

T.C
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Cansel TÜRKAY

ASPIRİN İLE DENEYSEL OLARAK GASTRİK ÜLSER
OLUŞTURULAN RATLARDA L-KARNİTİNİN
GASTROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak UZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cansel TÜRKAY

Bu uzmanlık tezi Fatih Üniversitesi tarafından P-53010801-1 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ankara – 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji-Tarihçe	3
2.2. Mide Anatomisi	3
2.2.1. Mukozal Anatomi	4
2.2.2. Nöral Anatomi.....	4
2.3. Gastrik asit salınımı	5
2.3.1. Histamin	6
2.3.2. Gastrin	6
2.3.3. Asetilkolin	7
2.3.4. Somatostatin.....	8
2.3.5. Diğer Maddeler	8
2.3.6. H ⁺ K ⁺ -ATPase ve Proton Pompa İnhibitörleri.....	9
2.3.7. Apikal Kanallar	10
2.4. Peptik Ülser	10
2.4.1. Gastrik Ülser	10
2.4.2. Duodenal Ülser.....	11
2.5. L-karnitin	12
2.5.1. Tanım-Tarihçe.....	12
2.5.2. Sağlıklı İnsanlarda Karnitin Homeostazı	12
2.5.3. L-karnitinin Metabolizması.....	13
2.5.4. L-karnitin ve Yağ Asidi Oksidasyonu	14
2.5.5. Peroksizomal Yağ Asidi Oksidasyonu.....	15
2.5.6. Dallı Zincirli Aminoasit Mekanizması.....	15
2.6. L-karnitinin Klinik Pratikte Kullanımı.....	15
2.6.1. L-karnitin ve Böbrekler.....	15

2.6.2. Kardiyak Fonksiyon ve Aritmiler	16
2.6.3. Anemi	17
2.6.4. Karnitinin Diğer Kullanım Alanları	18
2.7. Reaktif Oksijen Ara Ürünleri	18
2.8. Diğer Endojen Antioksidanlar	19
3. MATERYAL VE METOD	20
3.1. Kimyasallar	20
3.2. Hayvanlar ve Çalışma Grupları	20
3.3. Çalışma Planı	21
3.4. Biyokimyasal Analizler	21
3.4.1. Homojenizasyon	21
3.4.2. Gastrik Mukozal Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi	22
3.4.3. Gastrik Mukozal Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Belirlenmesi	22
3.4.4. Gastrik Mukozal Glutatyon Peroksidaz Aktivitesinin Belirlenmesi	22
3.4.5. MDA Düzeyinin Belirlenmesi	22
3.4.6. NO Düzeyinin Belirlenmesi	23
3.5. İstatiksel Analiz	23
3.6. Patolojik İncelemeler	24
4. BULGULAR	25
4.1. Patolojik bulgular	25
4.2. Biyokimyasal bulgular	25
4.2.1. Katalaz aktiviteleri	25
4.2.2. SOD aktiviteleri	26
4.2.3. GSH-Px aktiviteleri	26
4.2.4. MDA düzeyleri	26
4.2.5. NO düzeyleri	26
4.3. Tablolar	27
4.4. Şekiller	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6. ÖZET	49

7. SUMMARY	51
8. KAYNAKLAR	53
9. TEŞEKKÜR.....	62

KISALTMALAR

SOD	:	Süperoksit Dismutaz
H. Pylori	:	Helicobacter Pylori
NSAID	:	Non-steroid Antienflamatuvar İlaç
COX	:	Siklooksijenaz
NO	:	Nitrik Oksit
H ⁺ K ⁺ -ATPaz	:	Hidrojen-potasyum Bağımlı Adenozin Trifosfat
ANP	:	Atriyal Natriüretik Peptid
ECL	:	Enterokromaffin Benzeri Hücreler
ENS	:	Enterik Sinir Sistemi
ACh	:	Asetilkolin
GRP	:	Gastrin Salgılatan Peptid
VIP	:	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
PACAP	:	Pituiter Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptid
CGRP	:	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CCK	:	Kolesistokinin
HDK	:	Histidin Dekarboksilaz
GSH-R	:	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
PG	:	Prostaglandin
CoA	:	Koenzim A
OCTN2	:	Sodyum Bağımlı Karnitin Organik Katyon Transportörü
CPT-1	:	Karnitin Palmitoil Transferaz
CACT	:	Karnitin Açilkarnitin Translokaz
ACL	:	Asetil L-karnitin

MDA	:	Malondialdehit
ROS	:	Reaktif Oksijen Ara Ürünleri
NADPH	:	Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrat
TPRV1	:	Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalı Vanilloid 1
CAT	:	Katalaz
GSH-Px	:	Glutatyon Peroksidaz
SPSS	:	Statistical Package for Social Sciences
LC	:	L-karnitin ve/veya L-karnitin Verilen Çalışma Grubu
ASA	:	Asetil Salisilik Asit ve/veya Asetil Salisilik Asit Verilen Çalışma Grubu
PPI	:	Proton Pompa İnhibitörü ve/veya Proton Pompa İnhibitörü Verilen Çalışma Grubu
ASA + PPI	:	Asetil Salisilik Asit ve Proton Pompa İnhibitörü Verilen Çalışma Grubu
ASA + LC	:	Asetil Salisilik Asit ve L-karnitin verilen Çalışma Grubu

1. GİRİŞ

Peptik ülser, mide ve/veya duodenum mukoza bütünlüğünün lokal bir hasar veya aktif bir inflamasyona bağlı bozulmasıdır. Peptik ülser hastalığının yaşam boyu prevalansı erkeklerde %12, bayanlarda ise %10 olup, önemli ölçüde maddi kayıplara neden olmaktadır (1).

Gastrik mukoza sürekli olarak zararlı faktörlere maruz kalmaktadır. Gastrik mukozanın fonksiyonel bütünlüğü için hasar verici ve koruyucu faktörler arasındaki denge çok önemlidir. Bu dengenin bozulması ile oluşan hücresel hasar gastrik ülser patogenezini teşkil eder. Reaktif oksijen metabolitleri gastrointestinal yoldaki mukozanın hasarlanmasında önemli rol oynarlar. Bununla birlikte, lipid peroksidasyonunun da gastrik mukozal lezyon oluşumunda rol oynadığı çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Serbest radikal oluşumuna bağlı gastrik mukozal hasarı önlemek için çeşitli antioksidan maddeler kullanılmıştır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve E vitamini bunlardan sadece birkaçıdır (2).

Helicobacter Pylori (H. Pylori), alkol, sigara, yoğun stress, aspirin ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID) peptik ülser hastalığı için en önemli predispozan faktörlerdir. Aspirin günlük pratikte oldukça fazla kullanılan bir ilaç olup düşük dozlarda, genellikle 75-325 mg/gün, miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olayların primer ve sekonder korumasında kullanılır. Aspirin antitrombotik etkisini siklooksijenaz-1 (COX-1)'de bulunan serini geri dönülmez olarak asetilleyerek oluşturur (3). Aspirin kullanımını kısıtlayan esas faktör gastrointestinal olaylar ve özellikle gastrointestinal kanamadır.

Gastrointestinal sistemin herbir elemanı hasara karşı özel bir savunma rolü üstlenmiştir. Özefagusun çok katlı yassı epiteli göreceli olarak geçirgen değildir ve glandüler salgılar sağlar. Midede hücreler arasında sıkı bağlar bulunur ve hidroklorik asidi nötralize eden bikarbonat salgınır. Duodenumun mukozal

savunmadaki en önemli katkısı hücre içi pH'yı düzenlemeye yarayan bikarbonatı salgılamasıdır. Bu bariyerler aşıldığında daha kompleks olan epitelyal ve subepitelyal koruyucu mekanizmalar devreye girer (4). Gastrik mukozal yüzeyde yer alan gastrik mukus jel alttaki epitel için asit, pepsin ve mekanik hasara karşı koruyucu görev görmektedir. Mukus ayrıca toksik oksijen radikallerini de süpürmektedir (2).

L-karnitin (LC) yağ asitlerinin iç mitokondriyal geçişinde taşıyıcı olarak görev alan doğal bir maddedir. LC ve esterleri (propionil ve asetil LC) insanda endojen olarak sentezlenir ve ayrıca diyetle yer alır (5). Karnitinler uzun zincirli yağ asitlerinin transformasyonunda görevli çeşitli enzimlerin esansiyel kofaktörleri olarak gereklidir. Ayrıca memeli dokularında serbest oksijen radikalleri için toplayıcı görevi görürler (2).

L-karnitinin kardioloji pratiğinde bazı alanlarda kullanımı bulunmaktadır. Dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği hastalarında toplam ve serbest miyokardiyal karnitin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (6). Bu hastalıklarda aspirin de sıklıkla kullanıldığı için, aspirin ve L-karnitinin beraberce kullanılmasının gastrik mukozal lezyonlar üzerinde farklılık oluşturup oluşturmadığını araştırmak istedik. Bu amaçla aspirin ile gastrik mukozal lezyon oluşturduğumuz ratlara, LC tedavisi verdikten sonra mide dokularının histopatolojik değerlendirmesini yaptık. Ek olarak biyokimyasal olarak mide dokusu düzeyinde antioksidan enzim aktiviteleri, nitrik oksit (NO) ve lipid peroksidasyon ürünleri düzeylerini belirledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji-Tarihçe

Gastrointestinal sistem ülserlerinin anlaşılması ve tedavisinde gastrik asit salınımı merkezi bir rol oynamaktadır. Tarihsel sürece bakıldığında bu konuda 3 önemli buluş göze çarpar. Histamin H₂-reseptörlerinin bulunması ve H₂-reseptör antagonistlerinin kullanıma girmesi; pariyetal hücrelerde hidrojen-potasyum bağımlı adenozin trifosfat (H⁺K⁺-ATPaz) proton pompasının bulunması ve bu reseptörü bloke eden proton pompa inhibitörlerinin (PPI) tedaviye katılımı ve son olarak H. Pylori'nin duodenal ülser patogenezindeki major rolünün anlaşılması ve efektif eradikasyon rejimlerinin kullanılması. (7).

James Black 1972'de H₂-reseptör antagonistlerini bularak Nobel ödülünün sahibi olmuştur. Bu sayede ilk kez asit inhibisyonu ve ülser iyileşmesi sağlanabilmiştir. Çalışmalar sonucunda asit inhibisyonunun süresi ve derecesinin ülser iyileşmesini belirlediği saptanmıştır. Daha yakın zamanda H⁺K⁺-ATPaz kanallarının pariyetal hücrelerde bulunması ve H. pylori enfeksiyonunun (Nobel ödülü almıştır) peptik ülser hastalığı patogenezindeki öneminin anlaşılması ile gastroenterolojide yeni bir açılım meydana gelmiştir (7).

H. Pylori enfeksiyonunun gerek etkili eradikasyonla gerekse de sanitasyonla sağaltımı, NSAID'lere bağlı ülserleri ve H. Pylori (-) / NSAID (-) ülserleri klinik açıdan önemli hale getirmiştir. Schwarz'ın "no acid, no ulcer" postülatı bugün bile geçerliliğini korumaktadır (7). Asit kontrolü halen NSAID'lere bağlı ülserler, gastrinoma (Zollinger Ellison Sendromu) ve H. Pylori(-) / NSAID (-) idiyopatik ülserlerde öncelikli amaçtır (7).

2.2. Mide Anatomisi

4.2.1. Mukozal anatomi

Mide 3 topografik (fundus, korpus ve antrum) ve 2 fonksiyonel (oksintik ve pilorik) alandan oluşmaktadır. “Oxys” Yunanca’da asit anlamına gelmektedir. **Oksintik bezler** midenin %80’lik bölümünü kaplar (fundus ve korpus). Esas yapıtaşı oksintik veya pariyetal hücrelerdir. **Pilorik bezler** organın kalan %20’sinde yer alır ve esas yapıtaşı gastrin veya G hücreleridir. İnsan midesinde yaklaşık 1×10^9 pariyetal ve 9×10^6 gastrin hücresi bulunur (8).

Oksintik bezler vertikal tübüler şekilde yerleşmiştir. Boyun ve taban bölümlerinden oluşur. Progenitör bölge istmusta yer alır ve diğer hücrelere dönüşür. Mukus üreten **çukur hücreleri** istmustan yukarı yani lümene göç ederler. Asid salgılayan **pariyetal hücreler** ise aşağıya yani orta ve alt bölgelere göç ederler. Bu arada asit salgılayan hücreler aşağı doğru göç ettikçe salgı yapma kapasiteleri azalır. Pariyetal hücrelerin turnover süreleri farelerde 54 gün, ratlarda ise 164 gündür (8). Rat ve insanda **zimojenik (esas) hücreler** bezin taban bölgesinde ağırlıklı olarak yer alır, pepsinojen ve leptin salgırlar. Ayrıca bir grup nöroendokrin hücreler de bulunmaktadır. Bunlar: (1) **enterokromaffin hücreler** atriyal natriüretik peptid (ANP), serotonin ve adrenomedüllin; (2) **enterokromaffin benzeri hücreler (ECL)** histamin; (3) **D hücreleri** somatostatin ve amilin; (4) **A benzeri** veya **Gr hücreleri** ghrelin ve obestatin içerirler. Nöroendokrin hücreler epitel hücrelerinin ratlarda %2’sini ve insanlarda %1’ini oluştururlar. ECL nöroendokrin hücrelerin ratlarda %66, insanda ise %30’unu oluştururlar. D hücreleri aynı zamanda pariyetal bezlerde de yer alırlar. Bu bölgede G hücrelerinden gastrin salınımı üzerine tonik parakrin bir kısıtlama yaparlar. Ayrıca pilorik bezde enterokromaffin hücreler (ANP ve serotonin), A benzeri veya Gr hücreleri (ghrelin ve obestatin) ve oreksin içeren endokrin hücreler bulunur (7).

2.2.2. Nöral Anatomi

Mide nöral bir ağ ile sarılıdır ve bu sistem **enterik sinir sistemi** (ENS) olarak adlandırılır. ENS’de intrinsek nöronlar ile aferent ve eferent ekstrinsek nöronlar yer alır. ENS içerdiği çok sayıda nöronun (yaklaşık 10^8) dolayı “küçük beyin” olarak da isimlendirilir. Rat ve kobaylarda midenin intrinsek nöral innervasyonun çoğu

myenterik pleksusta yer alır. Yani sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında. Bununla birlikte submukozal pleksus az sayıda nöron içermektedir. İnsanlarda ise farklı olarak belirgin bir submukozal pleksus yapısı bulunur. Vagus siniri %80-90 aferent lif, %10-20 eferent lif içerir. Eferent lifler pregangliyoniktir, doğrudan pariyetal veya nöroendokrin hücreleri innerve etmezler. Bunun yerine ENS'nin postgangliyonik nöronlarıyla sinaps yaparlar. Postgangliyonik sinirler çeşitli transmitterler içerir. Bunlar asetilkolin (ACh), gastrin salgılatan peptid (GRP), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), pituiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP), NO ve P maddesidir (9). İnsan ve rat midesinde, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) içeren sinir lifleri ekstresek kaynaklıdır. Hücreler mide duvarının dışında yerleşmişlerdir. ENS'nin postgangliyonik nöronları asit salınımını, ACh vasıtasıyla doğrudan; ve/veya G hücrelerinden gastrin, D hücrelerinden somatostatin, ECL'den histamin ve enterokromaffin hücrelerden ANP salınımını kontrol ederek dolaylı yolla düzenleyebilir (7).

2.3. Gastrik asit salınımı

Pariyetal hücreler yaklaşık 160 mmol/L konsantrasyonda ve 0.8 pH'da hidroklorik asit salgırlar. Bu asit yaklaşık 17 mmHg'lik bir hidrostatik basınç ile mukus tabakası arasında bulunan kanallardan geçer. Çalışmalar bize oksintik bezlerde H. Pylori enfeksiyonu veya atrofik gastrit olmadığı sürece yaşlanmanın asit salınımına etkisinin çok az olduğunu göstermektedir (7).

Asit salgısı, protein sindirimini ve demir, kalsiyum ve vitamin B12 emilimini kolaylaştırırken, bakteriyel aşırı çoğalma ve enterik enfeksiyonları da engellemektedir. Bununla birlikte, asit düzeyleri (ve pepsin) mukozal savunma sistemlerini alt ettiğinde ülserler meydana gelmektedir. Asit salınımının düzenlenmesi nöral, hormonal ve parakrin yolların birlikte etkileşimi sonucu sağlanmaktadır.

Asit salınımı için 3 önemli uyarı vardır:

- (1) **Histamin**, parakrin yolla ECL'den
- (2) **Gastrin**, hormonal yolla G hücrelerinden

(3) **Asetilkolin (ACh)**, nöral yolla enterik sinir hücrelerinden salınır.

