı deneme L-karnitin grubunda istatistiki anlamsız bir düşüş göstermiştir ($728 \pm 121 \text{ mm}^3/10^3$) ($P > 0.05$). Araştırmada belirlenen eritrosit indekslerinden MCV, MCH, MCHC değerleri ratlar için kaydedilen değişim aralığında belirlenmiştir (Campbell 2006, Narin ve Çetin 2010, Mahmoud 2013, Kumar ve ark 2013). Çalışmada ölçülen MCV parametresi, kontrol ($54.6 \pm 1.2 \text{ fl}$) ve L-karnitin grubunda ($54.4 \pm 1.6 \text{ fl}$) gruplar arası farklılık göstermemekteydi ($P > 0,05$) (Çizelge 3.2). Şimşek ve ark (2009)'nın ratlarda yapmış oldukları bir çalışmada 15 gün boyunca yüksek doz L-karnitin uyguladıklarında eritrosit çaplarında herhangi bir değişiklik gözlenmediği gibi hafif düşme eğilimi gösterdiği belirlenmiştir. MCH ve MCHC değerleri kontrol ve deneme gruplarında sırasıyla; $18.3 \pm 0.4/19.1 \pm 0.5 \text{ pg}$ ve $33.6 \pm 0.8/35.3 \pm 0.9 \text{ g/dL}$ olup bu değerler her ne kadar ratlar için belirlenen değişim aralığına olsa da gruplar arasında önemli farklılıklar taşımaktaydı ($P < 0.05$). Bu farklılık manipülasyona bağlı hemolizden kaynaklanabilir. Bu değerler fizyolojik olarak normalden fazla olamayacağı için artefak olarak kabul edilebilir. Ayrıca serbest hemoglobin, lipemi veya Heinz cisimcikleri yüksek değerlere neden olabilmektedir (Turgut 2000).

Karadeniz ve ark (2008) diyet L-karnitin ilavesinin hematolojik etkilerini incelediği çalışmalarında seksen bir günlük broyler tavukların yemelerine 100 mg/kg dozunda L-karnitin ilave etmişlerdir. Çalışmalarında; 6 haftalık uygulama RBC, hemoglobin konsantrasyonunu, hematokrit değeri ve MCHC miktarını kontrol hayvanlarla karşılaştırdığında önemli oranda artırmıştır. Yine bir diğer araştırmada (Şimşek ve ark 2009), ratlarda L-karnitin, arı sütü ve nar çekirdeğinin periferik kan hücreleri üzerine histometrik ve fizyolojik etkileri araştırılmış L-karnitin 500 mg/kg/gün, IP olarak verilmiştir. Kontrol grubuna göre L-karnitin uygulanan gruplarda lökosit ve eritrosit sayısı ile hemoglobin ve hematokrit değerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Albertazzi ve ark (1982) hemodiyaliz hastalarına 6 ay boyunca 1 g/gün dozunda karnitin uygulamasının hematokrit değeri arttığını rapor etmiştir. Trovato ve ark (1982) 12 ay boyunca süren uzun dönem L-karnitin uygulamasında da retikülosit sayısına paralel olarak hematokrit değerinin sürekli arttığını rapor etmiştir.

Mevcut araştırmanın kontrol grubunda belirlenen lökosit sayısı $4.0 \pm 1.0 \text{ mm}^3/10^3$ olup L-karnitin grubunda ise bu parametre $3.8 \pm 1.0 \text{ mm}^3/10^3$ olarak istatistiksel bir anlam arz etmeksizin hafif düşük olarak gözlenmiştir ($P > 0.05$). Yine kontrol grubu ratlar için sırasıyla lenfosit ($69.3 \pm 7.2\%$; $2.8 \pm 0.9 \text{ mm}^3/10^3$), granülosit ($28.17.3\%$; $1.1 \pm 0.3 \text{ mm}^3/10^3$) ve monosit ($2.61.2\%$; $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3/10^3$) yüzde oranı ve sayıları belirlenmiştir (Çizelge 3.2). Söz konusu parametreler L-karnitin uygulanan deneme grubu hayvanlarda yüzde ve sayısı (sırasıyla, lenfosit $69.5 \pm 8.5\%$; $2.7 \pm 0.9 \text{ mm}^3/10^3$, granülosit $28.3 \pm 8.9\%$; $1.1 \pm 0.4 \text{ mm}^3/10^3$, monosit $2.3 \pm 1.3\%$; $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3/10^3$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$). Lökosit sayısı ve tiplerine yönelik belirlenen bu değerler ratlar için çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilen normal değerlere benzerlik göstermekteydi (Konuk 1981, Yılmaz 2000, Paval ve ark 2009, Narin ve Çetin 2010, Çöl ve Durgun 2012, Çöl ve Keskin 2013).

Karadeniz ve ark (2008) tavuklarda L-karnitin ilavesinin (100 mg/kg dozunda) hematolojik etkilerini incelediği çalışmalarında; 6 haftalık uygulama sonrasında WBC sayısı ve lökosit tiplerini belirlenmiş, ayrıca heterofil veya eozinofilik boyanan hücreler lenf organlarından (timus, dalak, çekal tonsil ve Bursa fabrikustan) sayılmıştır. Söz konusu araştırmada; L-karnitin uygulaması WBC, heterofil ve lenfosit sayısını, kontrol hayvanlarla karşılaştırdığında önemli oranda

artırmıştır. Buna rağmen, L-karnitin doku eozinofilik boyanan hücre sayılarını, dalakta ve timus medullasında önemli oranda düşürdüğü görülmüştür. Yine çalışmalarında diyet enerji seviyesinin lenfoit organlarda (doku ESC sayısının düşüşü) yangısel reaksiyonları azalttığı kanaatine varılmıştır. Söz konusu çalışmada L-karnitin uygulaması timus, dalak ve çekal tonsil gibi bazı lenfoit organların selülaritesini önemli düzeyde modifiye ettiği buna rağmen Bursa fabrikusa çok zayıf etkili olduğu belirtilmektedir. Memeli nötrofile homolog olan kanatlı heterofili (eozinofilik boyanan hücrelere) polimorf nükleer hücrelerdir ve stoplazmalarında bol miktarda çubuk şekilli granül içermektedir. Yangısel fazın ilk 30 dakikası içerisinde kemotaktik özellikleri ile bakteriye karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadırlar (Yılmaz 2000). Araştırmacılar L-Karnitin polimorf nükleer kemotoksisi artırdığı rapor etmektedirler (Deng ve ark 2006). Yine bu amin önemli immun sistem etkileri olarak; lökosit apoptozisini inhibe etmiş, tavukarda antikor cevabı yükseltmiş, makrofajların litik enzim aktivitelerini artırmış ve nötrofillerce süperoksit anyon üretimini sınırlamıştır (Thomas ve ark 1999).

Şimşek ve ark (2009), ratlarda yüksek doz L-karnitin (500 mg/ kg/gün, IP) uygulamasının T ve B lenfositlerinin yüzde oranı, eritrosit, T ve B lenfosit çapları üzerine etkilerini belirlemiştir. Kontrol grubunda total lenfosit ve ANAE pozitif lenfosit oranları sırasıyla %73.4 ve %72.8 iken bu parametreler sırasıyla L-karnitin grubunda %78.55 ve %76.44 oranında hesaplanmıştır. Ayrıca, histometrik ölçümler sonucunda lenfosit çaplarının K grubuna göre deney grubunda azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak, L-karnitin immun sistem hücrelerini aktive edici özellikleri nedeniyle immun yetersizlik ve anemik hastalarda destekleyici antioksidan madde olarak kullanılabilceği kanaatine varılmıştır.

Oruc ve ark (2012) tarafından yapılan bir çalışmada; sisplatin (CDDP) toksikasyonuna maruz kalmış ve dietlerine L-karnitin (500 mg/kg IP) ilave edilmiş ratların lenfoid dokularında Caspase-3 ve CD68 aktivitesi belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar hematolojik bulgularla karşılaştırılmıştır. Çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında CDDP grubunda lenfosit oranında artış varken toplam WBC oranı azalmış diğer taraftan nötrofil lökosit ve monosit oranlarında da CDDP grubunda kontrol grubuna oranla azalma görülmüştür. Bu bulguların aksine L-karnitin+CDDP grubunda toplam WBC, nötrofil lökosit ve lenfosit miktarında CDDP grubuna oranla artış tespit edilmiştir. Caspase-3 immunopozitifliği lenfoid dokularda değişen

derecelerde tespit edilirken, diyetle L-karnitin ilavesi ile sisplatinin apoptotik etkisinde azalma görülmüştür.

Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR), çalışmamızda kontrol grubu hayvanlarda 1.,2. ve 24.saat de sırasıyla 1.2 ± 0.2 ; 1.9 ± 0.6 ; 6.4 ± 2.7 mm/s düzeylerinde olup bu değerler ratlar için belirlenen normal değerlere benzerlik göstermekteydi (Konuk 1981, Kolawole ve Alemika 1999, Yılmaz 2000, Gill ve Khan 2005, Paval ve ark 2009, Al-Okbi ve ark 2011). Araştırmamızda eritrosit sayısındaki değişikliğe paralel olarak gruplar arasında sedimentasyon değerinde de önemli farklılıklar görülmemiştir. Söz konusu parametre L-karnitin uygulanan hayvanlarda yine sırasıyla 1.5 ± 0.3 ; 2.1 ± 0.5 ; 7.5 ± 2.5 mm/s düzeylerinde olup kontrol gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki bir anlam vermemekteydi ($P>0.05$). Eritrosit sedimentasyon hızı hekimlikte birçok amaçla değerlendirildiği gibi kan homojenitesi ve hemoreolejisi hakkında önemli bilgi vermektedir (Tsai ve Wong 1996, Dikmenoğlu 2006). ESR genellikle diyagnostik önemi için ölçülen bir parametredir. Enfeksiyöz hastalıklarda akut faz proteinleri artışına paralel kan viskozitesindeki önemli artışlar direkt sedimentasyona yansıtılmaktadır (Gill ve Khan 2005). Fibrinojen, beta globin vb. plazma proteinleri akut olaylarda veya enfektif durumlarda artması eritrosit agregasyonunda artışa sebep olarak ESR yükselmesine neden olmaktadır. Bu proteinler enfeksiyon, otoimmün bozukluk ve kanser gibi anormal şartlar altında hızlıca karaciğerde üretilmektedir. Yine eritrosit hacmi, sayısı ve morfolojik özellikleri sedimentasyonu direkt etkileyen faktörlerdir. Araştırmamızda sedimentasyon Westergreen yöntemiyle belirlenmiş olup uluslararası hematoloji standartizasyon komitesi bu sedimentasyon metodunu kabul etmektedir (Saadeh 1998). ESR artışı bakteriyel enfeksiyonlar ve fibrinojenemi sürecinde fibrinojen, akut faz proteinleri ve immunglobulinler gibi bazı plazma makromoleküllerinin yüksek konsantrasyonlara ulaşması sonucu olmaktadır. Plazmadaki bu makro moleküller eritrosit agregasyonunu ve rulo formasyonunu indüklemektedir. Sonuçta yoğun RBC agregasyonu yüksek kan viskozitesi ve daha büyük periferel direnç gibi reolojikal problemlere sebep olabilmektedir (Tsai ve Wong 1996). Molekülün ölçüsü ESR artışının kritik determinantlarından biridir. İmmunglobulin, fibrinojen ve fibrinojen fragman X veya Y gibi büyük moleküller kolayca ESR'yi artırmaktadır, immunglobulinlerin Fab ve Fc fragmanları ve küçük fibrinojen D ve E bu durum tam olarak başaramamaktadır.

Thiemel ve Jelinek (2004) 28 haftalık kanatlı hayvanda oral olarak 30 mg/kg dozunda L-karnitini 60 hafta boyunca uygulamışlar ve her 4 haftada bir ölçüm yapmışlardır. Çalışmalarının sonunda L-karnitin kuluçka çıkım oranını artırdığı ve döllenen yumurta sayısını düşürdüğü görülmüştür. Bu uzun süre uygulama sonunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında eritrosit ve lökosit sayısında önemli bir değişiklik görülmezken deneme grubunda hematokrit ve hemoglobin ortalama seviyeleri önemli oranda düşmüştür. Yine de bu parametreler deneme grubunda düşük görülse de sağlıklı hayvanların değişim aralığında olduğu belirtilmektedir.

Akbaryazad ve ark (2010) broyler diyetlerine 125 ve 250 mg/kg dozunda L-karnitin ilave ettiklerinde hemoglobin, RBC, MCV, MVHC, MCH üzerine herhangi bir etki gözlememişlerdir. Asadi ve ark (2013) bir günlük broylerlere ractopamin, koenzim Q ve L-karnitin ilavesini bireysel veya kombinasyon olarak 42 gün boyunca uygulayarak HMG, RBC, MCV, MCH ve MCHC konsantrasyonları WBC gibi hematolojik parametrelerdeki değişiklikleri incelemiştir. Çalışmalarında diğer parametrelerde bir değişiklik olmazken Koenzim Q+L-karnitin ilavesi hematokrit değeri önemli oranda azaltmıştır. Söz konusu araştırmacı diğer çalışmalarla farklılıklarını cinsiyetin, L-karnitin dozunun ve yem bileşiminin etkisinden kaynaklanabileceğini vurgulamaktadır.

Diğer bir çalışmada L-karnitin ve Koenzim Q'nun birlikte uygulanması hematokrit değeri önemli oranda düşürmüştür. Söz konusu düşüklük yüksek kan viskozitesi kaynaklı asidosis engellemesi açısından ve biyomembran bütünlüğüne katkı sağlayacağından yararlı görülmüştür (Julian 1993). Matsumura ve ark (1998) L-karnitin, kök hücreler ve hematopoietik sistemin progenitor hücreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptıkları çalışmada L-karnitin eritropoietini artırdığını ve eritropoiesi stimüle ettiğini bulmuşlardır. Mortazavi ve ark (2012) hemodiyaliz hastalarında 750 mg/gün dozunda 6 ay boyunca oral L-karnitin ilavesinin hemoglobin, lipid profili ve albumin üzerine etkilerini belirlemek için yaptıkları çalışmada L-karnitin hemoglobin seviyesini önemli oranda artırdığını belirlemiştir.

Kadiroğlu ve ark (2005) hemodiyaliz hastalarında postdializ rekombinant insan EPO'su ile birlikte L-karnitin uygulamanın hemoglobin ve hematokrit değeri artırarak anemiyi düzelttiğini, rhEPO'nun haftalık ihtiyaç duyulan dozunu azalttığını belirlemiştir. Verrina ve ark (2007) çocuklarda kronik diyaliz üzerine yapılan bir

çalışmada L-karnitin ilavesinin (20 mg/kg) 3 ay boyunca plazma serbest karnitin seviyesi, serum lipitleri ve eritropoietin ihtiyacı incelenmiş ve anemi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda lipit profili hemoglobin, hematokrit ve rhEPO ihtiyacında bir değişiklik gözlenmemiştir fakat serbest karnitin seviyesi artarak pozitif bir karnitin dengesi sağlanmıştır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada hematokrit değerinin %43 düzeyinde arttığı belirtilmektedir (Berard ve Iordache 1992). Lilien ve ark (2000) rhEPO ihtiyacı üzerine oral L-karnitin ilavesinin herhangi bir etkisi olmadığını fakat yüksek doz L-karnitin rhEPO ihtiyacını düşerebildiğini rapor etmiştir.

L-karnitin immun sistem üzerine önemli etkileri bulunmaktadır: kemik iliği hücre proliferasyonunu, antikor cevabını, polimorf çekirdekli hücrelerin kemotaktik hareketlerini, mononükleer hücrelerin fagositik aktivitesini, primer ve sekonder IgG yanıtlarını artırarak etkisini gösterdiği rapor edilmiştir. Savunma hücrelerinde büyük konsantrasyonlarda bulunan karnitin T ve B lenfositlerin apoptozisinin inhibisyonunda, lenfositlerin proliferatif yanıtlarının ve periferik kanda pseudoözinoofil sayısının artırılmasında da çok etkili olduğu gösterilmiştir (Janssens ve ark 2000, Mast ve ark 2000, Deng ve ark 2006, Karadeniz ve ark 2008). L-karnitin uygulamasının inflamasyon ve immun hücreleri üzerine pozitif etkilere sahip olduğu daha önceki bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (Famularo ve De Simone 1995, Mintz 1995). L-karnitin ilavesi AIDS hastalarının tedavisinde (Moretti ve ark 1998) ve immun sistemlerini desteklemek için renal yetersizliklerde (Golper ve ark 1990) destekleyici olarak kullanılmıştır. Bazı araştırmacılar L-karnitin ilavesinin kanatlılarda nihai antikor cevabı artırdığını göstermiştir (Janssens ve ark 2000, Deng ve ark 2006). L-karnitin lipit oksidasyonu aracılığıyla enerji metabolizmasını artırarak veya da insülin, triiyodotironin gibi immunmodulator hormonların sekresyon ve salınımını uyararak lökosit aktivasyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir (Bremer 1983, Karadeniz ve ark 2008). Yine L-karnitin apoptozisi inhibe etmeyle ve mitogeneze proliferatif cevabı artırmayla lenfosit survivalını desteklediği belirtilmektedir (De Simone ve ark 1994).