Bu ajanlar 2 ana sinyal iletim yolağının reseptörleriyle etkileşirler. Histamin adenilat siklazla, gastrin ve ACh hücre içi kalsiyumla. İzole köpek ve tavşan pariyetal hücrelerinde, bahsedilen bu iki yolağın postreseptör etkileşimi neticesinde, histamin ile gastrin ve/veya ACh arasında sinejizm geliştiği bildirilmiştir (7). Asit salınımının esas inhibitörü ise oksintik ve pilorik bezlerden parakrin yolla salınan somatostatindir. Bu ajanlar pariyetal hücreleri etkileyerek doğrudan veya nöroendokrin hücrelerin salgılarını düzenleyerek dolaylı yoldan etkilerini gösterir.

2.3.1. Histamin

Enterokromaffin benzeri hücrelerde L-histidin, histidin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu histamin meydana gelir. Pariyetal hücre H₂ reseptörlerine doğrudan bağlanır, adenilat siklaz aktive olur ve cAMP oluşur. Histamin ayrıca H₃ reseptörüne bağlanarak somatostatin salınımını engeller ve indirekt olarak histamin ve asit salınımını artırır. ACh'nin histamin üzerine doğrudan etkisi yoktur. Gastrin, PACAP, VIP ve ghrelin histamin salınımını uyarırken; somatostatin, CGRP, prostaglandinler, peptid YY ve galanin ise inhibe ederler.

2.3.2. Gastrin

Gastrin gıdaların sindiriminde temel asit salgısını sağlayan uyarıcıdır. Gastrik antrumda G hücreleri tarafından üretilir. Daha az olarak ince barsak, kolon ve pankreas tarafından sentezlenir. Primer olarak böbrek tarafından, ek olarak barsak ve karaciğer tarafından metabolize edilir (7).

Gastrin ve kolesistokinin (CCK) aynı karboksi-terminal pentapeptid sekansına sahiptirler. 2 adet CCK reseptörü tanımlanmıştır. CCK₁ reseptörleri CCK için spesifiktir, CCK₂ reseptörleri ise hem CCK hem de gastrini yüksek afiniteyle tanır. CCK₂ reseptörleri insan pariyetal ve ECL'de gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılması ile pariyetal hücrelerin asit salınımı yapması tartışmalı bir konudur. Gastrinin pariyetal hücreyi uyarmadan önce hücre içi cAMP düzeylerinin belli bir

eşik değerin üzerinde olması gerekmektedir. Gastrinin primer etkisinin, pariyetal hücreyi diğer sekretogogların etkisine duyarlaştırmak olduğu düşünölmektedir. ECL'deki CCK₂ reseptörünün histamin salınımıyla aktive olmasının, gastrinin asit salgılatmasındaki temel yolak olduğu düşünölmektedir (10). Gastrin histamin salınımını bifazik şekilde kontrol eder. İlk faz depolanmış bulunan histaminin salınımıdır. İkinci faz ise histamin depolarının yeniden doluşunu ve histidin dekarboksilaz (HDC) gen transkripsiyonu ile HDC aktivitesinin artışını içerir. H₂ reseptörü, HDC ve CCK₂ reseptörü bozuk farelerde özellikle gastrine yanıt olarak azalmış gastrik asit salınımı gözlenir (11).

ACh, GRP, sekretin, β_2/β_3 -adrenerjik agonistler, kalsiyum, aromatik aminoasitler, fermentasyonla elde edilen alkollü içecekler gastrin salınımını uyarır; somatostatin, galanin ve adenozin ise inhibe ederler. Bunun dışında somatostatin tarafından uyarılan en az 2 farklı yolakla gastrin salınımı kontrol edilir. Birincisi lüminal asidite ile aktive olur ve ratlarda duysal CGRP nöronlarını içerir. Düşük intragastik pH CGRP nöronlarını bir akson refleksi ile aktive eder, bu sayede somatostatin salınımı stimule, dolayısıyla gastrin salınımı inhibe edilmiş olur. İkinci yolak ise parakrin yolla gastrinin direkt olarak somatostatin salınımını stimule etmesi ve bir bakıma kendi kendinin salınımını inhibe etmesidir (12).

Gastrin aynı zamanda trofik bir hormondur. CCK₂ reseptörleri oksintik bezlerin progenitör zonunda lokalize olmuşlardır. Kronik hipergastrinemi ECL ve pariyetal hücrelerin proliferasyonuna yol açar.

2.3.3. Asetilkolin

Pariyetal hücrelerdeki muskarinik reseptörler M₃ alt tipindedir. CCK₂ reseptörlerinde olduğu gibi, M₃ reseptörler de fosfolipaz C aktivasyonu için birleşik haldedir. Fermentasyonla elde edilen alkollü içecekler gastrin salınımını uyarırlar, bu etki M₃ reseptörleri aracılığıyla olabilir. ACh ayrıca D hücreleri üzerindeki M₂ ve M₄ reseptörleri ile somatostatin salınımını inhibe ederek asit salgılanmasını etkileyebilir (7).

2.3.4. Somatostatin

Asit salgılanmasının ana inhibitörüdür. Preprosomatostatin öncül molekülünden sentezlenir. Midede somatostatin reseptörleri sıkıca hedef hücrelere (pariyetal, ECL ve gastrin hücreleri) bağlıdır. Bu anatomik yapı rat, köpek ve insanda fonksiyonel olarak somatostatinin pariyetal hücreden asit salınımı, ECL hücresinden histamin salınımı ve G hücresinden gastrin salınımı üzerine tonik bir baskı oluşturmaya yol açar. Midede somatostatinin etkilerinin somatostatin alttip 2 reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Somatostatin salınımını gastrin, GRP, VIP, PACAP, $\beta 2/\beta 3$ -adrenerjik agonistler, sekretin, ANP, adrenomedüllin, amilin, adenosin ve CGRP uyarır; ACh ve interferon- γ ise inhibe eder. Lüminal asiditenin artması ile fundus ve antrumdan somatostatin salınımı artar. Farede lüminal asidite pH 3 ve pH 5 arasında olacak şekilde somatostatin sekresyonu düzenlenir, bu pH değerleri de yemek sonrası gözlenen değerlerdir (7).

2.3.5. Diğer maddeler;

Ghreltin:

İlk defa 1999'da rat midesinde bulunan 28 aminoasitlik bir peptiddir. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör için (GSH-R) endojen ligandır. Büyüme hormonu salınımını uyarma, iştahı etkileme, enerji dengesi, gastrik motilite, asit salınımı ve yakın zamanda antioksidan özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu peptidin başlangıçta gastrik oksintik bezlerdeki X/A-benzeri hücrelerden üretilerek kan akımına verildiği ve pitüiter bezi etkilediği rapor edilmiştir. Sonraki çalışmalarda ghreltinin pariyetal hücrelerden, T-lenfositlerden ve monositlerden üretildiği gösterilmiştir. Ghreltin GSH-R vasıtasıyla spesifik olarak IL-1 β , IL-6, and TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu spesifik olarak inhibe eder (13). Çoğu çalışmada asit sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (7). Bu etki vagus siniri ve histamin salınımı ile ilgili görünmektedir, çünkü vagotomi sonrası uyarıcı etkisi ortadan kalkmış ve HDC mRNA'sında artış olmuştur (7). Plazma ghreltin düzeyleri üst gastrointestinal sistemi ilgilendiren hastalıklarla koreledir. Kronik gastrit ve

gastrik ülser hastalarında en düşük düzeyde iken, akut gastritli hastalarda en yüksek seviyede bulunur. H. Pylori enfeksiyonu olanlarda düşük düzeylerde bulunur. Enfeksiyonun derecesi ile ghrelin düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (13). Ek olarak ghrelin ratlarda etanol (14) ve sistamine (15) bağlı gelişen ülserlerde koruyucu olarak bulunmuştur. Ghrelin etanole bağlı ülserlerde doza bağımlı olarak ülserleri %39-77 oranında azaltmıştır, Koruyucu etkilerine NO ve kapsaisin duyu sinirleri aracılık etmiştir (13).

Kolesistokinin:

Barsakta besin varlığında asit sekresyonunu inhibe eden intestinal bir faktördür (7).

İnterlökin 1 β ve serotonin:

Asit sekresyonunu inhibe ederler (7).

ANP, sekretin, glukagon benzeri peptid, peptid YY, adrenomedüllin, amilin, nörotensin, glukoz bağımlı insülinotrofik polipeptid, leptin ve epidermal büyüme faktörü:

Somatostatin salınımını uyararak, asit salınımını inhibe ederler (7).

2.3.6. H⁺K⁺-ATPaz ve proton pompa inhibitörleri

Hücre içi cAMP ve kalsiyum bağımlı sinyal mekanizmalarının aktivasyonu ile pariyetal hücre sekresyonu artar. Bu da H⁺K⁺-ATPaz yani proton pompasının aktivasyonu ile sağlanır. Bu enzim 2 subünite içerir. α -subünitesi katalitik ve transport fonksiyonları ayrıca apikal membran yerleşimi için sekanslar içerir. β -subünitesi ise glikozile durumdadır, enzimin korunmasında ve plazma membranındaki geçişlerde rol oynar (7).

Uyarı gelmesi ile sitoplazmik tübüloveziküller apikal plazma membranıyla birleşir ve içe doğru çukurlaşır. Sekresyonun durmasıyla H^+K^+ -ATPase apikal membrandan ayrılır ve tübüloveziküller kompartman yeniden şekillenir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, aktin içeren mikrafilamanlar, küçük GTPaz'lar, füzyon proteinleri, sitosikelatal bağlayıcılar ve klatrin gibi maddelerin etkilerinden söz edilmektedir (7).

2.3.7. Apikal kanallar

Pariyetal hücrede proton sekresyonu H^+K^+ -ATPaz vasıtasıyla H^+ ve K^+ değişimi ile sağlanır. Ayrıca apikal bölgede K^+ ve Cl^- geçişi için kanallar bulunur. Pariyetal hücreden proton sekresyonu 2 yolla bozulabilir: (1) voltaj bağımlı potasyum kanallarının fonksiyonunu düzenleyen transmembran subünitelerini kodlayan KCNE2 gen bozukluğu; (2) pariyetal hücrelerde bulunan c-AMP ile düzenlenen bir klor kanalı olan kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisinin inhibisyonu (7).

2.4. Peptik Ülser

2.4.1. Gastrik Ülser

Bu hastalarda duodenum ülserindeki aksine bazal ve uyarılmış asit salınımı normal veya azalmıştır. Esas patolojinin gastrik mukozal bütünlüğün bozulması olduğu düşünülmektedir (7). Gastrik ülserler yerleşimlerine ve duodenal ülserle birlikte olup olmamasına göre sınıflandırılmaktadır.

Tip I ülser: Özellikle geceleri olan düşük asit sekresyonu ile karakterizedir. Bu durum daha yüksek derecede ve daha yaygın bir mukozal hasar ve buna bağlı azalmış fonksiyonel pariyetal hücre kitlesini işaret ediyor olabilir.

Tip II ülser: Antrumda yer alır, düşük/normal/yüksek asit salınımı görülebilir.

Tip III ülser: Pilonun 3 cm'lik kısmında, genellikle duodenal ülserle birlikte bulunur ve yüksek asit salınımı ile karakterizedir.

Tip IV ülser: Kardiyada yer alır ve düşük asit salınımı ile karakterizedir.

Gastrik ülser yaklaşımında, pilordan uzaklaştıkça asit salınımının düştüğü söylenebilir. Cerrahi açıdan bu ayırım çok önemlidir. Distal ülserlerde geleneksel olarak rezeksiyon/drenaj ve vagatomi yapılır, daha proksimal lezyonlarda ise yalnız rezeksiyon tercih edilir (7).

Gastrik ülser tedavisi hem zarar verici ajanların uzaklaştırılması (NSAID veya H. Pylori) hem de asit salınımının inhibisyonunu içermelidir. İyileşme asit supresyonunun gün içi veya gece boyunca baskılanma derecesinden ziyade, asit inhibisyonunun süresi ile ilişkilidir (7).

Sindirim sisteminde ülser oluşumunun stresle ilgisi kanıtlanmış durumdadır (16). Birçok araştırmacı tarafından strese maruz kalmanın gastrik mukozal bütünlük üzerinde ciddi bir negatif etki oluşturduğu rapor edilmiştir (17,18). Stres ülserleri genellikle proksimal mide bölümlerinde, kritik hastalıklar veya çoklu organ yetmezliklerinin seyri sırasında görülebilir (7). Stres ülserinin fizyopatolojisi karmaşık ve multifaktoriyeldir. Ülserlerin muhtemel nedenleri arasında gastrik asit salınımı, mukozal iskemi, metabolik enerji eksikliği, histamin ve serotonin gibi H⁺ permeabilitesindeki artış sonucu salınımı artan vasoaktif maddelerin varlığı sayılabilir. Strese bağlı olarak gastrik müsin ve Prostaglandin (PG) E₂ düzeylerinde azalma olmaktadır (16).

2.4.2. Duodenal Ülser

Bu hastalarda artmış bazal ve uyarılmış asit salgısı vardır. Bu nedenle tedavide esas amaç asidin kontrol edilmesidir. Bu hastaların çoğunda H. Pylori enfeksiyonu bulunduğu bilinmektedir. H. Pylori eradikasyonu ile kalıcı kür sağlanabilmektedir (7).

2.5. L-karnitin

2.5.1. Tanım-Tarihçe

Karnitin düşük molekül ağırlıklı bir molekül olup, ilk kez 1905'te kas dokusundan elde edilmiştir. Kimyasal yapısının daha sonra 3-hidroksi-4-(N-trimetilamonyo)butanoat şeklinde olduğu gösterilmiştir. 1962'de ise karnitinin fizyolojik formunun L() izomer veya levokarnitin olduğu anlaşılmıştır (19).

2.5.2. Sağlıklı insanlarda karnitin homeostazı

K-karnitinin 2 enantiyomeri bulunmaktadır. D ve L-karnitin. **L-karnitin** insanlardaki aktif metabolittir. Şiral karbon atomundaki hidroksil bağı değişik uzunlukta esterler oluşturmaya yarar (20). **Serbest karnitin** (veya L-karnitin) asetillenmemiş formdur. **Açıl-L-karnitin** ise açıl gruplarının açıl koenzim A (CoA)'dan transferindeki kısa, orta ve uzun zincirli esterleri temsil eder. **Total L-karnitin**, L-karnitin ve esterlerinin toplamıdır ve bazen karnitin havuzu olarak adlandırılır. Plazmada herhangi bir zamanda bakılan L-karnitin, karnitin havuzunun çok küçük bir bölümüdür. Bu nedenle plazma L-karnitin düzeyindeki kısa süreli değişiklikler total L-karnitin düzeyini yansıtmaz (21).

L-karnitin plazma ve doku seviyelerini sürdürmesi; (a) gastrointestinal emilim, (b) endojen biyosentez, (c) renal tübüler geri emilim ve (d) taşıyıcı bağımlı transportla plazma ve doku arasında geçişlerle sağlanır. İnsanlarda L-karnitinin 2 kaynağı ise diyetle alınan besinlerden intestinal emilim ve endojen sentezdir. Et, balık ana diyet kaynaklarıdır. Erişkin bir omnivor diyetle 12 µmol/kg/gün L-karnitin alabilir (20). İntestinal emilim transport bağımlı olduğundan, oral yolla yüksek dozlarda alındığında emilimin etkinliği düşer (21).

L-karnitin insanlarda ayrıca endojen olarak trimetillizinden (esansiyel amino asitler olan lizin ve metionin kullanılarak) 1-2 µmol/kg/gün sentezlenebilir. Sentezin son basamağındaki hidroksilasyon basamağı için gereken enzim sadece böbrek, karaciğer ve beyinde bulunur. Fakat bu enzim kalp ve iskelet kasında bulunmaz (22).

İlginçtir ki iskelet kasındaki miyositler total karnitin havuzunun %98'ini içerirler (21). L-karnitin fizyolojik pH'da yüksek oranda polar olarak bulunduğundan dolayı hücre membranını geçemez. Ve bu sayede iskelet kası gibi dokularda yüksek doku/plazma konsantrasyon oranları sağlanır. Burada görevli taşıyıcı bağımlı transport sistemleri vardır. Bunlardan biri de aynı zamanda renal tübüler reabsorbsiyonda da görev alan sodyum bağımlı karnitin organik katyon transporturudur (OCTN2) (21). Primer karnitin eksikliğinde OCTN2 genindeki mutasyonlar kas düzeyinde bozulmuş geri alıma ve azalmış renal tübüler reabsorbsiyona neden olur (20).

2.5.3. L-karnitin metabolizması

L-karnitin lipofilik bir molekül olup uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye beta oksidasyon için transferinde esansiyel bir rol oynar (20). Yukarıda bahsedildiği üzere esansiyel aminoasitler olan lizin ve metiyoninden sentezlenir. Memelilerde, trimetillizin (büyük oranda proteine bağlı) karnitin için öncül molekül rolü oynar. Bu dönüşümün, rat karaciğerinde yapılan çalışmalarda göreceli olarak hızlı bir işlem olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, vücut trimetillizin kaynağının büyük kısmı karaciğer dışında (esas olarak iskelet kasında) bulunur. Karnitin biyosentezinde; hücre dışı trimetillizinden protein ayrılır ve serbest trimetillizin oluşur, daha sonra trimetilamonyum-butanoata (γ -bütirobotain) dönüşür, plazmaya geçerek karaciğere gelir. Karaciğerde son olarak hidrosilasyona uğrar ve karnitin oluşur. Bu basamak karnitin sentezinin düzenleyici basamağıdır. Çünkü insanlarda karaciğer ve böbrek karnitin sentezinin ana yerleridir. Bununla birlikte, trimetillizin oluşumunu sağlayan protein dönüşüm hızı, karnitin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Karnitin böbrek tarafından hızla dönüştürülür, bu nedenle böbrek plazma karnitin düzeylerini korumada çok önemlidir. Rat böbreğinde karnitin %95'inden fazlası reabsorbe edilir ve reabsorbsiyon mekanizması göreceli olarak düşük spesifiteye sahiptir (19).

Erişkin bir erkekte L-karnitin plazmada serbest formda ve yaklaşık 40-50 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonda bulunur. Primer olarak hayvansal ürünlerde, kırmızı et ve

mandıra ürünleri, bulunur. İn vivo sentezlenebilmesi nedeniyle yetişkin diyeti için esansiyel bir besin değildir (19). Günlük ortalama bir erişkin diyeti karnitin ihtiyacının %75'ini karşılar. Bir kısmı ise endojen olarak sentezlenir (23). Diyette bulunan miktarın neredeyse tamamı absorbe edilir, küçük bir miktarı ise barsakta yıkılır (24). Bununla birlikte katı vejeteryanlerde normal karnitin seviyeleri sağlanabilir. Bu da insanlarda karnitinin sadece sentezlenmediğini, ayrıca renal tübüler reabsorbsiyonun da efektif olarak yapıldığını gösterir (23).

Güncel farmakolojik dozlarda L-karnitinin oral emilimi tam olmayıp doz bağımlıdır. Bu da oral yolu daha az etkili kılmaktadır. Yüksek dozlarda (100 $\mu\text{mol rat}^{-1}$) L-karnitinin gastrointestinal absorpsiyonu sınırlıdır, çünkü intestinal absorpsiyon hız sabiti doz artışıyla anlamlı olarak düşer. Düşük dozlarda (0.05 $\mu\text{mol rat}^{-1}$) ise absorpsiyon intestinal emilimden daha az etkili olan gastrik boşalma ile geciktirilir (25).

2.5.4. L-Karnitin ve yağ asidi oksidasyonu

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriyal matrikse transferinde gereklidir. Karnitin hücre içine OCTN2 adlı taşıyıcı ile alınır. Yüksek afiniteli OCTN2 kalp, kas ve böbrek dokularında bulunur. Hepatositlerde ise düşük afiniteli ve yüksek kapasiteli bir taşıyıcı bulunur. Karnitin, iç mitokondriyal membranın dış kısmında bulunan karnitin palmitoil transferaz (CPT-1) enzimi vasıtasıyla uzun zincirli karboksilik asitlere yüksek enerjili ester bağı ile bağlanır. Açıkarnitin daha sonra iç mitokondriyal membranı karnitin açıkarnitin translokaz enzimi (CACT) ile kateder. CPT-2 ise iç mitokondriyal membranın iç kısmında bulunur, karnitini ayırıştırır. Karnitin mitokondriyal matrikste serbest kalır ve başka bir siklusla (CACT'yi kullanarak) sitoplazmaya döner. Yağ asidi ise mitokondriyal matrikste CoA'ya geri konjuge edilir (26).

2.5.5. Peroksizomal yağ asidi oksidasyonu

Peroksizomlardaki yağ asitlerinin β -oksidasyonu mitokondridekinden farklı bir yol izler. Karakteristik olarak uzun zincirli yağ asitleri burada kısaltılır. Çünkü karnitin asetil transferaz ve oktanoiltransferaz aktivitesi peroksizomlarda mevcuttur. Rat hepatositlerinde yapılan çalışmalarda peroksizomlardaki aktivitenin yağ asidi oksidasyonu sırasında anlamlı oranda serbest asetat oluşumuna yol açtığı bulunmuştur. Daha sonra peroksizomların orta zincirli yağ asitlerini karnitinden bağımsız, uzun zincirli yağ asitlerini ise karnitin bağımlı bir mekanizmayla okside ettikleri gösterilmiştir (19).

2.5.6. Dallı zincirli aminoasit mekanizması

Karnitin, lösin ve valin derivelerinin oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu da karnitinin dallı zincirli amino asitlerin oksidasyonunda rolünün olduğunu göstermektedir (19).

L-karnitin, insan metabolizmasındaki görevleri topluca Tablo 1'de gösterilmiştir.

2.6. L-karnitin klinik pratikte kullanımı

2.6.1. L-karnitin ve böbrekler

Plazmada L-karnitin proteine bağlanmaz ve glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Filtre edilen miktarın %95-99'u transport bağımlı tübüler reabsorbsiyona uğrar. Eğer taşıyıcıların saturasyonuna bağlı L-karnitin plazma konsantrasyonu $60\mu\text{mol/L}$ 'yi geçecek olursa tübüler reabsorbsiyon azalır (20).

Böbrekler ayrıca L-karnitin esterifikasyonu ve kısa zincirli karnitin esterlerinin seçici atılımında rol oynarlar. Asetil L-karnitin (ACL), böbreklerde lokal olarak L-karnitin esterifikasyonu ile oluşur. Renal tübüllere salınan ACL'nin, muhtemelen fazla L-karnitin veya asetil grupların atılım yolu olduğu

düşünülmektedir. Sağlıklı erişkinlerde ACL'nin renal klerensi, L-karnitine göre neredeyse 4 kat fazladır, bu da plazmada daha fazla serbest L-karnitin bulunmasına yol açıyor olabilir (21). İnsan idrarından ayrıca α -metil orta zincirli açilkarnitinlerin izole edilmesi, böbreklerin L-karnitin metabolizmasındaki rolünü desteklemektedir (20).

Karnitin küçük ve suda çözünen bir molekül olduğundan ve proteinlere çok düşük oranda bağlanma özelliğinden dolayı serbestçe diyalize olur. Bir diyaliz seansı sonrasında plazma serbest karnitin düzeyi %75 oranında düşer, fakat 8 saat sonra karnitin konsantrasyonu diyaliz öncesi değerlere ulaşır (27). Diyalizin başlaması ile açıl L-karnitin/L-karnitin oranı artar. Bu da uzun zincirli açıl karnitinlerin artan molekül büyüklüğü ve lipofiliteleri sonucu azalan renal klirensi ile ilişkili görünmektedir (21). Bu hastalarda karnitin eksikliğine bağlı gelişen komplikasyonlar, diyet kısıtlamaları, düşük protein desteği ve anemi varlığında daha da kötüleşebilir (19). Seçilmiş ve çok fazla eritropoetin ihtiyacı olan kronik diyaliz hastalarında her diyaliz sonrası 1 gr intravenöz L-karnitin verilmesi düşünülebilir. Kontrollü çalışmalarda 6 ay verilmesi ve yanıtın yakın monitorizasyonu önerilmektedir (20). Diyalize bağlı kas güçsüzlüğü ve kramplar, diyaliz sonrası görülen yorgunluk ve diyaliz sırasındaki hipotansiyonda L-karnitinin etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların çoğunda diyalizle ilişkili müsküler semptomlar ve yorgunlukta subjektif düzelmeler olduğu tespit edilmiş olsa da, çalışma dizaynlarının çeşitliliği, standardize olmayışları, çoğunda kontrol kolunun olmayışı tam bir değerlendirme yapılmasını engellemektedir (20).

2.6.2. Kardiyak fonksiyon ve aritmiler

Kalp dokusunun öncelikli enerji kaynağı yağ asidi oksidasyonu olduğundan, kalp kasında karnitin yeterli düzeylerde bulunmalıdır. Dilate kardiyomiopati ve konjestif kalp yetmezliği hastalarında toplam ve serbest miyokardiyal karnitin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. L-karnitin kalp yetmezliği hastalarında düzelmiş egzersiz kapasitesi ve tepe oksijen tüketimi, azalmış yorgunluk ve kas kondüsyonu ile ilişkilidir. İskemik kalp hastalığındaki rolü ise belirsizdir. Bu

hastalarda karnitinin bilinmeyen bir mekanizmayla miyokardı koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer kardiyovasküler hastalıklar, periferel damar hastalığı, anjina, kardiyak aritmiler ve antrasikline bağlı gelişen kardiyotoksisitede tedavi amacıyla kullanım potansiyeline sahiptir (19).

Kardiyak iskemide çeşitli lipid metabolizması bozuklukları gösterilmiştir. Bunlar arasında artmış lipoliz ve fosfolipid hidrolizi ve miyokardiyal açilkarnitinlerin birikimi sayılabilir. Ek olarak konjestif kalp yetmezliği anormal oksidatif stresle ilişkilidir ve bu malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyonu indikatörleri ile ölçülebilir. Açilkarnitinlerin birikiminin, sarkolemmal membranın biyofiziki özelliklerini değiştirerek direkt olarak aritmojenik etkiye yol açtığına inanılmaktadır. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA içeriği konjestif kalp yetmezliğini süresi, ciddiyeti ve fonksiyonel evresi ile korele olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği hastalarında mitokondriyal membran fosfolipid hasarı, dilate kardiyomyopati hastaların prognozu ile korele olarak rapor edilmiştir (19).

Düzenli olarak diyalize giren son dönem böbrek hastalarında L-karnitin tedavisinin diyalizle ilişkili aritmiler ve kalp yetmezliğinde kullanımına dair destekleyici kanıtlar yetersizdir (20). Bununla birlikte, hemodiyaliz hastalarındaki azalmış karnitin düzeyleri kardiyotorasik oranla ters olarak koreledir ve kardiyomegalinin bir nedeni olarak gösterilebilir (19).

2.6.3. Anemi

L-karnitin membran stabilitesini arttırarak eritrosit ömrünü uzatabilir. Devamlı diyaliz hastalarında L-karnitin takviyesi ile düzelmiş eritrosit deformabilitesi, membran stabilitesi ve artmış hematokrit düzeyleri gösterilmiştir (20).

2.6.4. Karnitinin diğerk kullanım alanları

İskelet kası üzerindeki olumlu etkileri kas krampları, dispne ve dermansızlıkta azalma, egzersiz performansı, kas gücü, kas kitlesi ve tepe oksijen tüketiminde artış olarak sayılabilir. Karnitin hücre membranlarından uzun zincirli yağ asitlerini uzaklaştırmak suretiyle membran stabilizasyonuna katkıda bulunur. Karnitin aracılığıyla yapılan yağ asidi oksidasyonu glukoneogenezin önemli bir parçasıdır (19). Hipertrigliseridemi ile ilgili yapılan heterojen çalışmalarda L-karnitin desteğinin sonuçları net değildir (20). Artmış açilkarnitin düzeyi ayrıca mitokondriyal membran geçirgenliğini değiştirerek apoptozisi kolaylaştırır. Membran geçirgenliğinin değişmesi insülin reseptörü gibi çeşitli reseptörlerin aktivitesini değiştirir (19). Sperm ve makrofajlarda enerji depolanması ve kalsiyum transportu gibi görevleri de bulunmaktadır (28).

2.7. Reaktif Oksijen Ara Ürünleri

Reaktif oksijen ara ürünleri (ROS) hücresel hasarın çoğu formunda patogeneizde major rol oynamaktadırlar. Biyolojik sistemlerdeki fizyolojik koşullarda, moleküler oksijenin yaklaşık %95'i H₂O oluşturmak üzere mitokondriyal sitokrom oksidaz sisteminde kontrollü indirgenmeye uğrar. Geri kalanı ise reaktif oksijen ara ürünlerine indirgenir. Bunlar süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir (29). Gastrointestinal sistem mukozal oksidazlar vasıtasıyla fazla miktarlarda ROS üretme kapasitesine sahiptir. Mukozal oksidazlar ise ksantin oksidaz, amin oksidaz, aldehit oksidaz ve lamina proprianın lökositlerinde (makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller) bulunan nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrat (NADPH) oksidazdır (30). İnflamasyonla ve proinflamatuvar sitokinler vasıtasıyla ortama çağrılan nötrofillerin birikimiyle, ROS üretimi daha da artar. Aspirin (29), etanol (31), iskemi/reperfüzyon (32), H. Pylori (33) ve strese (34) bağlı gelişen üst gastrointestinal hasarlarda ROS üretimi suçlanabilir.

Midede sıkı bir epitel dokusu bulunur, sadece yavaş bir transmukozal asit sızıntısından söz edilebilir. Geçici reseptör potansiyel katyon kanalı vanilloid 1

(TPRV1), asit sensörlerindedir. Çeşitli araştırmacılar mide submukozasında TPRV1 ekspresyonu olduğunu ortaya koymuşlardır. İmmünohistokimyasal olarak TPRV1'in arteriyelleri çevreleyen perivasküler alanda, longitudinal ve düz kas tabakalarının içinde ve aferent sinirlerin bir markırı olan CGRP ile beraber bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak bir başka çalışmada ise TPRV1 gen ekspresyonunun gastrik pariyetal hücrelere ve mukozal yapılara lokalize olduğu, bunun da TPRV1'in asit sekresyonundaki rolüyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Kapsaisin ve H⁺'nin TPRV1'i aktive ettiği düşünülmektedir. Her ikisi de benzer olarak bikarbonat sekresyonunu arttırmaları (13).

Asetilsalisilik asitle (ASA) oluşturulan gastrik mukozal hasarda rutaekarpinin vanilloid reseptörleri aktive ederek CGRP salınımını arttırdığı bulunmuştur. CGRP'nin ASA ile oluşturulan gastrik mukozal hasarlarda koruyucu olduğu bilinmektedir (35).

2.8. Diğer endojen antioksidanlar

Fizyolojik antioksidan sistemler katalaz (CAT), süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve serbest radikal süpürücüleri gibi antioksidan enzimleri içerir. Bazıları da (karnozin, glutatyon ve ürik asit) yaşayan hücrelerce sentezlenir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada antioksidan konsantrasyonunun üst gastrointestinal sistemde alta göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte peptik ülser hastalığı olanların midesinde daha az miktarda antioksidan bulunduğu ortaya konmuştur (13).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kimyasallar:

Çalışmada kullandığımız L-karnitin ve bazı kitler SİGMA'dan (SIC0283-5G, L-CARNITINE HYDROCHLORİDE, SYNTHETIC), Pantaprazole ise Bayer'den temin edildi.

3.2. Hayvanlar ve Çalışma Grupları:

Çalışmaya 42 adet Wistar cinsi, 250-280 gr ağırlığında erişkin erkek rat dahil edildi. Ratlar $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ortamda tutuldular. Deney süresince standart pellet diyet ve çeşme suyuna sınırsız ulaşimleri temin edildi. Sakrifikasyondan 36 sat önce gıda alımı engellendi, fakat çeşme suyuna ulaşimleri serbest bırakıldı. Deney protokolü Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından P-53010801-1 numarası ile kabul edildi. Çalışmaya alınan ratlar randomize olarak 6 gruba ayrıldı:

Grup I (7 rat): Kontrol grubu (C). Bu ratlara 1 ml distile su intragastrik gavaj yoluyla 21 gün verildi.

Grup II (7 rat): Asetil salisilik asit verilen grup (ASA). Çalışmanın sonunda 36 saat açlık sonrası 600 mg/kg asetil salisilik asit verilerek gastrik ülser modeli oluşturuldu.

Grup III (7 rat): L-karnitin verilen grup (LC). Bu ratlara 50 mg/kg L-karnitin 21 gün boyunca 1x1 intragastrik gavaj yoluyla verildi.

Grup IV (7 rat): Proton pompa inhibitörü verilen grup (PPI). Bu ratlara 40 mg/kg Pantaprazole, 21 gün verildi.

Grup V (7 rat): Asetil salisilik asit ve L-karnitin verilen grup (ASA + LC). Bu ratlara öncelikle 21 gün boyunca L-Karnitin 50 mg/kg verildi. Çalışmanın sonunda 36 saat açlık sonrası 600 mg/kg asetil salisilik asit verilerek gastrik ülser modeli oluşturuldu.