Bazı araştırmacılar da tavuklarda büyüme oranı, besim alımı, besin kullanım etkinliğinin L-karnitin ilavesiyle değişmediğini belirtmektedir (Buyse ve ark 2001, Xu ve ark 2003). Karnitin ilavesi canlı ağırlık kazancı, besin alımı, yumurta üretimini tavuklarda etkilememiştir (Çelik ve ark 2004). Domuzlardaki bir çalışmada da L-

karnitin ilavesi büyüme üzerine etkili olmadığı belirtilmektedir (Owen ve ark 2001). Bu çalışmaların tersine, broyler tavuklarda L-karnitin ilavesi büyüme oranını, besin etkinliğini artırmıştır (Rabie ve Szilagyi 1998) besin üretimini artırmıştır abdominal yağ içeriğini azaltmıştır (Xu ve ark 2003). Heo ve ark (2000) domuzlarda benzer olumlu etkiler rapor etmiştir.

Karnitin immun mekanizmaları regüle edebilmektedir. İmmun hücrelerin fonksiyonları üzerine etkileri ağırlıklı olarak yağ asitlerinden karnitine bağlı enerji üretimine dayanmaktadır. Karnitin havuzunun serumda, dokularda ya da her ikisinde azalması sepsis sendromdan sistemik siklerozis, AIDS ve kronik yorgunluk sendromuna kadar birçok immun sistem bozukluklarında ve birçok hastalık tipinde gösterilmiştir. Ayrıca deneysel çalışmalar, immun cevabın bozulmasının ve yaşlılığa bağlı infeksiyöz organizmalara karşı daha az etkin inflamasyonun, L-karnitin uygulamasıyla modüle edilebildiğini göstermektedir. L-karnitin yokluğu sepsis sendromunu olumsuz etkilemektedir ve en azından deneysel modeller ve ön çalışmalar karnitin eksikliğinin nihayetinde endotoksin ile indüklenen multi organ yetersizliğinin patofizyolojisine karışacağını önermektedir. (Famularo ve ark 2004). Monosit ve lenfosit gibi lökositlerin karnitinlerce zenginleştirildiği ile ilgili gözlemler L-karnitin ve türdeşlerinin immun sistemi regüle ettiğini önermektedir (Famularo ve ark 1997). Karejenan ile indüklenen bir fare inflamasyon modelinde, L-karnitin granülosit ve makrofaların fagositik ve kemotaktik fonksiyonlarında yaşla ilgili bozuklukları restore edebilmiştir (Izgüt-Uysal ve ark 2003a). Ayrıca sözkonusu çalışmada L-karnitin alımı yangısel hücrelerce süperoksit anyon üretimindeki düşüşlerle eşlik etmiştir. Yine yaşlı ratlardaki nötrofil ve makrofaj fonksiyonundaki düşüş L-karnitince karşılanmıştır (Izgüt-Uysal ve ark 2003b). Normal karnitin metabolizmasını sürdürmek birçok doku ve hücre tiplerindeki yaşlanmanın fizyolojik sürecine paralel olarak artan reaktif oksijen türlerine karşı koymak için önemlidir. Yine bu çalışmada L-karnitin akut yangısel cevap esnasında irreverzible hasara karşı dokuları koruyan fizyolojik olarak önemli bir endojen mediyatör olarak kabul edilmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada nötrofillerin öldürme kapasitesi ve fagositik aktiviteleri üzerine L-karnitin ilave etmenin herhangi bir faydalı etkisini göstermeyi başaramamıştır (Thomas ve ark 1999). Bu doğrultuda bazı çalışmalar L-karnitininin immun fonksiyonu stimüle veya artırmadan daha ziyade

modüle ettiğini önermektedir. Bir deneysel fare modelinde, L-karnitin ilavesi CD4 ve CD8 lenfositlerin sayısında bir azalmaya eşlik etmiştir yine interlöykin-2 sitokin üretimindeki bir azalmada buna paralellik göstermiş, spesifik antikor üretimi ise etkilenmemiştir (Athanasakis ve ark 2001). Bu bulguların tersine, farklı broylerlerde diyet L-karnitin ilavesi bovine serum albumini ile hem primer hemde sekonder immunizasyondan sonra total immunglobulin (Ig) ve IgG (fakat IgM değil) lerde önemli artışlara sebep olmuştur (Mast ve ark 2000).

Bir çalışmada (Çitil ve ark 2007), bildircinlarda deneysel olarak oluşturulan kronik aflatoksikoziste, içme suyuna 200 mg/l dozda L-karnitin 60 gün boyunca verilmiştir. Yeme katılan aflatoksinin (AF) koagulasyon zamanında anlamlı derecede uzamalar ile ve RBC değerlerinde ise anlamlı düşüslere neden olduğu tespit edilmiştir. AF+L-karnitin verilen grupta yalnızca AF verilen gruba göre istatistik olarak AST enzim aktiviteleri ve toplam bilirubin düzeylerinde önemli düşüşler ile glikoz, albümin, hematokrit değerleri ve eritrosit sayısında önemli artışlar belirlenirken, pıhtılaşma zamanında ise önemli bir düşüş tespit edilmiştir. Çalışmada L-karnitin ilavesinin, glikoz, toplam bilirubin, albümin düzeyleri, eritrosit sayısı ve koagulasyon zamanı üzerinde AF'nin olumsuz etkilerini kısmen önlediği, AST enzim aktivitesi ve hematokrit değer üzerinde ise bu koruyucu etkinin tam olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Söz konusu araştırmada, aflatoksin uygulanan bildircinların alyuvar sayıları ve hematokrit değerleri kontrol ve diğer deneme gruplarına göre anlamlı düzeyde azalmışken hemoglobin değerlerindeki azalmanın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Koruyucu olarak L-karnitin verilen grupta alyuvar sayılarındaki azalmanın ortadan kalkmadığı ancak hematokrit değerinin ise kontrol grubuna yakın düzeye ulaştığı görülmektedir. Bu bulgular aflatoksinin hemapoetik sistem üzerindeki baskılayıcı etkisini karnitinin kısmen düzeltebildiği kanaatini uyandırdığı savunulmuştur.

Araştırmamızda uyguladığımız L-karnitin dozu, süresi ve uygulama şekli tartışmada değerlendirdiğimiz araştırmalara göre bazı farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda L-karnitin uygulamasının hematolojik değerler üzerine göstermiş olduğu bu farklılıklar, hayvan türü, uygulama süresi ve yoluna bağlı olarak değişebildiği görüşüne bağlanabilir (Rebouche 2004, Asadi ve ark 2013)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada, 20 gün boyunca (kısa dönem) *ad libitum* beslenen sedanter ratlarda diyet L-karnitin uygulamasının (75 mg/kg/gün dozunda) hematolojik profil üzerine eritrosit indekslerinden MCH ve MCHC hariç istatistiki düzeyde etkisinin olmadığı görüldü. L-karnitin uygulamasının hematolojik parametreler üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı belirlenebilmesi için çeşitli uygulama yolları ve dozları ve farklı diyet programları ile uzun dönem L-karnitin uygulamasını içeren daha geniş kapsamda çalışmaların denenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

L- Carnitin Uygulamasının Ratlarda Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi

“Nurten TUNA”

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2013

Bu çalışmada, oral L-karnitin uygulamasının bazı hematolojik parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmada, materyal olarak sağlıklı 16 adet Wistar ırkı erkek rat kullanıldı. Kontrol (n=8) ve deneme (n=8) olmak üzere iki gruba ayrılan ratlarda deneme grubunu oluşturan her hayvana 20 gün süresince 75 mg/kg/ gün dozunda L-karnitin oral olarak içme suyuna ilave edilerek uygulanmıştır. Her iki grubu oluşturan hayvanlardan 20. günde alınan kan örneklerinden analizler yapıldı.

Alınan kan örneklerinde WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC miktarları, LEN, GRAN, MONO yüzde ve sayıları ile 1.saat, 2.saat ve 24.saat ESR düzeyleri belirlendi. İncelenen parametrelere ilişkin verilerin istatistiksel analizleri, gruplar arası farklılıkların önemini belirlemek için t-testi kullanıldı.