Grup VI (7 rat): Asetil salisilik asit ve proton pompa inhibitörü verilen grup (ASA + PPI). Bu ratlara öncelikle Pantaprazole 40 mg/kg 21 gün boyunca verildi. Çalışmanın sonunda 36 saat açlık sonrası 600 mg/kg asetil salisilik asit verilerek gastrik ülser modeli oluşturuldu.

3.3. Çalışma Planı

Aspirin verilmesini takip eden 36. saatte Ketamin ve Ksilazin anestezisi altında orta hattan insizyon yapılarak mide dokuları çıkarıldı. Mide dokusu büyük kurvatur boyunca kesilerek içeriği boşaltıldı. Çok kirli ise çeşme suyu ile nazikçe yıkandı, çok kirli değilse SF banyosunda bekletilip çıkarıldı. Mide dokuları iki parçaya ayrılarak biri patolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu, diğeri ise alüminyum folyaya sarılarak biyokimyasal çalışmalar için -80° de bekletildi. Histopatolojik değerlendirilmesi yapılan dokulara gastrik hasarın derecesine göre bir skor verildi (ülser indeksi). Doku düzeyinde antioksidan ve lipid peroksidasyonunu tayin etmek üzere sırasıyla glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktiviteleri ile malondialdehit ve nitrik oksit düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar SPSS programına kaydedilip ardından L-karnitin tedavisinin gastroprotektif etkileri değerlendirildi.

3.4. Biyokimyasal analizler

3.4.1. Homojenizasyon

Önce dokuların ağırlıkları hassas terazi ile ölçüldü, daha sonra dokular makasla ufak parçalara ayrılarak toplam doku hacminin 10 katına ulaşılacak şekilde Tris-HCL tamponu (0.2 mM, pH 7,5) eklendi. Dokular bu şekilde homojenize edildikten sonra (Ultra Turrax IKA T25 Basic, Germany) NO ve MDA düzeylerinin hesaplanabilmesi için sırasıyla 160 ve 350 µL homojenat ayrıldı. Geriye kalan homojenat soğuk santrifüjde (Universal 32 R) 5000 rpm'de 30 dk +4°C'de santrifüj edildi. Süpernatant ayrıldı ve antioksidanların ölçümü amacıyla -80 °C'de muhafaza edildi.

3.4.2. Gastrik Mukozal Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Katalaz aktivitesi Aebi'nin metoduyla ölçüldü. Metod H_2O_2 'nin 240 nm'de ayrışmasının hız sabitinin k (s^{-1}) saptanması esasına dayanmaktadır. Sonuçlar k g^{-1} protein olarak belirtilmiştir (36).

3.4.3. Gastrik Mukozal Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Toplam (Cu-Zn ve Mn) süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1) aktivitesi Sun ve ark.'nın metoduna göre hesaplandı. Metod nitroblue tetrazolyumun (NBT) süperoksit oluşturan bir sistem olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından azaltılmasının inhibisyonu esasına dayanmaktadır. Aktivitenin hesaplanması aynı volümdeki örneğe 1.0 mL etanol-kloroform karışımının (5:3, v/v) eklenip santrifüj edilmesini takiben süpenatanın etanol fazında yapılmıştır. Bir unite SOD, NBT azalma hızında %50 inhibisyona yol açan miktar olarak tayin edilmiştir. SOD aktivitesi U mg^{-1} protein olarak belirtilmiştir (37).

3.4.4. Gastrik Mukozal Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve Valentin'in metodu ile ölçüldü (38). NADPH, indirgenmiş glutasyon, sodyum azid ve glutasyon redüktaz içeren tüpe H_2O_2 eklenmesi ile reaksiyon başlatılıp, 340 nm'deki absorbans değişimi spektrofotometre ile ölçülmüştür. Aktivite U g^{-1} protein olarak belirtildi.

3.4.5. MDA Düzeyinin Belirlenmesi

Mide dokusunda MDA ölçümü için çift ısıtma metodu kullanıldı. Yöntem tiyobarbitürik asidin (TBA) MDA ile tepkimesi sonucu oluşan rengin spektrofotometre ile saptanması esasına dayanır (39). Bu amaçla 22.5mL 100 g^{-1} triklor asetik asit solüsyonu her santrifüj tüpünde bulunan 0.5 mL'lik homojenatlara eklenip, bu tüpler kaynayan su banyosunda 15 dk tutulmuştur. Çeşme suyu içerisinde soğutulduktan sonra, tüpler 10 dk boyunca 1000 g güçte santrifüj edilip 2 ml'lik süpernatant bir test tüpünde bulunan 1 mL 6.7 g L^{-1} TBA solüsyonuna eklenip bu tüp tekrar 15 dk süresince kaynayan su banyosunda tutulmuştur. Solüsyon daha sonra

çeşme suyunda soğutulup absorbanı 532 nm'de spektrofotometre yardımıyla ölçülmüştür. MDA konsantrasyonu MDA-TBA kompleksinin absorban katsayısı (absorban katsayısı= $1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) vasıtasıyla hesaplanmış ve nmol g⁻¹ protein olarak belirtilmiştir.

3.4.6. NO Düzeyinin Belirlenmesi

Biyolojik spesmenlerde NO ölçümü çok zordur; bu nedenle doku nitrit (NO²⁻) ve nitrat (NO³⁻) NO üretiminin bir indeksi olarak tahmin edilmektedir. Başlangıçta örnekler Somogyi miyarı ile deproteinize edilmiştir. Toplam nitrit (nitrit+nitrat) düzeyi, 'copperized' kadmiyum granüllerince nitratın nitrite dönüşümünün 545 nm'de spektrofotometrede okunmasından sonra hesaplanmıştır. Sodyum nitritin bir dizi seri dilüsyonu ile (10⁻⁸-10⁻³ mol L⁻¹) standart bir eğri elde edilmiştir. Standart nitritten tepe alanı kullanılarak lineer regresyon yapılmıştır. Çıkan eşitlik daha sonra bilinmeyen örnek konsantrasyonlarının hesaplanmasında kullanılmıştır (40). Sonuçlar yaş dokuda nmol g⁻¹ olarak belirtilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı, Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. ANOVA veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan grup veya grupları tespit etmek amacıyla sırasıyla; post hoc Tukey veya Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Patolojik İncelemeler

Mide dokuları %10 formaldehit içinde laboratuvara getirildi. Dokulardan 3-4 mm'lik kesitler alınarak Hematoksilen&Eozin (HE) boyaması yapıldı. Gastrik mukozal hasarlara Tablo 2'deki skora göre derecelendirme yapıldı (41). Çalışmamızdaki mide dokularına verilen skorlar en düşük 0 ve en yüksek 3 olarak derecelendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Patolojik bulgular:

Kontrol grubunda bir hayvanda skor 1, PPI grubunda bir hayvanda skor 1, LC grubunda ise iki hayvanda skor 1 saptandı. ASA grubunda iki hayvanda skor 4, bir hayvanda skor 3 ve dört hayvanda skor 2; ASA+PPI grubunda beş hayvanda skor 2, bir hayvanda skor 1; ASA+LC grubunda dört hayvanda skor 3, üç hayvanda skor 2 saptandı (Tablo 4.3).

Patolojik skorlar istatistiki açıdan incelendiğinde, kontrol, PPI ve LC grupları arasında anlamlı fark yoktu. ASA grubunun ülser indeksi kontrol, LC ve PPI gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). ASA+PPI grubunda ASA ile karşılaştırıldığında ülser indeksi azaldı, fakat fark anlamlı değildi ($p=0.081$). ASA+LC grubunda ise ASA grubuna göre ülser indeksinde değişiklik olmadı ($p=0.965$).

Şekil 4.1-4.6'da H&E boyaması sonrası mide dokularının ışık mikroskobu altındaki görüntüleri verilmiştir.

4.2. Biyokimyasal bulgular

Çalışmada kullanılan tüm ratların biyokimyasal bulguları Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

4.2.1. Katalaz aktiviteleri

Aspirin verilen grupta katalaz aktivitesi istatistiki olarak anlamlı düzeyde azaldı. Yalnız L-C ve PPI verilen gruplarla kontrol grubu karşılaştırıldığında katalaz aktiviteleri düşük bulundu ve istatistiki açıdan fark sınırda anlamlıydı ($p=0.057$ & $p=0.051$). ASA grubu ile ASA+PPI ve ASA+L-C grupları karşılaştırıldığında katalaz aktiviteleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.5 & Şekil 4.7).

4.2.2. SOD aktiviteleeri

Tüm gruplar arasında SOD aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

4.2.3. GSH-Px aktiviteleeri

Aspirin verilen grupta kontrol gruba kıyasla GSH-Px aktivitesi anlamlı olarak düştü. Yalnız aspirin verilen grupla karşılaştırıldığında ASA+PPI grubunda GSH-Px aktivitesi istatistiki olarak anlamsız derecede artış gösterirken, ASA+LC grubunda istatistiki olarak anlamsız derecede düşüş meydana geldi. Yalnız LC verilen grubun GSH-Px aktivitesi kontrol gruba göre anlamlı derecede düşük iken, yalnız PPI verilen grup ile kontrol grubunun GSH-Px aktiviteleeri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.5 & Şekil 4.8).

4.2.4. MDA düzeyleeri

MDA düzeyi aspirin verilen grupta kontrol grupla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttı. ASA grubu ile karşılaştırıldığında ASA+PPI grubunda MDA düzeyleeri anlamlı olarak düşmekle birlikte, ASA+LC grubundaki düşüş istatistiki olarak anlamsızdı ($p < 0.001$ & $p = 0.204$) (Tablo 4.5 & Şekil 4.9).

4.2.5. NO düzeyleeri

Aspirin verilen grupta NO düzeyleeri kontrol gruba oranla anlamlı olarak artış gösterdi. ASA grubu ile karşılaştırıldığında ASA+PPI grubunda NO düzeyleerinde anlamlı düşme oldu, fakat ASA+L-C grubunda istatistiki açıdan anlamsız derecede düşüş meydana geldi (Tablo 5 & Şekil 10).

4.3. Tablolar

Tablo 4.1. L-karnitinin metabolizmadaki görevleri

-
1. Uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyon için mitokondri matriksine taşınması
 2. Açıl CoA/serbest CoA oranını hücresel ve mitokondri düzeyinde düzenleme
 3. Peroksizomlardan mitokondriye asetil ve diğer kısa zincirli açıl gruplarının transferi
 4. Dallı zincirli aminoasitlerin oksidasyonu
 5. Triaçilgliserolün VLDL olarak salınmadan önce endoplazmik retikulumdaki reesterifikasyonu
 6. Uzun zincirli açıl-CoA'ları uzaklaştırarak hücre membran stabilizasyonunun sağlanması
 7. Fazla açıl gruplarının vücuttan uzaklaştırılması
-

Tablo 4.2. Gastrik mukozal hasarın histopatolojik skorlaması

-
- Skor 0: Lezyon yok
- Skor 1: Diffüz hiperemi
- Skor 2: 1-2 hemorajik lezyon veya erezyon
- Skor 3: 3-5 hemorajik lezyon veya erezyon
- Skor 4: 5'ten fazla hemorajik lezyon veya erezyon
- Skor 5: Toplam gastrik yüzeyin %20-40'ında hemorajik lezyon veya multipl erezyonlar
- Skor 6: Toplam gastrik yüzeyin %40'ından fazlasında hemorajik lezyon veya multipl erezyonlar
-

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının patolojik skorları

	KONTROL	PPI	LC	ASA	ASA+PPI	ASA+LC
1	Skor 0	Skor 0	Skor 1	Skor 4	Skor 2	Skor 3
2	Skor 0	Skor 0	Skor 1	Skor 4	Skor 2	Skor 2
3	Skor 0	Skor 1	Skor 0	Skor 3	Skor 2	Skor 3
4	Skor 1	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 2	Skor 2
5	Skor 0	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 1	Skor 2
6	Skor 0	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 2	Skor 3
7	Skor 0	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 0	Skor 3

Tablo 4.4. Çalışmada yeralan tüm ratların gruplarına göre mide dokusu düzeyindeki antioksidan enzim aktiviteleri (CAT, SOD, GSH-Px), MDA ve NO düzeyleri

	CAT (k/g protein)	SOD (U/mg protein)	MDA (nmol/g protein)	MDA (nmol/g yaş doku)	GSH-Px (U/g protein)	NO (µmol/g protein)	NO (µmol/g yaş doku)
KONTROL1	0,071	0,023	3,102	15,857	2,318	0,18	0,92
KONTROL2	0,098	0,019	4,685	21,739	1,930	0,17	0,78
KONTROL3	0,085	0,016	6,646	24,297	1,321	0,20	0,71
KONTROL4	0,108	0,028	3,926	21,611	1,378	0,12	0,67
KONTROL5	0,111	0,018	4,802	17,391	1,340	0,22	0,81
KONTROL6	0,072	0,021	3,722	20,205	1,698	0,18	0,99
KONTROL7	0,088	0,022	3,828	18,159	1,872	0,16	0,74
ASA1	0,032	0,016	8,360	38,363	1,170	0,35	1,59
ASA2	0,014	0,020	5,005	24,297	0,530	0,29	1,41
ASA3	0,061	0,015	6,112	25,064	0,510	0,36	1,46
ASA4	0,064	0,019	6,266	25,320	1,035	0,50	2,02
ASA5	0,053	0,019	6,131	31,969	1,196	0,33	1,70
ASA6	0,076	0,018	7,030	36,957	0,732	0,32	1,67
ASA7	0,074	0,016	6,917	40,153	0,615	0,26	1,52
ASA+PPI1	0,060	0,026	3,384	17,903	1,204	0,17	0,91
ASA+PPI2	0,090	0,026	3,816	20,716	1,001	0,18	0,98
ASA+PPI3	0,086	0,023	4,098	19,054	1,037	0,24	1,10
ASA+PPI4	0,055	0,022	4,722	16,496	0,844	0,31	1,08
ASA+PPI5	0,066	0,016	4,049	15,217	1,091	0,29	1,09
ASA+PPI6	0,046	0,023	4,245	13,555	1,381	0,30	0,97
ASA+PPI7	0,047	0,019	3,299	14,066	1,506	0,26	1,11
L-C 1	0,061	0,022	3,583	17,391	1,490	0,17	0,82
L-C 2	0,023	0,022	4,499	21,995	1,720	0,21	1,01
L-C 3	0,081	0,016	4,921	18,031	0,912	0,30	1,10
L-C 4	0,067	0,021	3,932	21,611	0,881	0,25	1,36
L-C 5	0,043	0,015	4,367	16,752	1,162	0,33	1,27
L-C 6	0,018	0,025	3,284	15,857	1,158	0,28	1,37
L-C 7	0,103	0,027	3,225	15,601	0,910	0,25	1,19
ASA+L-C 1	0,062	0,016	4,820	20,716	0,605	0,22	0,93
ASA+L-C 2	0,069	0,013	6,036	27,494	0,940	0,24	1,08
ASA+L-C 3	0,058	0,020	4,275	20,460	0,653	0,36	1,74
ASA+L-C 4	0,056	0,013	6,268	25,703	0,507	0,23	0,94
ASA+L-C 5	0,058	0,024	3,585	17,647	0,991	0,34	1,66
ASA+L-C 6	0,018	0,021	6,612	28,645	0,704	0,29	1,25
ASA+L-C 7	0,071	0,013	5,630	21,739	0,835	0,28	1,08
PPI 1	0,048	0,021	2,650	16,496	1,618	0,21	1,28
PPI 2	0,097	0,019	6,102	21,995	1,176	0,31	1,11
PPI 3	0,057	0,022	4,472	25,575	1,420	0,18	1,04
PPI 4	0,041	0,016	4,136	20,077	1,054	0,22	1,07
PPI 5	0,040	0,019	5,060	26,471	1,382	0,19	0,99
PPI 6	0,053	0,020	5,902	22,890	1,531	0,24	0,91
PPI 7	0,057	0,020	3,917	25,320	1,023	0,20	1,27

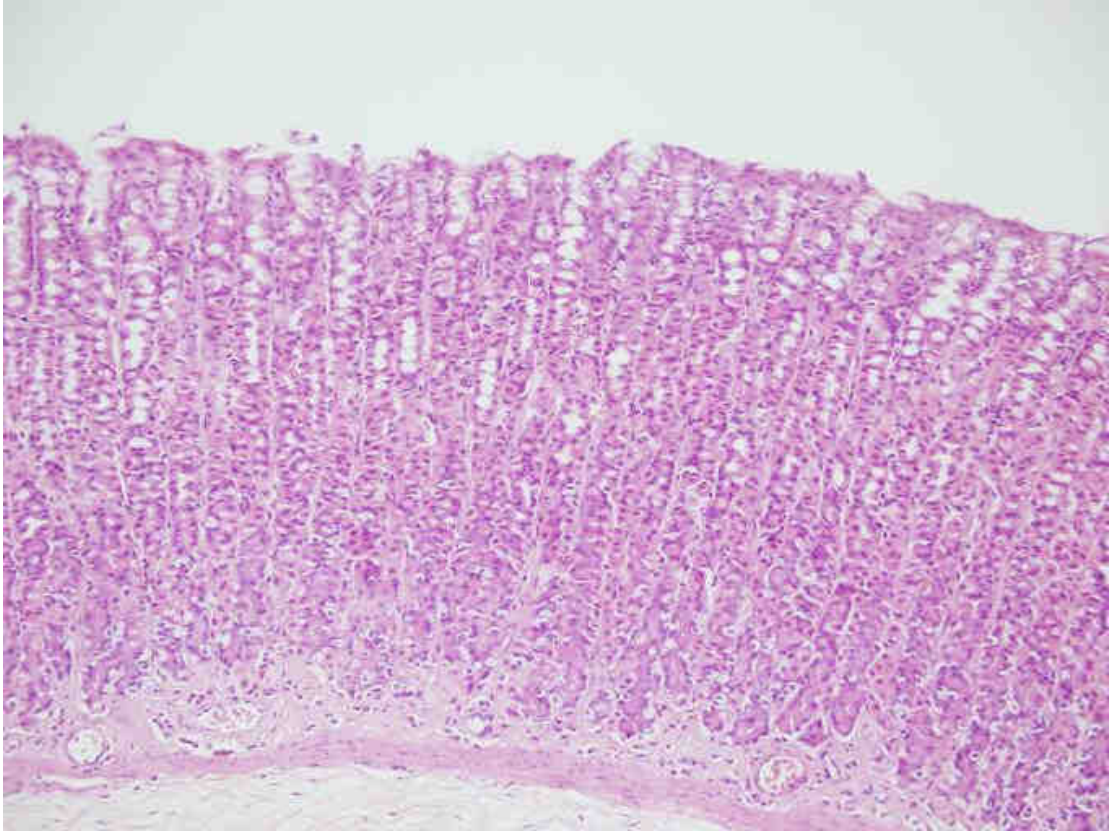
Tablo 4.5. Çalışma gruplarının antioksidan enzim aktiviteleri, MDA ve NO düzeyleri

Gruplar	CAT	SOD	MDA	GSH-Px	NO
K	0.090±0.01	0.020±0.003	4.387±1.15 ^ψ	1.693±0.37 ^t	0.175±0.03 [#]
ASA	0.053±0.02 [*]	0.017±0.01	6.545±1.03 ^ω	0.826±0.29 ^{&}	0.342±0.07 ^{**}
ASA+PPI	0.064±0.01	0.022±0.003	3.944±0.49 ^ψ	1.151±2.22 ^{&}	0.250±0.05 [#]
L-C	0.056±0.03	0.021±0.004	3.972±0.64 ^ψ	1.176±0.32 ^{&}	0.255±0.05
ASA+L-C	0.056±0.01	0.017±0.004	5.317±1.12	0.747±0.17 ^{&}	0.279±0.05 ^{**}
PPI	0.056±0.01	0.019±0.002	4.605±1.12 ^ψ	1.314±0.23 ^t	0.219±0.04 [#]

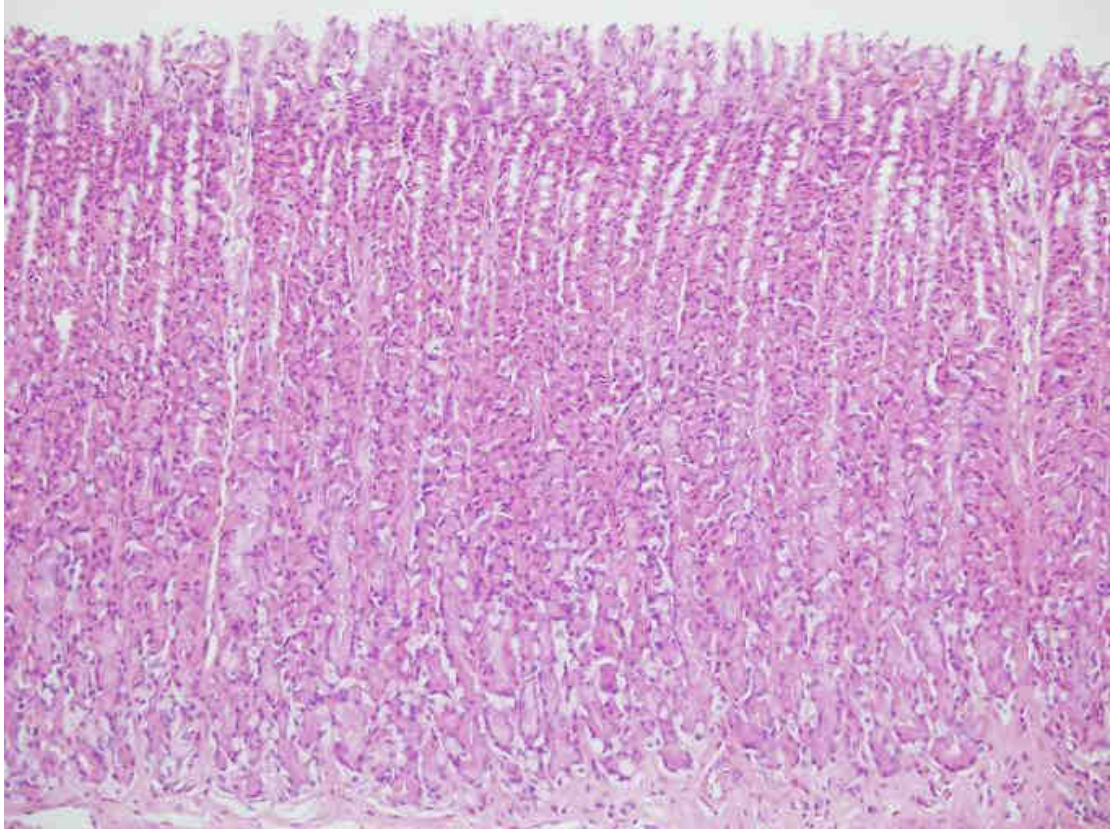
Kısaltmalar: CAT: Katalaz; SOD: Süperoksit dismutaz; MDA: Malondialdehit; GSH-Px: Glutasyon peroksidaz; NO: Nitrik oksit; K: Kontrol grubu; ASA: Asetil salisilik asit verilen grup; ASA+PPI: Asetil salisilik asit ve proton pompa inhibitörü verilen grup; L-C: L-karnitin verilen grup; ASA+L-C: Asetil salisilik asit ve L-karnitin verilen grup; PPI: Proton pompa inhibitörü verilen grup

*p<0.05, kontrol grubu ve diğer gruplar katalaz aktivitesi açısından karşılaştırıldığında; ^ωp<0.05, kontrol grubu ve diğer gruplar MDA düzeyi açısından karşılaştırıldığında; ^ψp<0.05, ASA ve diğer gruplar MDA düzeyi açısından karşılaştırıldığında; [&]p<0.05, kontrol grubu ve diğer gruplar GSH-Px aktivitesi açısından karşılaştırıldığında; ^tp<0.05, ASA ve diğer gruplar MDA düzeyi açısından karşılaştırıldığında; ^{**}p<0.05, kontrol grubu ve diğer gruplar NO düzeyi açısından karşılaştırıldığında; [#]p<0.05, ASA ve diğer gruplar NO düzeyleri açısından karşılaştırıldığında

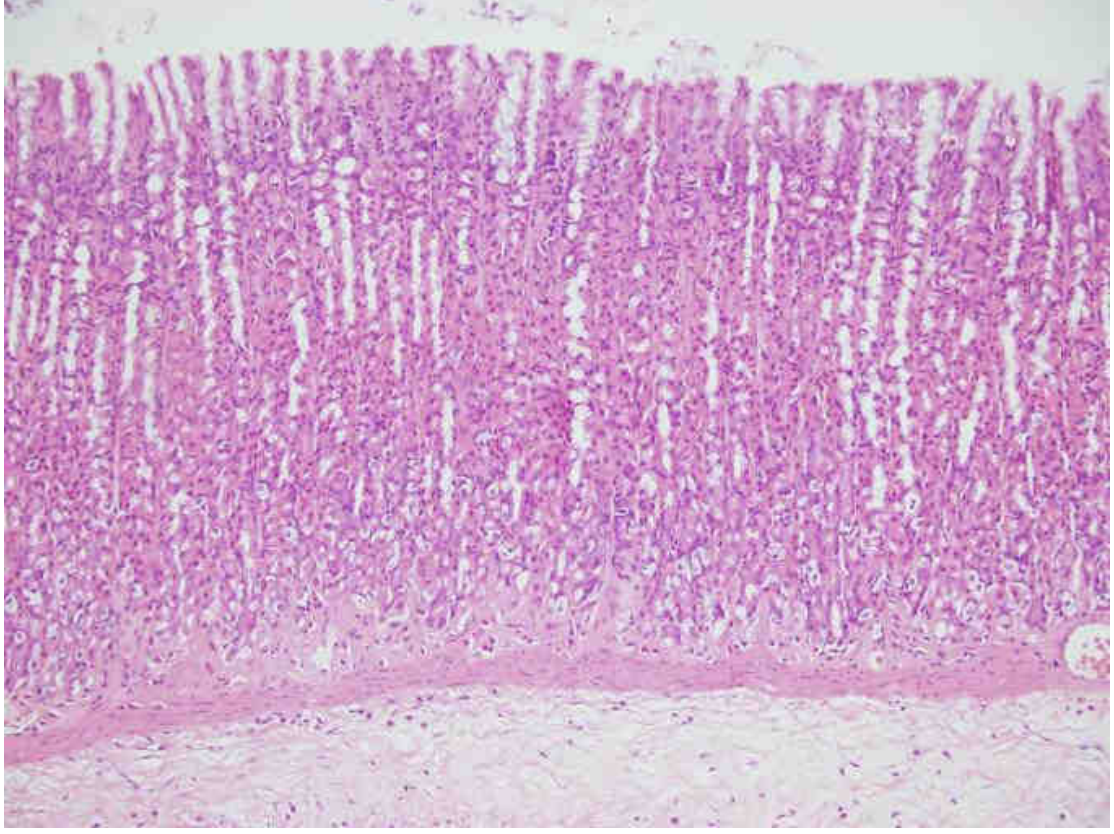
4.4. Şekiller



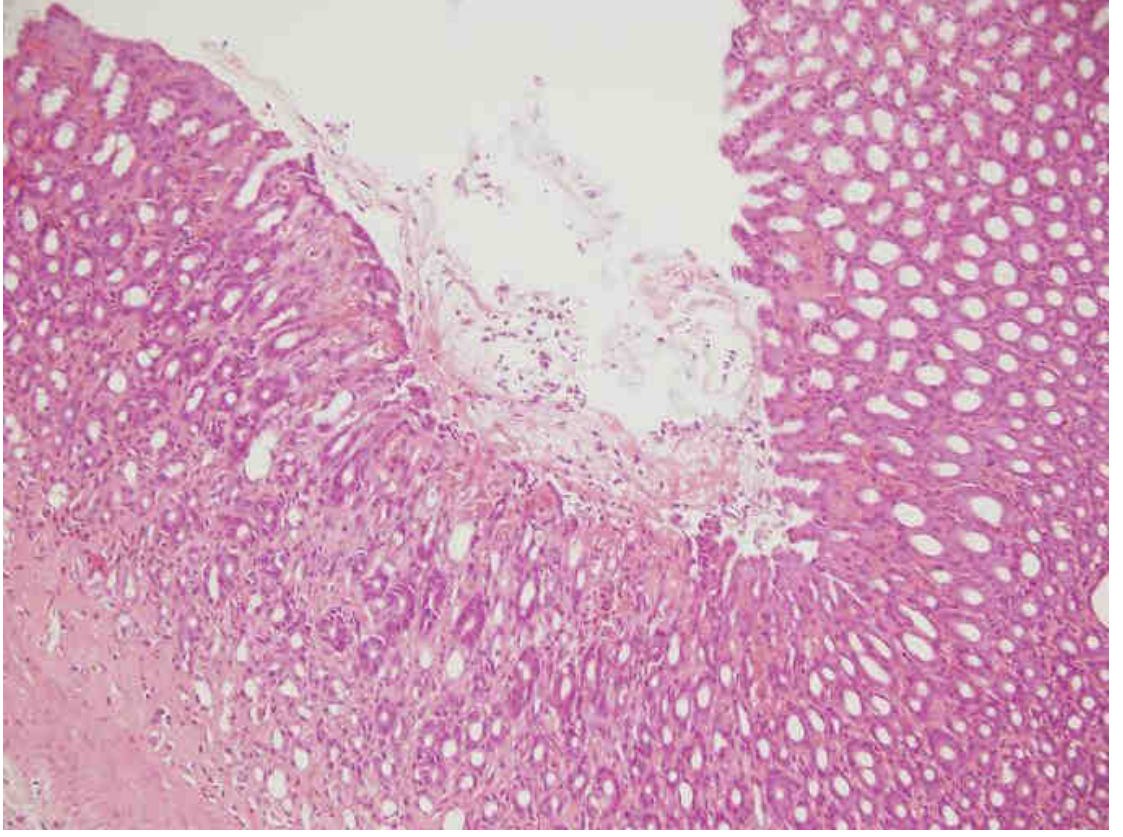
Şekil 4.1. Kontrol grubunda normal sınırlarda mide mukozası HEX200



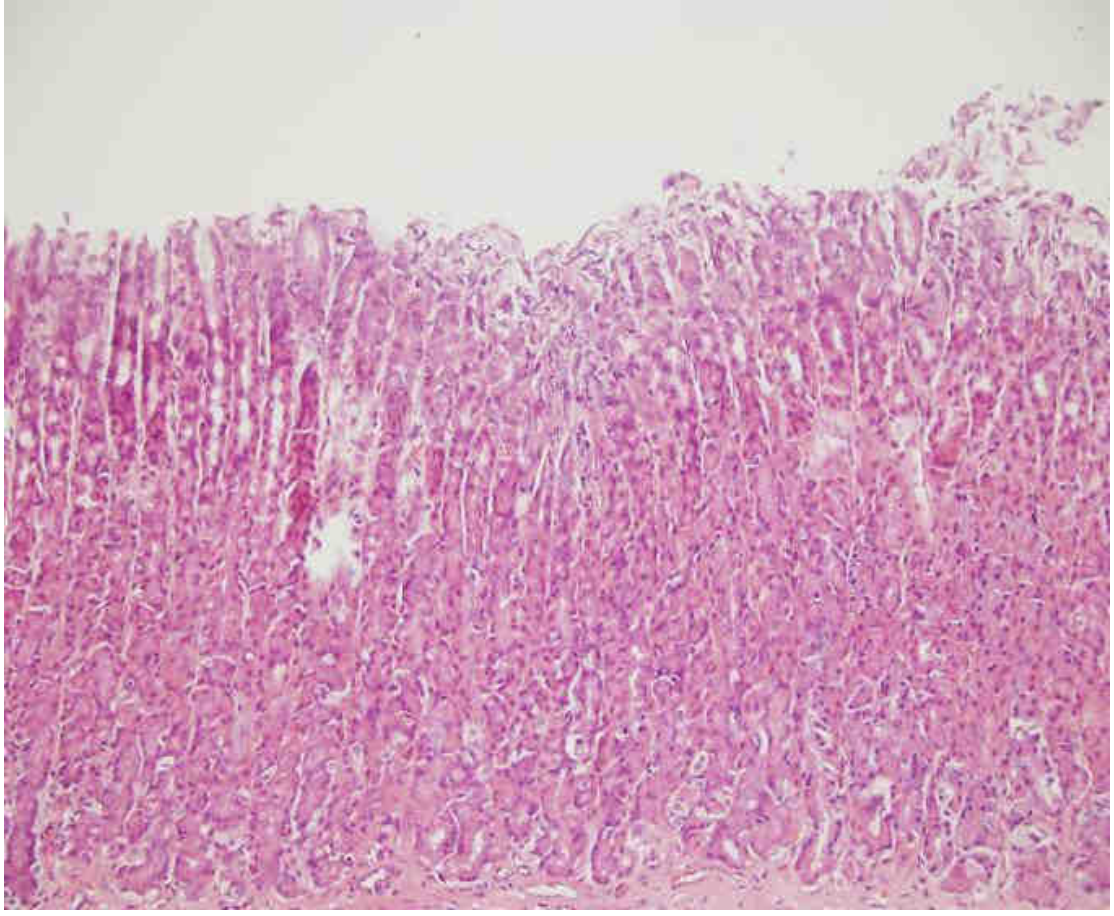
Şekil 4.2. Proton pompa inhibitörü verilen grupta düzenli yapıda mide mukozası HEX200