Kontrol grubu hematolojik değerler; WBC= $4.0 \pm 1.0 \text{ mm}^3/10^3$, RBC= $8.2 \pm 0.8 \text{ mm}^3/10^6$, HMG= $15.1 \pm 1.4 \text{ g/dL}$, HMT= $\%44.8 \pm 4.4$, PLT= $740 \pm 220 \text{ mm}^3/10^3$ olarak belirlenirken eritrosit indekslerinden MCV= $54.6 \pm 1.2 \text{ fl}$, MCH= $18.3 \pm 0.4 \text{ pg}$, MCHC= $33.6 \pm 0.8 \text{ g/dL}$ düzeylerinde bulunmuş olup, LEN ($69.3 \pm 7.2\%$; $2.8 \pm 0.9 \text{ mm}^3/10^3$), GRAN ($28.17.3\%$; $1.1 \pm 0.3 \text{ mm}^3/10^3$) ve MONO ($2.61.2\%$; $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3/10^3$) yüzde oranı ve sayıları ile ESR 1.,2. ve 24.saat de sırasıyla 1.2 ± 0.2 ; 1.9 ± 0.6 ; $6.4 \pm 2.7 \text{ mm/s}$ olarak tespit edilmiştir.

L-karnitin uygulanan grupta WBC= $3.8 \pm 1.0 \text{ mm}^3/10^3$, RBC= $7.8 \pm 0.6 \text{ mm}^3/10^6$, HMG= $15.0 \pm 1.4 \text{ g/dL}$, HMT= $\% 42.5 \pm 3.6$, PLT= $728 \pm 121 \text{ mm}^3/10^3$ olarak ölçülürken eritrosit indekslerinden MCV= $54.4 \pm 1.6 \text{ fl}$, MCH= $19.1 \pm 0.5 \text{ pg}$, MCHC= $35.3 \pm 0.9 \text{ g/dL}$ seviyelerinde belirlenmiş olup, LEN ($69.5 \pm 8.5 \%$; $2.7 \pm 0.9 \text{ mm}^3/10^3$), GRAN ($28.3 \pm 8.9 \%$; $1.1 \pm 0.4 \text{ mm}^3/10^3$) ve MONO ($2.3 \pm 1.3 \%$; $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3/10^3$) yüzde oranı ve sayıları ile ESR 1.,2. ve 24.saat de sırasıyla 1.5 ± 0.3 ; 2.1 ± 0.5 ; $7.5 \pm 2.5 \text{ mm/s}$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmada kısa dönem L-karnitin uygulamasının ratlarda serum MCH ve MCHC seviyesini önemli düzeyde yükseltirken ($P < 0.05$), belirlenen diğer parametreler üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ve hematolojik profili değiştiremediği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: L-karnitin; Hematoloji; Rat.

7. SUMMARY

Effect of L-carnitine on some haematological parameters in rats.

The aim of this study is to evaluate the effects of oral L-carnitine administration on some hematological parameters.

16 Wistar male rats were used as materials in this study. The rats were separated into two groups as control (n=8) and test group (n=8). The animals in the test group were given 75 mg/kg/d L-carnitine added to their drinking water for 20 days. The blood samples taken from both groups on the 20th day of the investigation was analyzed.

Mean WBC, RBC, HMG, HMT, PLT, MCV, MCH, MCHC values, LEN, GRAN, MONO percentage and counts and 1., 2. and 24. hour ESR levels of whole blood taken were determined. t-test were used to determine the importance of differences between the groups.

In the control group, hematological parameters were WBC= $4.0 \pm 1.0 \text{ mm}^3/10^3$, RBC= $8.2 \pm 0.8 \text{ mm}^3/10^6$, HMG= $15.1 \pm 1.4 \text{ g/dL}$, HMT= $\%44.8 \pm 4.4$, PLT= $740 \pm 220 \text{ mm}^3/10^3$. Erythrocyte indexes were MCV= $54.6 \pm 1.2 \text{ fl}$, MCH= $18.3 \pm 0.4 \text{ pg}$, MCHC= $33.6 \pm 0.8 \text{ g/dL}$. Leukocyte types were LEN ($69.3 \pm 7.2\%$; $2.8 \pm 0.9 \text{ mm}^3/10^3$), GRAN ($28.17.3\%$; $1.1 \pm 0.3 \text{ mm}^3/10^3$) and MONO ($2.61.2\%$; $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3/10^3$) percentage and counts. ESR 1., 2. and 24. hour were determined as 1.2 ± 0.2 ; 1.9 ± 0.6 ; $6.4 \pm 2.7 \text{ mm/s}$ respectively.

In L-carnitin treated group, hematological parameters were WBC= $3.8 \pm 1.0 \text{ mm}^3/10^3$, RBC= $7.8 \pm 0.6 \text{ mm}^3/10^6$, HMG= $15.0 \pm 1.4 \text{ g/dL}$, HMT= $\% 42.5 \pm 3.6$, PLT= $728 \pm 121 \text{ mm}^3/10^3$. Erythrocyte indexes were MCV= $54.4 \pm 1.6 \text{ fl}$, MCH= $19.1 \pm 0.5 \text{ pg}$, MCHC= $35.3 \pm 0.9 \text{ g/dL}$. Leukocyte types were LEN ($69.5 \pm 8.5 \%$; $2.7 \pm 0.9 \text{ mm}^3/10^3$), GRAN ($28.3 \pm 8.9 \%$; $1.1 \pm 0.4 \text{ mm}^3/10^3$) and MONO ($2.3 \pm 1.3 \%$; $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3/10^3$) percentage and counts. ESR 1., 2. and 24. hour were measured as 1.5 ± 0.3 ; 2.1 ± 0.5 ; $7.5 \pm 2.5 \text{ mm/s}$ respectively.

In the present study it was determined that the short term L- carnitine treatment increased significantly MCV and MCHC level of the rats ($P < 0.05$), while it did not have an important effect on the other determined parameters and it couldn't change the parameters relevant to hematological profile.

Key words: L- carnitine; Hematology; Rat.

8. KAYNAKLAR

1. Adlouni HA, Katrib K, Ferard G. Changes in carnitine in polymorphonuclear leukocytes, mononuclear cells, and plasma from patients with inflammatory disorders. *Clin Chem.* 1988;34:40.
2. Akbariazad G, Haghighi-Khoshkoo P, Ila N, Moayer F and Dehghan-Nayeri H. The effects of dietary L-carnitine supplementation on overall performance, carcass traits, blood components and immune response in broiler chickens. *Journal of Veterinary Clinical Research.* 2010;1: 7-17.
3. Albertazzi A, Capelli P, Di Paolo B, Pola P, Tondi P, Vaccario O. Endocrine metabolic effects of L-carnitine in patients on regular dialysis treatment. *Proc EDTA.* 1982; 19: 302–307.
4. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exer.* 1993;25:218–24.
5. Alhomida AS. Total, free, short-chain and long-chain acylcarnitine levels in Arabian camel milk (*Camelus dromedarius*). *Ann Nutr Metab.* 1996; 40, 221-226.
6. Al-Okbi SY, Mohamed DA, Donya SM, Abd El Khalek AB. Role of Bifidobacterium bifidum and plant food extracts in improving microflora and biochemical and cytogenetic parameters in adjuvant arthritis. *Grasas Y Aceites.* 2011;62 (3): 308-320.
7. Anonymous. What is L-carnitine? Agro food industry hi-tech, prepared by dr. Oresta Piccolo ve Lonza Ltd, January-February, 2003a.
8. Anonymous. Historical background of l-carnitine. Lonza Ltd. 2003b.
9. Arduini A, Rossi M, Mancinelli G Belfiglio M, Scurti R, Radatti G, Shohet SB. Effect of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the human erythrocyte membrane stability and deformability. *Life Sci.* 1990; 47:2395–2400.
10. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2001;27(1):27-49.
11. Asadi H, Sadeghi AA., Eila N and Aminafshar M. The Effects of Ractopamine, Coenzyme Q10 and L-Carnitine Supplementation, Individual or in Combination, on the Hematological Parameters of Broiler Chickens. *WASJ.* 2013; 21 (1): 69-72.
12. Athanassakis I, Mouratidou M, Sakka P, Evangelidou A, Spilioti M, Vassiliadis S. L-carnitine modifies the humoral immune response in mice after in vitro or in vivo treatment. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(9-10):1813-22.
13. Baumgartner M, Blum L. L-carnitine. l-versus or d, Occurrence, Metabolism, Biosynthesis, Animal Feeding Studies, Regulations, Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel. 1997; 1-7.
14. Bayon JE, Alvarez A I, Barrio J P, Diez C, Prieto JG. Effects of stanozolol and L-carnitine on erythrocyte osmotic fragility during aerobic exercise in rats. *Comp Haematol Int.* 1993; 3 (4):196-200
15. Bell FP, Raymond TL, Patnode CL. The influence of diet and carnitine supplementation on plasma carnitine cholesterol and triglyceride in WHHL, Netherland Dwarf and New Zealand rabbits. *Comp Biochem Physiol.* 1987;587–591.
16. Benevenga NJ, Steinmann-Goldsworthy JK, Crenshaw TD, Oole J. Utilization of medium-chain triglycerides by neonatal piglets: I. Effects on milk consumption and body fuel utilization. *J Anim Sci.* 1989;3331–3339.
17. Benvenga S, Ruggeri RM, Russo A, Lapa D, Campenni A, Trimarchi F. Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3579-3594.
18. Berard E, Iordache A. Effect of low doses of L-carnitine on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialyzed children: about two cases. *Nephron.* 1992;62:368–369.
19. Berchiche L, Legrand C, Capiamont J, Belleville F, Nabet P. Effect of L-carnitine and acylcarnitine derivatives on the proliferation and monoclonal antibody production of mouse hybridoma cells in culture. *Journal of Biotechnology.* 1994; 34: 175–183.
20. Bohmer, T. Conversion of butyrobetaine to carnitine in the rat *in vivo*. *Biochim Biophys Acta.* 1974; 343: 551-557.
21. Bommer J. Saving erythropoietin by administering L-carnitine? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(12):2819-21.
22. Böhles H. The Basic Concept of L-Carnitine Supplementation. *Ann Nutr Metab.* 2000;44: 77-78.
23. Bremer J. Carnitine-metabolism and function. *Physiol Rev.* 1983;63:420-1480.

24. Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, Policicchio A, Nevola E, Rossini A, Attisano T, Ambrosio G, Siliprandi N, Angelini C. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation*. 1988;77:767-773.
25. Brockhuysen J, Baudine A, Deltour G. Effect of carnitine on acidosis and ketosis induced by lipid perfusions in dogs during starvation. *Biochim Biophys Acta*. 1965;106:207-210.
26. Brooks DE. Carnitine in the male reproductive tract and its relation to the metabolism of the epididymis and spermatozoa. In: RA Frenkel and JD Mc Garry (Eds). *Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions*, Academic Press, New York, 1980;p, 219-235.
27. Buyse J, Swennen Q, Niewold TA, Klasing KC, Janssens GP, Baumgartner M, Goddeeris BM. Dietary L-carnitine supplementation enhances the lipopolysaccharide-induced acute phase protein response in broiler chickens. *Vet Immunol Immunopathol*. 2007;118(1-2):154-9.
28. Buyse J, Janssens GP, Decuypere E. The effects of dietary L-carnitine supplementation on the performance, organ weights and circulating hormone and metabolite concentrations of broiler chickens reared under a normal or low temperature schedule. *British Poultry Science*. 2001; 42: 230–241.
29. Calo LA, Davis PA, Semplicini A, Pessina AC. L-Carnitine and erythropoiesis: relationship with haeme oxygenase-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1769-70.
30. Calo LA, Stanic L, Davis PA, Pagnin E, Munaretto G, Fusaro M, Landini S, Semplicini A, Piccoli A. Effect of epoetin on HO-1 mRNA level and plasma antioxidants in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41: 187–192.
31. Campbell TW. Mammalian hematology: Laboratory animals and miscellaneous species. In: Thrall MA, editor. *Veterinary hematology and clinical chemistry*. USA: Blackwell publishing; 2006. p. 211-224.
32. Carter AL and Frenkel R. The role of the kidney in the biosynthesis of carnitine in the rat. *J Biol Chem*. 1979; 254, 10670-10674.
33. Cederblad G. Plasma carnitine and body composition. *Clin Chim Acta*. 1976. 67, 207-212.
34. Celik LB, Tekeli A, Ozturkcan O. Effects of supplemental L-carnitine in drinking water on performance and egg quality of laying hens exposed to a high ambient temperature. *J Anim Phys Anim Nutr*. 2004; 88: 229–233.
35. Çitil M, Fűrll M, Harmeyer J, Teufel E-M. Carnitine around parturition in healthy and sick cows (abstract). Wensing Th (Edit.), 10th Int. Conf. on Production Diseases in Farm Animals (ICPD), Wageningen Pers, The Netherlands, 1999; 344.
36. Corbucci GG, Lettieri B. Cardiogenic shock and L-carnitine: clinical data and therapeutic perspectives. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11:283-293.
37. Corbucci GG, Loche F. L-carnitine in cardiogenic shock therapy: pharmacodynamic aspects and clinical data. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1993;13:87-91.
38. Crentsil V. Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Aging Res Rev*. 2010; 9:265-268.
39. Cress AP, Fraker PJ, Bieber LL. Carnitine and acylcarnitine levels of human peripheral blood lymphocytes and mononuclear phagocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1989; 992: 135–139.
40. Çitil M, Karapehlivan M, Tuzcu M, Doğan A, Uzlu E, Atakişi E, Kamıcı A, Uzun M. Kronik Aflatoksikozis Oluşturulan Bildircinlarda (*Coturnix coturnix japonica*) L-Karnitinin, Biyokimyasal, Hematolojik ve Patolojik Parametreler Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2007; 13 (1): 75-85.
41. Çöl R, Keskin E. Effects of Platelet-activating Factor Receptor Antagonist (PAFRA) on Selected Inflammatory and Biochemical Parameters in Lipopolysaccharide-Induced Rat Endotoxemia Model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2013; 19 (1): 97-102.
42. Çöl R, Durgun Z. Effect of recombinant interleukin-10 on some haematological and biochemical parameters in a rat endotoxaemic model. *Acta Vet Hung*. 2011; 59 : 2, 237-245.
43. Çöl R, Durgun Z. Effect of Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) on Cytokine Levels, Haemostatic, And Biochemical Parameters in A Rat Endotoxaemic Model. *B Vet I Pulawy* 56, 63-67, 2012.
44. Horne DW, Broquist HP. Role of Lysine and ε-NTrimethyllysine in Carnitine Biosynthesis: I. Studies in *neurospora crassa*. *J Biol Chem*. 1973; 248: 2170-2175.
45. DaVanzo WJ, Ullian ME. L-carnitine administration reverses acute mental status changes in a chronic hemodialysis patient with hepatitis C infection. *Clin Nephrol*. 2002; 57:402-405.

46. De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, Trinchieri V, Moretti S, Sorice F. Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: effect of oral L-carnitine. *AIDS*. 1994;8:655.
47. De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, Moretti S, Paoletti F, Vullo V, Delia S. High dose L-carnitine improves immunologic and metabolic parameters in AIDS patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1993;15:1-12.
48. Demarquoy J, Georges B, Rigault C, Royer MC, Clairet A, Soty M, Lekounougou S, Borgne FL. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. *Food Chemistry*. 2004; 86: 137–142.
49. Demirkol M, Sewell AC, Bohles H. The variation of carnitine content in human blood cells during disease – a study in bacterial infection and inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 1994; 153: 565–568.
50. Deng K, Wong CW, Nolan JV. Long-term effects of early-life dietary L-carnitine on lymphoid organs and immune responses in Leghorn-type chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2006;90(1-2):81-6.
51. Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, Uziel G. Propionylcarnitine excretion in propionyl and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. *Clinica Chimica Acta*. 1984; 139: 13–21.
52. Di Marzio L, Alesse E, Roncaioli P, Muzi P, Moretti S, Marcellini S, Amicosante G, De Simone C, Cifone MG. Influence of L-carnitine on CD95 cross-linking-induced apoptosis and ceramide generation in human cell lines: correlation with its effects on purified acidic and neutral sphingomyelinases in vitro. *Proc Assoc Am Phys*. 1997;109:154-163.
53. Di Massimo C, Scarpelli P, Tozzi-Ciancarelli MG. Possible involvement of oxidative stress in exercise-mediated platelet activation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;30: 313–6.
54. Dikmenoglu N. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2006; 37:93-97.
55. Dökmeçi D, Akpolat M. Karnitinin antioksidan etkisi. *Demet Sag Bil Tıp Derg*. 2004;2(8):28-36.
56. Drackley JK, Beitz DC, Young JW. Regulation of in vitro metabolism of palmitate by carnitine and propionate in liver from dairy cows. *J Dairy Sci*. 1991;74:3014-3024.
57. Dunn WA, Rettura G, Seifter E, England S. Carnitine biosynthesis from c-butyrobetaine and from exogenous protein-bound 6-N-trimethyl-L-lysine by the perfused guinea pig liver. Effect of ascorbate deficiency on the *in situ* activity of c-butyrobetaine hydroxylase. *J Biol Chem*. 1984; 259, 10764-10770.
58. Elisaf M, Bairaktari E, Katopodis K, Pappas M, Sferopoulos G, Tzallas C, Tsolas O, Siamopoulos KC. Effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 1998;18:416-421.
59. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit – when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol*. 2003;4:211-219.
60. Famularo G, De Simone C, Trinchieri V, Mosca L. Carnitines and Its Congeners A Metabolic Pathway to the Regulation of Immune Response and Inflammation. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033: 132–138.
61. Famularo G, Matricardi F, Nucera E, Santini G, De Simone C. Carnitine deficiency: primary and secondary syndromes. *In Carnitine Today*, Landes Bioscience. Austin, TX.1997;pp. 119–161.
62. Famularo G, De Simone C. A new era for carnitine? *Immunol Today (Trends Immunol)*. 1995; 16, 211-213.
63. Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. *J Nutr*.1988;118:541-547.
64. Fernandez C, Proto C. L-carnitine in the treatment of chronic myocardial ischemia. An analysis of 3 multicenter studies and a bibliographic review. *Clin Ter*. 1992;140:353-377.
65. Flores C A, Hu C, Edmond J, Koldovsky O. Milk carnitine affects organ carnitine concentration in newborn rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1996;63:571-576.
66. Fritz IB, Arrigoni-Martelli E. Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system. Interactions with membranes. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14:355-360.
67. Huszar G. Tissue-specific biosynthesis of ϵ -Nmonomethyllysine and ϵ -N-trimethyllysine in skeletal and cardiac muscle myosin: A model for the cell-free study of post-translational amino acid modifications in proteins. *J Mol Biol*. 1975; 94. 311-326.
68. Gill N, Khan MM. Erythrocyte Sedimentation Rate in Rats (*Rattus Norvegicus*) Naturally Infected With Endoparasites. *Pakistan J Zool*. 2005; 37(4): 323-325.

69. Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, Hirschberg R, Kurtin P, Katz LA, Nicora R, Ashbrook D, Kopple JD. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int.* 1990; 38, 904-911.
70. Griffin TA, Hostoffer RW, Tserng KY, Lebovitz DJ, Hoppel CL, Mosser JL, Kaplan D, Kerr DS. Parathyroid hormone resistance and B cell lymphopenia in propionic acidemia. *Acta Paediatrica.* 1996; 85: 875-878.
71. Gross CJ, Henderson LM. Absorption of D-and L-carnitine by the intestine and kidney tubule in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1984; 772, 209-216.
72. Gunal AI, Celiker H, Donder E, Gunal SY. The effect of L-carnitine on insulin resistance in hemodialysed patients with chronic renal failure. *J Nephrol.* 1999;12:38-40.
73. Gurlek A, Tutar E, Akcil E, Dinçer I, Erol C, Kocatürk PA, Oral D. The effects of L-carnitine treatment on left ventricular function and erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:189-193.
74. Harmeyer J. The Physiological role of l-carnitine. *Lohmann information.* 2002;27:15-21.
75. Harmeyer J. Use of L-carnitine additions in domestic animal feeds. *Lohmann information.* 2003;28:1-9.
76. Molstad P, Bohmer T, Eiklid K. Specificity and characteristics of the carnitine transport in human heart cells (CCL 27) in culture. *Biochim Biophys Acta.* 1977;471:296.
77. Harris RC, Foster CV, Snow DH. Plasma carnitine concentration and uptake into muscle following oral and intravenous administration. *Equine Vet J Suppl.* 1995; 18, 382-387.
78. Heinonen OJ, Takala J. Moderate carnitine depletion and long-chain fatty acid oxidation, exercise capacity, and nitrogen balance in the rat. *Pediatr Res.* 1994;36:288-292.
79. Heo K, Odle J, Lin X, Van Kempen T, Han IK. Effect of L-carnitine and medium-chain triglycerides on plasma and urinary carnitine in newborn piglets. *Annual Swine Report.* North Carolina State University, Coll Agric Life Sci. 2001;6 pg.
80. Heo K, Odle J, Han I K, Cho W, Seo S, van Heugten E, Pilkington DH. Dietary L-carnitine improves nitrogen utilization in growing pigs fed low energy, fat-containing diets. *Journal of Nutrition.* 2000; 130: 1809-1841.
81. Hocheppied T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha(1)- acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 25-34.
82. Honeyfield DC, Froseth JA. Evaluation of Energy Sources With and Without Carnitine in Newborn Pig Heart and Liver. *J Nutr.* 1991;121:1117-1122.
83. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 708-714.
84. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Practico D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radical Bio Med.* 1997; 22, 999-1006.
85. Izgüt-Uysal VN, Ağaç A, Karadoğan I, Derin N. Effects of L-carnitine on neutrophil functions in aged rats. *Mech Ageing Dev.* 2003; 124(3):341-7.
86. Izgüt-Uysal VN, Ağac A, Derin N. Effect of L-carnitine on carrageenaninduced inflammation in aged rats. *Gerontology.* 2003; 49: 287-292.
87. Jacobs BS, Wanders RJA. Fatty acid oxidation in peroxisomes and mitochondria: The first unequivocal evidence for the involvement of carnitine in shuttling propionyl-CoA from peroxisomes to mitochondria. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1995; 213: 1035-1041.
88. Janssens GPJ, Mast J, Goddeeris BM, Cox E, Hesta M, De Wilde ROM. Enhanced specific antibody response to bovine serum albumin in pigeons due to L-carnitine supplementation. *Brit Poult Sci.* 2000;41: 448-453.
89. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: Role in brain. *Prog Lipid Res.* 2010;49 (1):61-75.
90. Julian RJ. Ascites in poultry. *Avian Pathology.* 1993; 22: 419-454.
91. Kadiroglu AK, Yilmaz ME, Sit D, Kara IH, Isikoglu B. The evaluation of postdialysis L-carnitine administration and its effect on weekly requiring doses of rHuEPO in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005; 27(4):367-72.
92. Karadeniz A, Simsek N, Cakir S. Haematological effects of dietary L-carnitine supplementation in broiler chickens. *Revue Méd Vét.* 2008; 8-9: 437- 443.
93. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition.* 2004;20(7-8):709-15.
94. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 2000 26;1486(1):1-17.

95. Kitamura Y, Satoh K, Satoh T, Takita M, Matsuura A. Effect of L-carnitine on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 981–984.
96. Kolawole JA, Alemika. Effect of Halofantrine on Haematological Parameters in Rats. *West Afr J Biol Sci*. 1996; 5 (2): 179-183.
97. Konuk T. *Pratik Fizyoloji*, A Ü Vet Fak Yayınları, Ankara. 1981.
98. Korkina MV, Korchak GM, Kareva MA. Effects of carnitine and cobamamide on the dynamics of mental work capacity in patients with anorexia nervosa. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1992; 92:99-102.
99. Krähenbühl S. L-Carnitine and Vegetarianism. *Ann Nutr Metab*. 2000;44:81–82.
100. Kumar A, Dutta K, Najam A, Nath A, Singh Jk, Alı M, And Kumar R. Coragen Causes Haematological Alterations In Charles Foster Rats. *European Journal of Toxicological Sciences*. 2013;4:1-7.
101. Kurt Ö, El SN. Biyoaktif Bir Gıda Bileşeni L-Karnitin: Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi ve Biyoyararlılığı. *TUBAV Bilim Dergisi*. 2011;4(2):97-102.
102. Kurt Ö. Kırmızı etin (*M. Longissimus Dorsi*) L-karnitin içeriği, *in vitro* biyoyararlılığı ve antioksidan aktivitesi üzerine ısıl işlemlerin ve saklama yöntemlerinin etkisi. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
103. Kurth L, Fraker P, Bieber L. Utilization of intracellular acylcarnitine pools by mononuclear phagocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1994;1201: 321–327.
104. Kurz C, Arbeiter K, Obermair A, Salzer H, Salzer HR, Lohninger A. L-carnitine-betamethasone combination therapy versus betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1993;197:215-219.
105. LaBadie J, Dunn WA, Aronson NN. Hepatic synthesis of carnitine from protein-bound trimethyl-lysine. Lysosomal digestion of methyl-lysine-labelled asialo-fetuin. *Biochem J*; 1976; 160: 85-95.
106. Labonia WD, Morelli JR, Gimenez MI, Freuler PV, Morelli OH. Effect of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidney Int*. 1987; 32: 754-759.
107. LaCount DW, Drackley JK, Weigel DJ. Responses of dairy cows during early lactation to ruminal or abomasal administration of l-carnitin. *J Dairy Sci*. 1995;78:1824-1836.
108. Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA. The effect of enteral carnitine administration in humans. *Amer J Clin Nutr*. 1992: 55,838-845.
109. Lilien MR, Duran M, Quark JME, Frankuisen JJ, Schröder CH. Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15:17–20.
110. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ: Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:301–306.
111. Mahmoud AM. Hematological Alterations In Diabetic Rats -Role Of Adipocytokines And Effect of Citrus Flavonoids. *EXCLI Journal*.2013;12:647-657.
112. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37: 517–554.
113. Manganaro M, Mascellino MT, Gradoni L. Activity of D-carnitine and its derivatives on *Trypanosoma* infections in rats and mice. *Parasite*. 2003;10: 147-151.
114. Marin, V.B., Azocar, M., Molina, M., Guerrero, J.L., Ratner, R. and Cano, F., “Total Carnitine and Acylated Carnitine Ratio: Relationship of Free Carnitine with Lipid Parameters in Pediatric Dialysis Patients. *Adv Perit Dial*. 2006; 22:130-5.
115. Mast J, Buyse J, Goddeeris BM. Dietary L-carnitine supplementation increases antigen-specific immunoglobulin G production in broiler chickens. *Br J Nutr*. 2000; 83: 161-166.
116. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H. Effect of L-carnitine and palmitoyl-L-carnitine on erythroid colony formation in fetal mouse liver cell culture. *Am J Nephrol*. 1998;18:355.
117. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muraboto H. Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron*. 1996; 72: 574–578.
118. McGarry JD, Robles-Valdes C, Foster DW. Role of carnitine in hepatic ketogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975; 72: 4385-4388.
119. Mintz M. Carnitine in human immunodeficiency virus type 1 infection/acquired immune deficiency syndrome. *J Child Neurol*. 1995; 10 2): 40-44.
120. Mitchell MA, Tully TN. *Manual of exotic pet practice*. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009.

121. Moretti S, Alesse E, Di Marzio L, Zazzeroni F, Ruggeri B, Marcellini S, Famularo G, Steinberg SM, Boschini A, Cifone MG, De Simone C. Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection-associated apoptosis: a pilot study. *Blood*. 1998; 91: 3817-3824.
122. Mortazavi M, Seirafian S, Eshaghian A, Ghassami M, Taheri S, Atapour A, Hassanzadeh A, Ahmad. Associations of oral L-carnitine with hemoglobin, lipid profile, and albumin in hemodialysis patients. *J Res Med Sci*. 2012; 1(17), 33-37.
123. Morton DB, Abbot D, Barclay R, Close BS, Ewbank R, Gask D, Heath M, Mattic S, Poole T, Seamer J, Southee J, Thompson A, Trussell B, West C, Jennings M. Removal of blood from laboratory mammals and birds. *Lab Anim*. 1993; 27: 1-22.
124. Murty MSR, Pande SV. Malonyl-CoA binding site and the overt carnitine palmitoyltransferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84: 378-382.
125. Mutumba MC, Yuan H, Konyavko M, Adachi S, Yokoyama CB, Esser V, McGarry JD, Babior BM, Gottlieb RA. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine. *FEBS Lett*. 2000;478:19-25.
126. Nakajima T, Horiuchi M, Yamanaka H, Kizaki Z, Inoue F, Kodo N, Kinagusa A, Saheki T, Sawada T. The effect of carnitine on ketogenesis in perfused livers from juvenile visceral steatosis mice with systemic carnitine deficiency. *Pediatr Res*. 1997;42:108–113.
127. Narin N, Çetin E. Sıçanlarda Ghrelin Uygulamasının Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;19(3) 202-208.
128. Nemoto S, Aoki M, Dehua C, Imai Y. Effects of carnitine on cardiac function after cardioplegic ischemia in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:254-9.
129. Olas B, Wachowicz B. Role of reactive nitrogen species in blood platelet functions. *Platelets*. 2007;18:555–65.
130. Olas B, Wachowicz B, Juszczak JS, Zielinski T, Kaca W, Buczynski A. Antioxidant activity of resveratrol in endotoxin-stimulated blood platelets. *Cell Biology and Toxicology*. 2001; 17: 117-125.
131. Oruc E, Kara A, Can İ, Karadeniz A, Şimsek N. Caspase-3 and CD68 Immunoreactivity in Lymphoid Tissues and Haematology of Rats Exposed to Cisplatin and L-carnitine. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2012;18 (5): 871-878.
132. Owen KQ, Kimi IH, Kim CS. The role of L-carnitine in swine nutrition and metabolism. *Korean J. Anim. Nutr. and Feedstuffs*. 1997;21:41-58.
133. Owen KQ, Nelssen JL, Goodband RD, Tokach MD, Friesen KG. Effect of dietary L-carnitine on growth performance and body composition in nursery and growing-finishing pigs. *J Anim Sci*. 2001;79:1509-1515.
134. Paik WK, Paik DC, Kim S. Historical review: the field of protein methylation, *Trends Biochem. Sci*. 2007; 32: 146-152.
135. Pande SV, Parvin R. Clobrate enhancement of mitochondrial carnitine transport system of rat liver and augmentation of liver carnitine and c-butyrobetaine hydroxylase activity by thyroxine. *Biochim Biophys Acta*. 1980; 617: 363-370.
136. Paul HS, Gleditsch CE, Adibi SA. Mechanism of increased hepatic concentration of carnitine by clobate. *Am J Physiol*. 1986; 251: 311-315.
137. Pavai J, Kaitheri SK, Potu BK, Govindan S, Kumar RS, Narayanan SN, Moorkoth S. Anti-arthritic potential of the plant *Justicia gendarussa* Burm F. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):357-62.
138. Penn D, Zhang L, Bobrowski PJ, Quinn M, Liu X, McDonough KH. Carnitine deprivation adversely affects cardiovascular response to bacterial endotoxin (LPS) in the anesthetized neonatal pig. *Shock*. 1998;10: 377–382.
139. Penn D, Zhang L, Bobrowski PJ, Quinn M, McDonough KH. Carnitine deprivation adversely affects cardiac performance in the lipopolysaccharide- and hypoxia/reoxygenation-stressed piglet heart. *Shock*. 1999; 11: 120–126.
140. Pignatelli P, Lenti L, Sanguigni V, Frati G, Simeoni I, Gazzaniga PP. Carnitine inhibits arachidonic acid turnover, platelet function, and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:41–8.
141. Plioplys AV, Plioplys S. Serum levels of carnitine in chronic fatigue syndrome: clinical correlates. *Neuropsychobiology*. 1995;32:132-138.

142. Rabie MH, Szilagy M. Effects of L-carnitine supplementation of diets differing in energy levels on performance, abdominal fat content and yield and composition of edible meat of broilers. *Br J Nutr.* 1998; 80: 391-400.
143. Raziola R, Scrutinio D, Mangini SG. Propionyl l-carnitine a new compound in the metabolic approach to the treatment of effort angina. *Int J Cardiol.* 1992;34:167-72.
144. Rebouche CJ. Carnitine. *Nutrition in health and disease.* 9th Ed. Baltimore: Williams And Wilkins. 1999;505-512.
145. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033: 30-41.
146. Rebouche CJ, Engel AG, Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta.* 1980;630: 22-29.
147. Rebouche CJ: Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J.* 1992;6:3379-3386.
148. Rebouche C J. Sites and regulation of carnitine biosynthesis in mammals. *Fed Proc.* 1982; 41: 2848-2852.
149. Rebouche CJ. Effect of dietary carnitine isomers and c-butyrobetaine on L-carnitine biosynthesis and metabolism in the rat. *J Nutr.* 1983; 113: 1906-1913.
150. Rebouche CJ, Lehman LJ, Olson L. e-N-Trimethyllysine availability regulates the rate of carnitine biosynthesis in the growing rat. *J Nutr.* 1986; 116:751-759.
151. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J.* 2000;139:120-123.
152. Rizza V, Lorefice R, Rizza N, Calabrese V. Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects. In: R. Ferrari, S DiMauro and G Sherwood (Eds) *L-carnitine and its Role in Medicine: From Function to Therapy.* Academic Press, London. (1992): pp 63-77.
153. Robles-Valdes C, McGarry J D, Foster DW. Maternal-fetal carnitine relationship and neonatal ketosis in the rat. *J Biol Chem.* 1976; 251: 6007-6012.
154. Ronsen O. Supplement use and nutritional habits in norwegian elite athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 1999;9:28-35.
155. Rossle C, Carpentier YA, Richelle M, Dahlan W, D'attellis NP, Furst P, Elwyn DH. Medium-chain triglycerides induce alterations in carnitine metabolism. *Am J Physiol.* 1990;258:944-947.
156. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J.* 1998;91(3):220-5.
157. Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Ameliorating effects of carnitine and its precursors on alcohol-induced fatty liver. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:738-744.
158. Saluk-Juszczak J, Olas B, Wachowicz B, Glowacki R, Bald E. L-carnitine modulates blood platelet oxidative stress. *Cell Biol Toxicol.* 2010;26(4):355-65.
159. Saluk-juszczak J, Wachowicz B, Kaca W. Endotoxins stimulate generation of superoxide radicals and lipid peroxidation in blood platelets. *Microbios.* 2000;103:17-25.
160. Sandor A, Hoppel CL. Butyrobetaine availability in liver is a regulatory factor for carnitine biosynthesis in rat. Flux through butyrobetaine hydroxylase in fasting state. *Eur J Biochem.* 1989; 185: 671-675.
161. Schermer S. *The Blood Morphology of Laboratory Animals*, 3rd ed., F. A. Davis Company. Philadelphia. 1967; pp. 5-24.
162. Selimoglu MA, Yagci RV. Plasma and liver carnitine levels of children with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:130-133.
163. Seline K, Johein H. The determination of L-carnitine in several food samples. *Food Chemistry.* 2007;105: 793-804.
164. Shankar SS, Mirzamohammadi B, Walsh JP, Steinberg HO. L-carnitine may attenuate free fatty acid-induced endothelial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:189-197.
165. Shaw RD, Li Cbuk, Ham'lon JW Shug AL, Olsen WA. Carnitine transport in rat small intestine. *Am J Physiol.* 1983; 245: 376-381.
166. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings Of The National Academy Sciences (USA)*, 1994;91 (23):10771- 10778.
167. Siebrecht S. L-Carnitine: Physiological and Pharmacological Effects! *Ann Nutr Metab* 2000;44; 79-80.
168. Sleator RD, Francis GA, O'Beirne D, Gahan CG, Hill C. Betaine and carnitine uptake systems in *Listeria monocytogenes* affect growth and survival in foods and during infection. *J Appl Microbiol.* 2003;95: 839-846.