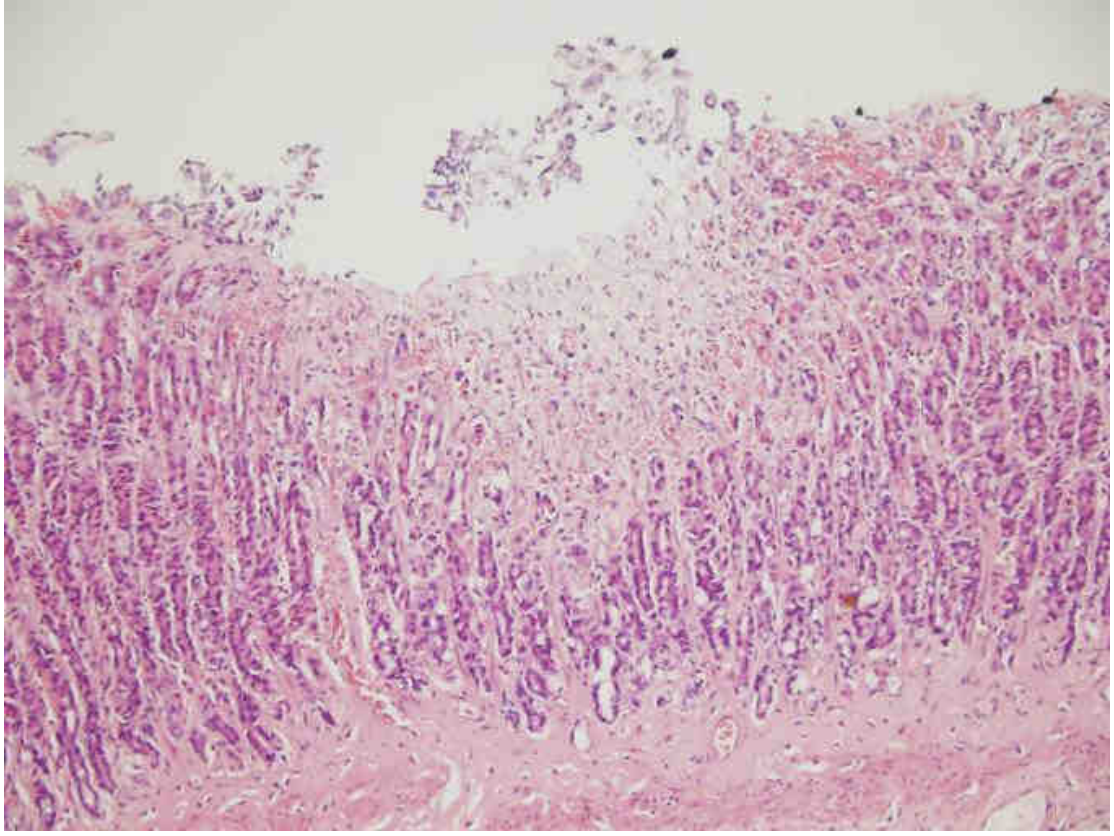
Şekil 4.3. L-karnitin verilen grupta normal sınırlarda mide mukozası HEX200



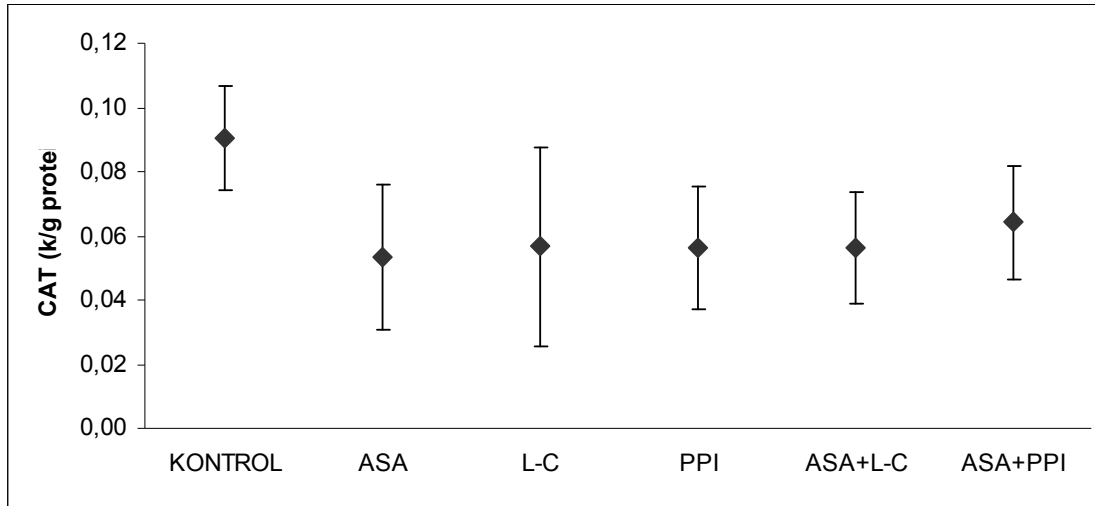
Şekil 4.4. Asetil salisilik asit verilen grupta mukozada belirgin hemorajik erozyon HEX200



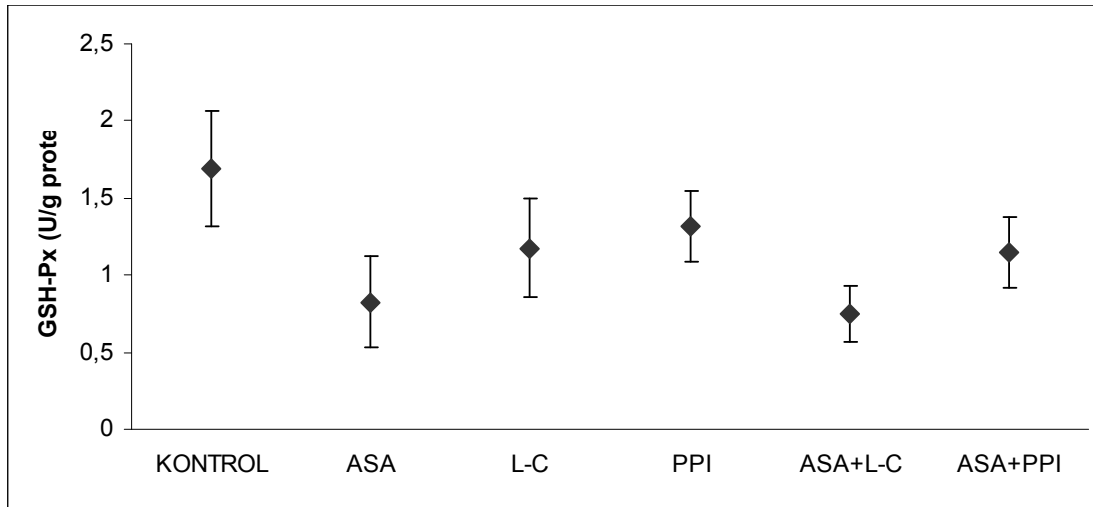
Şekil 4.5. Asetil salisilik asit ve proton pompa inhibitörü verilen grupta minimal erozyon alanı HEX200



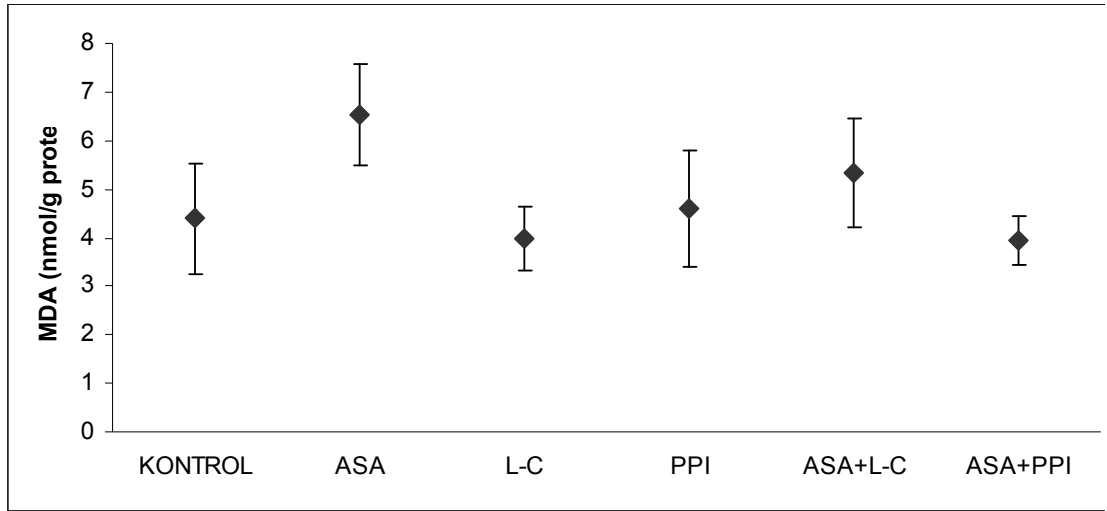
Şekil 4.6. Asetil salisilik asit ve L-karnitin verilen grupta mukozada erozyon HEX200



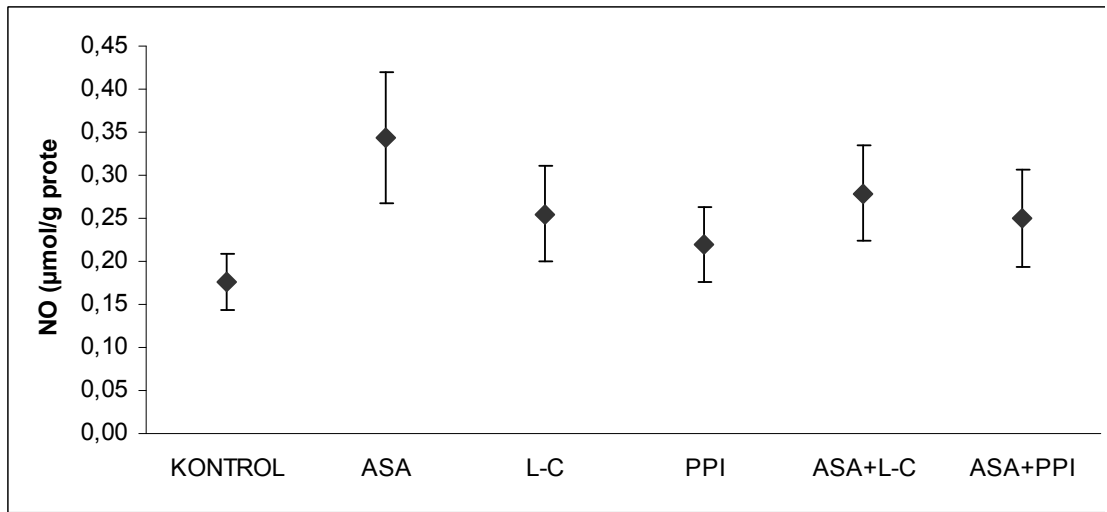
Şekil 4.7. Çalışma gruplarının gastrik mukozal katalaz (CAT) aktiviteleri



Şekil 4.8. Çalışma gruplarının gastrik mukozal glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri



Şekil 4.9. Çalışma gruplarının gastrik mukozal malondialdehit (MDA) düzeyleri



Şekil 4.10. Çalışma gruplarının gastrik mukozal nitrik oksit (NO) düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gastrik mukoza sürekli olarak zararlı faktörlere maruz kalmaktadır. Zarar verici ve koruyucu mekanizmalar arasındaki denge gastrik mukozanın fonksiyonel bütünlüğünü sağlar. Bu dengenin bozulması ile hücresel düzeyde lezyonlar ortaya çıkarak ülser patogeneze katkıda bulunurlar (2).

Peptik ülser, mide ve/veya duodenum mukoza bütünlüğünün lokal bir hasar veya aktif bir inflamasyona bağlı bozulmasıdır. Gastrik ülserde esas patolojinin gastrik asit sekresyonunun artmasından ziyade gastrik mukozal bütünlüğün bozulması olduğu düşünülmektedir (7). Patogeneze yer alan birçok faktör bulunmakla birlikte en önemlileri sindirilen gıdalar (Alkol, NSAID, değişik ısıdaki gıdalar), çeşitli enfeksiyonlar (H. Pylori), iskemi/reperfüzyon hasarı, endojen faktörler (fizyolojik gastrik asit üretimi, strese bağlı mukozal değişiklikler), gastroprotektif maddelerin üretiminin azalması (gastrik müsin, duodenal bikarbonat), COX inhibisyonuna bağlı prostaglandin sentezinin azalması (aspirin, NSAID) olarak kabaca gruplanabilir (13,42).

Aspirin hem lokal hem de sistemik etkileriyle gastrik mukozal hasar oluşturmaktadır. H⁺ iyon transportunu artırarak direkt iritan etki oluşturur. Aspirin diğer taraftan, müsin, yüzey aktif fosfolipidleri, bikarbonat salınımı ve mukozal proliferasyonu azaltırken; serbest radikal oluşumunu artırarak da hasar yapabilir (43). Aspirin sitoprotektif prostaglandinlerin (PGE'ler ve PGI₂) biyosentezini inhibe eder. Araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolağının inhibisyonu, lökotrien ve diğer ürünlerin aşırı yapımına yol açan 5-lipoksijenaz yolağının hakim hale gelmesine yol açar (44).

Aspirine bağlı gelişen gastrik lezyonlar bir dizi patogenetik olayı içerir. Reaktif oksijen ara ürünleri, vasküler permeabilite, lüminal içerik, nötrofiller, gastrik motilite ve mikrodolaşım inflamasyonun ve ülserlerin gelişmesinde rol oynar. TNF- α miktarı artar, bu da nötrofil kaynaklı süperoksit oluşumunu kolaylaştırır ve IL-1 β üretimini

stimule eder. Bölgede nötrofiller toplanmış olur. Aspirin verilmesini takiben NOS-2 üretimi artar. NO ilişkili ürünlerin artması ile NF-κB üzerinde direkt bir inhibitör etki oluşur. Bu sayede proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimi “upregüle” olur, apoptoz hızı artar (45).

Asetil salisilik asitle gastrik mukozal lezyon oluşturmak amacıyla yaptığımız ön çalışmada en uygun dozun 600 mg/kg olduğuna karar verdik. Bazı diğer çalışmalarda bu amaçla verilen ASA dozlarında farklılıklar olduğunu gördük. Hindistan kaynaklı bir çalışmada 45 dk önce verilen omeprazol sonrasında 150 mg/kg ASA oral yolla kullanılmış, ve hayvanlar 5 saat sonra sakrifiye edilmiştir (43). Bir başka çalışmada 24 saat aç bırakılan ratlara gastrik lezyon oluşturmak için 400 mg/kg ASA verilmiştir. 6 saat sonra servikal dislokasyonla sakrifikasyon işlemi yapılmıştır. Bir başka çalışmada ise 36 saat aç bırakılan ratlara 500 mg/kg aspirin oral yolla verilmiş ve 4 saat sonra ratlar sakrifiye edilmiştir (44).

Aspirin safraya salgılanmadığından enterohepatik sirkülasyona girmez, bu nedenle rat bağırsağında geniş hasara yol açmaz (46). Bununla birlikte eski bir çalışmada aspirinin daha yüksek dozlarının rat barsağında makroskopik hasara yol açabileceği bildirilmiştir (47). NSAID’lerin verilmesi ince barsak permeabilitesinde anlamlı değişikliklere yol açar. Aspirinin oral yolla verilmesi ile sağlıklı gönüllülerde ve romatolojik hastalarda radyoaktif işaretli markırlarla ince barsak geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir (48). Bu durum aspirinin rektal yolla verilmesiyle de gösterilmiştir. Bu da bize olayın sistemik olup sadece lokal irritan bir yansımadan ibaret olmadığını göstermektedir. Epitel hasarına bağlı yüzey bariyerindeki geçirgenliğin değişmesi, erken dönemde ve muhtemelen patogenetik süreçte gerekli bir hadise olup, sonrasında oluşabilecek karakteristik intestinal lezyonlar ve ülserlerin öncülüğünü yapmaktadır. Bununla birlikte, önemli oranda COX inhibisyonu yapacak dozda aspirin verildiğinde, diğer klasik NSAID’lere (özellikle indometazin) karşılaştırıldığında, belirgin enteropati gelişmediği uzun zamandır bilinen bir durumdur (46). Daha yakın zamanda ise parenteral aspirinin rat intestinal mitokondriyal fonksiyonunu ve intestinal geçirgenliğini etkilemediği gösterilmiştir. Aspirin oksidatif fosforilasyon ayırıcısı olan dinitrofenol ile kombine edildiğinde, ki tek başına kullanıldığında epitel bozulmasına yol açmakla birlikte ülserayona neden

olmaz, tipik NSAID ile uyarılmış hasar ve inflamasyon meydana gelmiştir (49). Yani epitelyal bütünlüğü etkileyen topikal iritan bir olay ve COX inhibisyonu beraberce sonraki geniş çaplı barsak hasarında yer alırlar.

PG'ler, epitel bütünlüğünün devam ettirilmesi, mukus ve fosfolipid salınımının artışı, elektrolit transportunun uyarılması ve mikrodolaşıma olan etkileri nedeniyle barsak fonksiyonları üzerinde koruyucu etkilere sahiptirler. Gastrik mukozada mukozal kan akımını düzenleyen vasoaktif PG'ler olan PGE₂ ve prostasiklin COX-1 tarafından salgılanır. Prostrasiklin gibi COX-2 ürünü olan PG'ler ise mikrovasküler epitele nötrofil adezyonunda rol alırlar. Rat gastrik mukozasında hasar oluşturabilmek için hem COX-1 hem de COX-2 inhibisyonu gerekmektedir. Yalnız COX-1 inhibisyonu ile geniş ölçekli bir hasar uyarılmamaktadır, çünkü bilinmeyen bir mekanizma ile kompanse edilebilir bir yanıt oluşarak COX-2 üretimi artmakta ve PG'ler salgılanmaktadır (42).

NSAID'lerin gram(-) bakterilerin aşırı çoğalmasına ve enterik bakterilerin lümenindeki sayılarının artışına yol açtığı anlaşılmıştır. Bu olayın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca intestinal motilitedeki değişikliklerin bakteriyel translokasyon ve sonrasında oluşan intestinal hasara bağlı geliştiği de ileri sürülmüştür (42).

Bu çalışmada, patolojik skorlar açısından incelendiğinde, kontrol, PPI ve LC grupları birbirine benzerdi. ASA verilen grupta ise ülser indeksi kontrol, LC ve PPI gruplarına göre anlamlı olarak yükseldi ($p < 0.001$). Tedavi gruplarına bakıldığında, ASA+PPI grubunda ASA ile karşılaştırıldığında ülser indeksi azaldı, fakat fark anlamlı değildi ($p = 0.081$). ASA+LC grubunda ise ASA grubuna göre ülser indeksinde değişiklik olmadı ($p = 0.965$). Bu sonuçların ışığında ASA ile oluşturulan gastrik mukozal hasarda LC tedavisinin faydalı olmadığını söyleyebiliriz. Izgut-Uysal ve Ark. soğuk-haraketsizliği modeli oluşturduklarında, kontrol grubunda gözlenen normal renk ve görünümdeki mide dokusunun aksine, strese maruz kalan ratlarda mukoza bütünlüğünün bozulduğunu, peteşiyel kanama ve erozyonların bulunduğunu saptamışlardır. LC ile ön tedavi verilen ratların gastrik mukozaları

kontrol grubundan farklı değildi. LC'nin doz bağımlı etkisini gösterebilmek amacıyla değişen dozlarda 10 gün boyunca LC kullanılmış (10, 50 ve 100 mg/kg gün), neticede 50 mg/kg gün üzerindeki dozlarda koruyucu etkisi gösterilmiştir. 50 ve 100 mg/kg gün dozları arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (2). Bizim çalışmamızda da benzer olarak 50 mg/kg gün dozunda ve 21 gün LC verilmiş fakat patolojik olarak anlamlı iyileşme görülmemiştir. Başka bir çalışmada ise alkol verilen ratlarda 1 saat sonra glandüler mukoza incelendiğinde geniş alanlar halinde epitel kript kaybı, mukoza ve submukozada nötrofil infiltrasyonu hakimiyeti, multipl erezyonlar, mukozal kanama odakları saptanmıştır. Yalnız salin veya LC verilen ratlarda ise makroskopik lezyon oluşmamıştır. Bununla birlikte alkol verilmesinden yarım saat önce LC uygulanan grupta, gastrik erezyonların doza bağlı olarak azaldığı saptanmıştır. LC verilmesi sonrası histopatolojik düzeyde incelendiğinde, az miktarda nötrofil içeren daha küçük erezyonlar saptanmıştır. Bu koruyucu etki sırasıyla artan şekilde 50, 100 ve 500 mg/kg dozlarında görülürken, 10 mg/kg dozda görülmemiştir. Ek olarak 500 mg/kg dozunda 1 hafta boyunca tekrarlayan şekilde verildiğinde, erezyonun boyutu dramatik olarak azalmış ve inhibisyonun derecesi akut tedavininkiyle benzer olarak bulunmuştur (50).

Aspirinle ülser modeli oluşturulan ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, GSH, SOD ve katalaz düzeylerinde belirgin azalma ile lipid peroksidasyonunda anlamlı artış meydana geldiği gösterilmiştir (45). Dokmeci ve ark.'nın çalışmasında etanol verilen ratlarda gastrik glutatyon düzeylerinin kontrol gruba oranla düştüğü ve 500 mg/kg LC ön tedavisi ile bu durumun önlendiği rapor edilmiştir (50). Bizim çalışmamızda aspirin verilen grupta mide dokusu düzeyinde katalaz aktiviteleri ve GSH-Px aktiviteleri anlamlı düzeyde azaldı, SOD aktivitelerinde değişiklik gözlenmedi. Tedavi gruplarına baktığımızda ASA + PPI grubunda katalaz ve SOD aktivitelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi, GSH-Px aktivitelerinde ise istatistiki olarak anlamsız artış meydana geldi. ASA + LC grubunda ise katalaz ve SOD aktivitelerinde ASA + PPI grubuna benzer şekilde değişiklik gözlenmedi, GSH-Px aktivitesinde ise istatistiki yönden anlamsız düşüş saptandı. Bu çalışmada antioksidan olarak kullandığımız L-karnitin katalaz, SOD ve GSH-Px aktivitelerinde düzelme sağlamadığı söylenebilir.

Membranın poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif destrüksiyonu anlamına gelen lipid peroksidasyonu, birçok dokuda görülmüştür (18). Serbest radikaller tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunun hücre zarı zedelenmesi ve hücre hasarının önemli nedenlerinden biri olduğuna inanılmaktadır. Çünkü hücre zarı birçok lipid, özellikle doymamış yağ asitleri, içermektedir. Lipid peroksidasyonu hücre zarı akışkanlığının azalmasına, iyon transportunun bozulmasına, yüzey epitel hücrelerinin membran bütünlüğünün bozulmasına ve gastrik lezyonların oluşumunun kolaylaşmasına yol açmaktadır (50). Gastrik mukozal hasarın nedenlerinden biri olan strese bağlı lipid peroksidasyonunun erken hücre içi hasarı yansıttığı kabul edilmiştir. Liu ve Ark. (18) ile diğer bazı araştırmacılar tarafından (17) ratların strese maruz kaldıklarında birçok dokularında, özellikle beyin ve mide, lipid peroksidasyonu geliştiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda lipid peroksidasyonunu değerlendirmek amacıyla bakılan MDA düzeyleri, aspirin verilen grupta kontrol grupla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu. Lipid peroksidasyonundaki artışı açıklayabilecek nedenlere baktığımızda ise, aspirinin serbest radikal oluşumunu arttırması, TNF- α ve IL-1 β yolağı üzerinden bölgede nötrofillerin toplanmasının sağlanması ve son olarak da aspirin verilmesini takiben NOS-2 üretiminin artışı sayılabilir. Tedavi gruplarındaki duruma bakıldığında ise, ASA grubu ile karşılaştırıldığında ASA+PPI grubunda MDA düzeyleri anlamlı olarak düşmekle birlikte, ASA+LC grubundaki düşüş istatistiki olarak anlamsızdı ($p<0.001$ & $p=0.204$). Bu sonuçlara dayanarak LC tedavisinin lipid peroksidasyonunda iyileştirici etkisinin olmadığı söylenebilir. Izgut-Uysal ve Ark'nın çalışmasında soğuk-haraketsizlik stresinin kandaki lipid peroksidasyon ürünlerinde belirgin artışa yol açtığı saptanmıştır. Benzer şekilde ve anlamlı düzeyde değişiklikler mukozal TBARS düzeylerinde de gözlenmiştir. LC ile ön tedavi verilmesi stresli grupta artan lipid peroksidasyonunu azaltmıştır (2). Dokmeci ve Ark'nın çalışmasında ise etanolla oluşturulan gastrik mukozal hasar modelinde, hem plazma hem gastrik lipid peroksidasyon ürünleri düzeyi etanol verilen grupta yüksek olarak bulunmuştur. Gastrik ve plazma TBARS düzeyleri 500 mg/kg gün LC tedavisi ile inhibe edilmiştir (50).

Nitrik oksit (NO) potent bir vazodilatör ve damar tonusu düzenlenmesinde anahtar role sahip bir moleküldür. Vasküler endotel hücreleri tarafından nitrik oksit sentetazla (eNOS) sentezlenerek vasküler endotelin geçirgenliğini ve düzenliliğini sağlar. NO ayrıca beyaz kürelerin adezyonunu önleyen etkili bir inhibitördür. Endotoksin maruz kaldığında ise indüklenebilir NOS (iNOS, NOS 2, NOS II) tarafından NO'nun fazla miktarda üretimi gerçekleştirilir. Bunun üzerine gastrointestinal mukozada geçirgenlikte artış ve epitelyal sitotoksisite meydana gelir. Sitokinler ve bakteriyel lipopolisakaritler de iNOS üretimini uyarır ve bunu takiben uyarılmış ve fazla miktarda NO üretimi meydana gelir. NO ayrıca reaktif oksijen ara ürünlerinden olan süperoksitle peroksinitrit oluşturmak üzere tepkimeye girer ve neticede hidroksil radikali oluşur (42). Yakın zamanda yapılan bir başka rat çalışmasında aspirin verilerek ülser oluşturulan ratlarda kontrol grubuna oranla NOS-2 aktivitesinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (45). Çalışmamızda aspirin verilen grupta NO düzeyleri kontrol gruba oranla anlamlı olarak artış gösterdi. ASA grubu ile karşılaştırıldığında ASA+PPI grubunda NO düzeylerinde anlamlı düşme oldu, fakat ASA+LC grubunda istatistiki açıdan anlamsız derecede düşüş meydana geldi. LC tedavisinin NO üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Son zamanlarda gastrik ülserde olduğu gibi çeşitli sindirim sistemini ilgilendiren patolojilerde oksijene bağlı serbest radikallerin rol oynadığı hakkındaki kanıtlar giderek artmaktadır (51).

Serbest radikal temizleyicilerin gastroduodenal hasara karşı koruyucu etkileri vardır ve reaktif oksijen metabolitlerinin düzeylerini azaltılabilirler (52). **Melatonin** (53) ve **sarımsak** (54) gibi çeşitli antioksidanlar kullanılarak sindirim sistemindeki ülser oluşumu azaltılabileceği gösterilmiştir. Yine **SOD**, **dimetil sülfoksit** ve **allopurinol** gibi çeşitli antioksidanların kullanımı ile sindirim sisteminde ülser oluşumu azalmıştır (55-57). Ito ve Ark. lipid düşürücü bir ajan olan **probukolün** gastrik mukozal hasara karşı kısmen koruyucu olduğunu ve kronik gastrik ülser iyileşmesini anti-oksidan aktivitesi sayesinde kolaylaştırabileceğini göstermişlerdir (58). Benzer olarak çalışmalarda, **kuersetin**, **alfa-tokoferol**, **nifedipin** ve tetrasiklinin de radikal süpürücü özelliklerine bağlı olarak gastrik sitoprotektif ve gastrik ülser iyileştirici etkileri gösterilmiştir (59). Bilici ve ark. ise yakın bir zamanda serbest

radikal toplayıcısı melatoninin etanol bağımlı gastrik ülseri muhtemelen anti-oksidan özelliğine bağılı olarak önlediğini göstermişlerdir (60).

L-karnitinin **anti-radikal** ve **anti-oksidan** etkileri vardır, bu sayede reaktif oksijen ara ürünlerini temizlemektedir (61, 2). Lipid peroksidasyonuna bağılı MDA yükselmesinin neden olduğu iskemi/reperfüzyon hasarı (62), adriamisin (63) ve doksorubisine bağılı oluşan kardiyomiyopati (64) ve miyokard enfarktüsünde olduğu gibi (65) birçok patolojik durumun karnitin veya türevleri tarafından önlediği gösterilmiştir;. Ayrıca L-karnitin ve türevlerinin bazı rat modellerindeki vasküler inflamasyon (66) ve nöroproteksiyona (67) yönelik **anti-inflamatuvar** etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra L-karnitin membran oluşumu ve bütünlüğü için gerekli olan fosfolipidlerin sentezini artırır ve fosfolipidlerin reaçilasyonu ile membran tamirinde rol oynar (68). Son zamanlarda L-karnitin türevlerinin lipid peroksidasyonu ürünü olarak bilinen lipofuskinin yaşla artan birikimini azaltabildiği öne sürülmüştür (61).

Çoğu araştırmacı tarafından L-karnitinin etki mekanizmasını açıklamak üzere iki mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi reaktif oksijen ara ürünlerine karşı gösterdiği **süpürücü** etkidir. L-karnitin Fenton reaksiyon sisteminde hidroksil radikal üretimini inhibe etmektedir. Buradaki görevi hidroksil radikal üretiminde gerekli olan demiri bağlamak olabilir (69). İkinci olarak, **ksantin/ksantin oksidaz sistemine** bağılı olarak oluşturulan reaktif oksijen ara ürünlerinin L-karnitin tarafından engellenmesi sayılabilir (70). Alkol tüketimi olan gönüllü hastalarda L-karnitin tedavisi sonrasında plazma etanol düzeylerinde anlamlı azalma olduğu saptanmış ve bu durum açıl karnitin türevlerinin artmış atılımıyla açıklanmıştır (71). Dokmeci ve Ark. (50) saf etanolle oluşturdukları gastrik mukozal hasarda rat plazma ve dokularındaki MDA seviyelerinde anlamlı artış saptamışlardır. Ayrıca gastrik doku MDA düzeyleri plazmadakinden yüksekti ve lokalize gastrik hasarı düşündürmekteydi. Bu durum gastrik ülserde lipid peroksidasyonunun artmış olarak saptandığı diğer çalışmalarla da uyumluydu (54,72). L-karnitinin gastrik mukoza üzerinde antioksidan etkileri sayesinde koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir. Izgut-Uysal ve Ark.tarafından L-karnitinin soğuk ve hareketsizliğe maruz bırakılan ratların gastrik mukozasındaki

gastroprotektif özelliği araştırılmıştır. Bu alışmacılar önceden verilen L-karnitinin oksidatif hasarla ilişkili lipid peroksidasyonunu etkileyerek mukozal lezyonların sıklığını önlediğini tespit etmişlerdir (2).

Bir L-karnitin türevi olan L-propiyonil karnitinin (PLC), reaktif oksijen ara rnlerince oluşturulan eritrosit ve düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlerin peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı (73), damar hasarı olan hastalardaki kutanöz ülserleri geriletebileceği (74), rat kalbini iskemi-reperfüzyon hasarından anti-radikal etkileri sayesinde önleyebileceği (75), adriamisinle oluşturulan kardiyak membranlardaki lipid peroksidasyonuna karşı güçlü bir anti-oksidan defans mekanizması oluşturduğu (76) ve siklosporinle oluşturulan böbrek dokusundaki lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu özellikleri olduğu rapor edilmiştir (77). ALC ise hafif kolinerjik aktivite gösterir. Merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkileme özelliği olduğundan dolayı spor alanında kullanımı vardır. Schinetti ve ark. kardiyak mikrozomlarda NADPH'ya bağlı gelişen lipid peroksidasyonunda ALC'nin anti-oksidan mekanizmalar vasıtasıyla koruyucu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (78). ALC'nin benzer şekilde, rat iskelet kasında lipid peroksidasyonu ve ksantin oksidaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (70). Ayrıca iskemi ve beyin reperfüzyonu sonrası ALC'nin nöroprotektif etkileri Calvani ve Arrigoni-Martelli tarafından gösterilmiştir (79).

İzole bir rat mide dokusu kullanılarak, PLC ve ALC'nin gastrik asit salınımına etkileri araştırılmıştır. Perfüzyon banyosuna atropin eklenmesi ile bu iki bileşiğin etkisi kısmen antagonize edilmiştir. Test edilen maddeler anestezi verilen ratlara IV yolla verildiğinde de doza bağımlı gastrik asit salınımının stimülasyonu şeklindeki sonuçlar elde edilmiştir. PLC ve ALC'nin asetil kolin esterazı inhibe ettiği bulunmuştur. Karnitin türevleri tarafından uyarılan gastrik asit sekresyonu, atropin tarafından in vitro ve in vivo olarak kısmen inhibe edilebilirken, deneysel olarak sempatik nöronların dejenerasyonu veya postsinaptik sempatik reseptörlerin blokajı ile tamamıyla inhibe edilmiştir. Bu da karnitin etkilerinin kolinerjik ve kısmen adrenerjik mekanizmalarla meydana geldiğini göstermektedir (80). Bu olaylardaki kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, L-karnitinin membran üzerine direkt

etkisinin varlığı öne sürülmektedir. Serbest radikal hasarına karşı membran stabilizasyonunu sağlayarak ve mitokondriyal hasarı engelleyerek sonuçta enerji üretimini arttırır ve serbest radikal miktarını azaltabilir (81).