169. Stadler DD, Chenard CA, Rebouche CJ. Effect of dietary macro nutrient content on carnitine excretion. *Am. J Clin Nutr.* 1993;58:868-872.
170. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.
171. Swart I, Rossouw J, Loots JM, Kruger MC. The effect of L-carnitine supplementation on plasma carnitine levels and various performance parameters of male marathon athletes. *Nutr Res.* 1997;17:405-414.
172. Şimşek N, Karadeniz A, Bayraktaroğlu AG. Ratlarda Periferik Kan Hücreleri Üzerine L-karnitin, Arı Sütü ve Nar Çekirdeğinin Etkileri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2009;15 (1): 63-69.
173. Thiemel J, Jelinek P. The effect of carnitine on hatching rate and metabolic profile of blood in breeding layers. *Czech J Anim Sci.* 2004; (12): 517-523.
174. Thomas S, Fischer FP, Mettang T, Pauli-Magnus C, Weber J, Kuhlmann U. Effects of L-carnitine on leukocyte function and viability in hemodialysis patients: A double-blind randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(4):678-87.
175. Triggiani M, Oriente A, Golino P, Gentile M, Battaglia C, Brevetti G. Inhibition of platelet-activating factor synthesis in human neutrophils and platelets by propionyl-L-carnitine. *Biochem Pharmacol.* 1999;58: 1341-8.
176. Trovato GM, Ginardi V, DiMarco V, Dell'Aira A, Corsi M. Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res.* 1982; 31: 1042-1049.
177. Trumbeckaite S, Opalka JR, Neuhof C, Zierz S, Gellerich FN. Different sensitivity of rabbit heart and skeletal muscle to endotoxin-induced impairment of mitochondrial function. *Eur J Biochem.* 2001;268: 1422-1429.
178. Tsai SP, Wong JT. Enhancement of erythrocyte sedimentation rate by polymerized hemoglobin. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1996;24(5):513-23.
179. Tanphaichitr V, Horne DW, Broquist HP. Lysine, a Precursor of Carnitine in the Rat. *J Biol Chem.* 1971; 246:6364-6366.
180. Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ. Konya. 2000: 18-19.
181. Van Kempen T. A. and Odle J. Carnitine affects octanoate oxidation to carbon dioxide and dicarboxylic acids in colostrum-deprived piglets: In vivo analysis of mechanisms involved based on CoA and carnitine-ester profiles. *J Nutr.* 1995;125:238-250.
182. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J.* 2002; 361: 417-429.
183. Vecchiet L, Di Lisa F, Pieralisi G, Ripari P, Menabò R, Giamberardino MA, Siliprandi N. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1990;61:486-490.
184. Verrina E, Caruso U, Calevo MG, Emma F, Sorino P, De Palo T, Lavoratti G, Turrini Dertenois L, Cassanello M, Cerone R, Perfumo F. Effect of carnitine supplementation on lipid profile and anemia in children on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):727-33.
185. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res.* 1995;21:157-159.
186. Volek JS, Kramer WJ, Rubin MR, Gomez AL, Ratamess NA, Gaynor P. L-carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:474-82.
187. Wang L, Ma W, Markovich R, Chen JW, Wang PH. Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor I. *Circ Res.* 1998;83:516.
188. Wendel U. Verlust von Carnitin als Acylester, 'L-Carnitin in der Medizin'. Stuttgart, Schattauer, 1987.
189. Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;111:477-482.
190. Winter BK, Fiskum G, Gallo LL. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. *Br J Cancer.* 1995;72: 1173-1179.
191. Xu ZR, Wang MQ, Mao HX, Zhan XA, Hu CH. Effects of L-carnitine on growth performance, carcass composition, and metabolism of lipids in male broilers. *Poult Sci.* 2003; 82: 408-413.
192. Yılmaz B. Kan "Fizyoloji". Feryal Matbaacılık, Ankara. 2000; 116-135.
193. Zaspel BJ, Sheridan KJ, Henderson LM. Transport and metabolism of carnitine precursors in various organs of the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1980; 631: 192-202.

194. Zeyner A, Harmeyer J. Metabolic functions of L-carnitine and its effects as feed additive in horses. A review. *Arch Tierernahr.* 1999;52(2):115-38.
195. Zurbriggen E. L-Carnitine: Historical Review. *Ann Nutr Metab.* 2000;44:78–79.

9. EKLER

9.1 ETİK KURUL KARARI

10. ÖZGEÇMİŞ

Nurten TUNA 05.10.1980 yılında Kayseri'de doğdu. İlkokul, orta okul ve lise eğitimini Kayseri'de tamamladı. Lise eğitimini yabancı dil ağırlıklı lisede bir yıl hazırlık okuyarak ve sayısal bölüm üzerine eğitim alarak mezun oldu.

Üniversite eğitimine Karaman ili Selçuk Üniversitesi Karaman Sağlık Yüksekokulu'nda devam etti (Hemşirelik 2000-2004).

Üniversiteden mezun olduktan sonra ara vermeden iş hayatına başladı. 2004-2005 Öğretim dönemi Selçuk Üniversitesi Karaman Sağlık Yüksekokulunda, Hemşirelik Temel İlke ve Esasları, Psikiyatri Hemşireliği ve Halk Sağlığı Hemşireliği derslerine girdi. 2005–2007 Tarihleri arasında Özel Selçuklu Tıp Merkezinde Başhemşire olarak görev yaptı. Aynı dönemde ve Başhemşirelikle birlikte ameliyathane sorumlu hemşiresi olarak çalıştı. 2007–2008 öğretim döneminde Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Karaman Sağlık Yüksekokulunda Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği, Hemşirelik Temel İlk ve Esasları ve Halk Sağlığı Hemşireliği derslerine girdi. 2008-2009 Öğretim dönemi Selçuk Üniversitesi Karaman Sağlık Yüksekokulunda, Dahiliye Hemşireliği, Cerrahi Hemşireliği ve Halk Sağlığı Hemşireliği derslerine girdi. 2009–2011 Tarihleri arasında Karaman Onur Hastanesinde Başhemşire olarak görev yaptı ve Başhemşirelikle birlikte Ameliyathane Sorumlu Hemşiresi olarak çalıştı. Yine aynı dönemde (2009–2010) hastanedeki görevi ile birlikte Karaman Halk Eğitim Merkezinde; Hasta Yaşlı Refakatçiliği ve Hasta Kabul Modül derslerine girdi. 2011-2013 Tarihleri arasında Tekirdağ Star Medica Hastanesinde Ameliyathane hemşiresi ve buna ek olarak Kalite ve Eğitim Hemşiresi görevine devam etti. 2013 Tarihi itibari ile Özel Onur Trakya Hastanesine Ameliyathane Sorumlu Hemşiresi olarak başladı ve halen bu görevine devam etmekte.

Çalışma hayatına ek olarak bazı eğitim ve kurs programlarına da katıldı. Bu kurslardan edindiği sertifikalar; Hastaneler Hizmet Kalite Standartları Eğitimi Katılım Sertifikası, Profosyonel Aktif Yöneticilik Eğitimi, Liderlik, Beden Dili ve İmaj Yönetimi, CV Hazırlama ve Mülakat Teknikleri, Uluslar Arası Deney Hayvanları Kullanma Sertifikası, The EU Training Program For Project Preparation Techniques and Management.