Literatürü incelediğimizde LC'nin, indometazin ve etanole bağlı oluşturulan gastrik hasarda kullanıldığını gördük (35, 82, 50). Erkin ve Ark. indometazin verilen ratlarda L-karnitini farklı dozlarda (10, 50, 100 mg/kg gün) intragastrik olarak vermişlerdir. İndometazin, intragastrik yolla 30 mg/kg gün dozunda verilerek gastrik mukozal lezyonlar oluşturulmuştur. Uygulamadan 30 dk önce ise LC belirtilen dozlarda verilmiştir. 3 saat sonra ratlar sakrifiye edilerek mukozal hasar makroskopik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. LC'nin bu çalışmada gastrik ülser oluşumunu önlediği, ülser indeksini makroskopik ve histopatolojik olarak azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum çalışmacılar tarafından LC'nin iyi bilinen anti-oksidan özelliklerine bağlanmıştır (35). Bir diğer çalışmada, alkol verilmesini takiben MDA içeriğinde artış ve gastrik GSH içeriğinde azalma saptanmıştır. Tek bir oral doz PLC ön tedavisinin akut alkol verilmesine bağlı oluşan gastrik lezyonların düzelmesini uyardığı ve ülser indeksini kısmen azalttığı gösterilmiştir. Sadece alkol alanlarla kıyaslandığında PLC verilmesi ile gastrik MDA içeriğinin anlamlı olarak azaldığı ve gastrik GSH düzeyinin ise arttığı saptanmıştır. Gastrik SOD ve GST aktiviteleri PLC verilmesi sonrasında belirgin artış gösterirken, katalaz aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir. Benzer şekilde ALC verilmesi ile gastrik mukozada koruma sağlanmış ve alkol verilmesi ile oluşan birçok biyokimyasal yan etkide düzelmeye sağlanabilmiştir. Fakat bu koruma PLC ile olandan daha az bulunmuştur(82). Bu bulgular Izgut-Uysal ve Ark.'nın bulguları ile uyum içindedir (2). Dokmeci ve ark. ise LC'nin etanole bağlı gelişen gastrik mukozal hasarı azalttığını ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri üretimi artışını anlamlı derecede önlediğini bulmuşlardır. Bu çalışmada LC alkolden 30 dk önce verilmiştir. Bu çalışmada LC'nin bahsedilen olumlu etkilerinin, gastrik mukoza üzerindeki serbest radikal süpürücü ve sitoprotektif özelliklerine bağlı olduğu düşünülmüştür (50). Yakın zamanda Arafa ve Ark. karnitin esterlerinin, özellikle PLC, gastrik mukozayı alkole bağlı gelişen akut mukozal hasardan muhtemelen anti-radikal bir mekanizma vasıtasıyla koruyabileceğini göstermişlerdir (82).

Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran nokta, aspirine bağlı oluşturulan gastrik hasarda LC'nin kullanılmış olmasıdır. Aspirin kardiyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan bir molekül olup en korkulan yan etkilerinden birisi gastrik mukozal hasar yapmasıdır. Aspirin ile oluşturulan gastrik mukozal hasar bu çalışmada histopatolojik olarak gösterilmiştir. Gastrik mukozal hasarda PPI tedavisi ile ülser indeksi azaldı, fakat fark anlamlı değildi. LC verilmesiyle ise ülser indeksinde değişiklik olmadı. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında aspirin verilmesiyle; katalaz ve GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşme, MDA ve NO düzeylerinde anlamlı artış saptandı. SOD düzeylerinde ise anlamlı değişiklik gözlenmedi. LC tedavisi ile katalaz ve SOD aktivitelerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken, GSH-Px aktivitesi ile MDA ve NO düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı olmayan düşme meydana geldi. PPI tedavisi ile katalaz ve SOD aktivitelerinde değişiklik gözlenmedi. GSH-Px aktivitesinde anlamlı olmayan artış saptandı. MDA ve NO düzeylerinde ise anlamlı artış meydana geldi. Bu veriler ışığında aspirin verilen ratlarda LC tedavisinin kısmen etkisinin olduğu ancak bunun istatistiği açıdan anlamlı olmadığı söylenebilir. Yüksek riskli ve aspirinin mutlaka kullanılması gereken vakalarda PPI kullanımının uygun olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. ÖZET

Amaç: Kardiyoloji pratiğinde sık kullanılan bir ilaç olan aspirinin kullanımını kısıtlayan esas faktör gastrointestinal olaylar ve özellikle gastrointestinal kanamalardır. Reaktif oksijen ara ürünleri ve oksidatif hasarın patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. L-karnitin ise anti-radikal ve anti-oksidan etkileri ile son zamanlarda ilgi çeken bir maddedir. Biz de çalışmamızda aspirin ile gastrik mukozal hasar oluşturduğumuz ratlarda L-karnitinin etkilerini değerlendirmek istedik.

Materyal ve Metod: Çalışmaya alınan 42 adet rat randomize olarak 6 gruba ayrıldı. (1) Kontrol grubuna sadece çeşme suyu verildi; (2) ASA: 36 saat açlık sonrası 600 mg/kg aspirin verildi; (3) LC: 50 mg/kg L-karnitin 21 gün 1x1 intragastrik gavaj yoluyla verildi; (4) PPI: 40 mg/kg Pantaprazole, 21 gün verildi; (5) ASA+LC: Öncelikle 21 gün boyunca L-Karnitin 50 mg/kg verildi, 36 saat açlık sonrası 600 mg/kg aspirin verildi; (6) ASA+PPI: Öncelikle Pantaprazole 40 mg/kg 21 gün boyunca verildi, 36 saat açlık sonrası 600 mg/kg aspirin verildi. Tüm hayvanlar 21 günün sonunda 36 saat boyunca aç bırakıldı, çeşme suyuna ulaşmaları ise serbest bırakıldı. Aspirin verilmesini takip eden 36. saatte mide dokuları çıkarıldı. Histopatolojik değerlendirilmesi yapılan dokulara gastrik hasarın derecesine göre bir skor verildi (ülser indeksi). Doku düzeyinde antioksidan ve lipid peroksidasyonunu tayin etmek üzere CAT, SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri ile MDA ve NO düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Patolojik skorlar incelendiğinde, kontrol, PPI ve LC grupları arasında anlamlı fark yoktu. ASA grubunun ülser indeksi kontrol, LC ve PPI gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. ASA+PPI grubunda ASA ile karşılaştırıldığında ülser indeksi azaldı, fakat fark anlamlı değildi. ASA+LC grubunda ise ASA grubuna göre ülser indeksinde değişiklik olmadı. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında aspirin verilmesiyle; katalaz ve GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşme, MDA ve NO düzeylerinde anlamlı artış saptandı. SOD düzeylerinde

ise anlamlı değişiklik gözlenmedi. LC tedavisi ile katalaz ve SOD aktivitelerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken, GSH-Px aktivitesi ile MDA ve NO düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı olmayan düşme meydana geldi. PPI tedavisi ile katalaz ve SOD aktivitelerinde değişiklik gözlenmedi. GSH-Px aktivitesinde anlamlı olmayan artış saptandı. MDA ve NO düzeylerinde ise anlamlı artış meydana geldi.

Sonuçlar: Bu veriler ışığında aspirin verilen ratlarda LC tedavisinin kısmen etkisinin olduğu ancak bunun istatisti açıdan anlamlı olmadığı söylenebilir. Yüksek riskli ve aspirinin mutlaka kullanılması gereken vakalarda PPI kullanımının uygun olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SUMMARY

The protective effects of L-carnitine in the rat model of aspirin-induced gastric ulcer

Purpose of the thesis: Aspirin is one of the most frequently used drug in cardiology practice. However, the major limiting factor for the drug's clinical use are its gastrointestinal adverse effects, which include especially gastrointestinal bleeding. Reactive oxygen species and oxidative injury might be possible factors underlying in the pathogenesis. L-carnitine is a promising drug with its antiradical and antioxidant effects. Therefore, it was reasonable to hypothesize that L-carnitine provide protection against the state of aspirin induced gastric mucosal injury.

Material and methods: Forty-two rats were divided into six groups randomly. (1) This group was served as control, these animal received only tap water; (2) ASA: Aspirin at a dose of 600 mg/kg was administered; (3) LC: L-carnitine at a dose of 50 mg/kg for 21 days was administered; (4) PPI: Pantaprazole at a dose of 40 mg/kg for 21 days was administered, (5) ASA + LC: These animals were pretreated with the test drug L-carnitine (50 mg/kg day) orally for 21 days, and then ulceration was induced by a single dose of (600 mg/kg) aspirin; (6) ASA + PPI: These rats were pretreated with Pantaprazole (40 mg/kg) orally for 21 days, and then aspirin was administered at a single dose of 600 mg/kg. All the animals were fasted 36 h prior to the aspirin administration. Gastric mucosal injury was scored histopathologicaly (ulcer index). Tissue CAT, SOD and GSH-Px activities were studied in order to determine antioxidant effects; in addition, MDA and NO levels were determined for lipid peroxidation.

Findings: The pathological scores of control, PPI and LC groups were similar. However it was significantly high in the ASA group. Ulcer index of ASA + PPI group was reduced (not significantly), and did not change in ASA + LC group when compared with control group. Catalase and GSH-Px activities were reduced

significantly, however MDA and NO levels were increased significantly after aspirin administration. But SOD activity did not change. Pretreatment with LC reduced GSH-Px activity, MDA and NO levels not significantly. No significant change was observed in CAT and SOD activities. After the administration of PPI, GSH-Px activity increased not significantly, but MDA and levels were increased significantly. Likewise, no significant change was observed in CAT and SOD activities.

Results: In the light of these data, one can conclude that pretreatment with LC has a limited effect in aspirin induced gastric mucosal injury. PPI usage should be recommended to the patients with high cardiovascular risk factors and those who have to use aspirin. Further clinical and experimental researches are needed.

8. KAYNAKLAR

1. Sağlıker Y. Harrison i hastalıkları prensipleri. 15. ed. Cilt 2. Nobel Tıp & McGraw-Hill Comp. Inc., 2004: 1649.
2. Izgut-Uysal N, Agac A, Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001;36:231-236.
3. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218.
4. Flemström G, Isenberg JI. Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection. *News Physiol Sci* 2001;16:23-28.
5. Goa KL, Brogden RN. l-Carnitine. *Drugs* 1987;34:1-24.
6. Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol* 1990;65:755-760.
7. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterol* 2008;134:1842-1860.
8. Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol* 2003;94:1602-1618.
9. Smith VC, Dhatt N, Buchan AMJ. The innervation of the human antro-pyloric region: organization and composition. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:905-918.
10. Tari A, Kamiyasu T, Yonei Y, Hamada M, Sumii M, Kajiyama G, Dimaline R. Role of gastrin/CCK-B receptor in the regulation of gastric acid secretion in rat. *Dig Dis Sci* 1997;42:1901-1907.

11. Wang TC, Dockray GJ. Lessons from genetically engineered animal models I. Physiological studies with gastrin in transgenic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999;277:6-11.
12. Schubert ML, Jong MJ, Makhoul GM. Bombesin/GRP-stimulated somatostatin secretion is mediated by gastrin in the antrum and intrinsic neurons in the fundus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1991;261:885-889.
13. Dong MH, Kaunitz DJ. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Op Gastroenterol* 2006;22:599-606.
14. Sibilio V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, Campanini N, Deghenghi R, Netti C. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology* 2003;144:353-359.
15. Fukuhara S, Suzuki H, Masaoka T, Arakawa M, Hosoda H, Minegishi Y, Kangawa K, Ishii H, Kitajima M, Hibi T. Enhanced ghrelin secretion in rats with cysteamine-induced duodenal ulcers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:138-145.
16. Pilchman J, Lefton HB, Braden GL. Cytoprotection and stress ulceration. *Med Clin North Am* 1991;75:853-63.
17. Oner G, Izzut VN, Senturk UK. The susceptibility to stress induced gastric injury of rats exposed to cadmium. *Biol Trace Elem Res* 1995;47:219-23.
18. Liu J, Wang X, Shigenaga MK, Yeo HC, Mori A, Ames BN. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J* 1996;10:1532-8.
19. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41:4-12.
20. Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Sem Dial* 2006;19:323-328.

21. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):13-26.
22. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann Rev Nutr* 1986;6:41–66.
23. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-Lcarnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:30–41.
24. Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence for alterations in tissue carnitine transport. *J Clin Invest* 1984;73:857-867.
25. Matsuda K, Yuasa H, Watanabe J. Physiological mechanism-based analysis of dose-dependent gastrointestinal absorption of L-carnitine in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1998;19:465-472.
26. Longo N, Di San Filippo CA, Pasaquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2006;142:77-85.
27. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Annu Rev Nutr* 1986;6:41-66.
28. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:297-301.
29. Pohle T, Brzozowski T, Becker JC, Van der Vort IR, Markman A, Konturek SJ, Moniczewski A, Domschke W, Konturek JW. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:677-687.
30. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury: role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 1988;33:6-15.

31. Hiraishi H, Shimada T, Ivey KJ, Terano A. Role of antioxidant defenses against ethanol-induced damage in cultured rat gastric epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:103-109.
32. Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN. Role of oxidants in ischemia/reperfusion-induced granulocyte infiltration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1990;258:185-190.
33. Matthews GM, Butler RN. Cellular mucosal defense during *Helicobacter pylori* infection: a review of the role of glutathione and the oxidative pentose pathway. *Helicobacter* 2005; 10:298-306.
34. Das D, Bandyopadhyay D, Bhattacharjee M, Banerjee RK. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:8-18.
35. Erkin B, Dokmeci D, Altaner S, Turan FN. Gastroprotective effect of L-carnitine on indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats: a preliminary study. *Folia Med* 2006;48:86-89.
36. Aebi H. (1974) Catalase In: Bergmeyer U (ed) *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York.
37. Sun Y, Oberley LW, Ying L (1967) A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34:497-500.
38. Paglia DE, Valentine WN (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 70:158-169.
39. Esterbauer and Cheeseman, 1990 H. Esterbauer and K.H. Cheeseman, Determination of aldehydic lipid peroxidation product: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In: L. Packer and A.N. Glazer, Editors; *Methods in Enzymology*, vol. 186, *Oxygen Radicals in Biological Systems*, Academic Press (1990), pp.407-421.

40. Cortas NK, Wakid NW (1990) Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 36:1440-1443.
41. Dengiz GÖ, Gürsan N. Effects of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(2): 85-88.
42. Whittle BJR. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2004;500:427-439.
43. Dharmani P, Mishra PK, Maurya R, Chauhan VS, Palit G. *Allophylus serratus*: A plant with potential anti-ulcerogenic activity. *J Ethnopharmacol* 2005;99:361-366.
44. Jamal A, Javed K, Aslam M, Jafri MA. Gastroprotective effect of cardamom, *Elettaria cardamomum* Maton. fruits in rats. *J Ethnopharmacol* 2006;103:149-153.
45. Jainu M, Devi CSS. Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: Role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. *Chem Biol Interact* 2006;161:262-270.
46. Whittle BJR. Temporal relationship between cyclo-oxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterol* 1981;80:94-98.
47. Brodie DA, Cook PG, Bauer BJ, Dagle G. Indomethacin-induced intestinal lesions in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;17:615-624.
48. Bjarnason I, Williams P, So A, Zanelli GD, Levi AJ, Gumpel JM, Peters TJ, Ansell B. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984;2:1171-1174.
49. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA, Rafi S, Roseth A, Foster R, Price AB, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment pharmacol* 2000;14:639-650.

50. Dokmeci D, Akpolat M, Aydogdu N, Doganay L, Turan FN. L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacol Rep* 2005;57:481-488.
51. Yoshikawa T, Naito Y, Ueda S, Oyamada H, Takemura T, Yoshida N, Sugino S, Kondo M. Role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of gastric mucosal lesions in rats. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:65-71.
52. Naito Y, Yoshikawa T, Matsuyama K, Yagi N, Arai M, Nakamura Y, Nishimura S, Yoshida N, Kondo M. Effects of oxygen radical scavengers on the quality of gastric ulcer healing in rats. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:82-86.
53. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration: protection by melatonin. *Indian J Exp Biol* 2002;40:693-705.
54. Khosla P, Karan RS, Bhargava VK. Effect of garlic oil on ethanol induced gastric ulcers in rats. *Phytother Res* 2004;18:87-91.
55. Ogino K, Oka S, Okazaki Y, Takemoto T. Gastric mucosal protection and superoxide dismutase. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:129-32.
56. Olson CE. Glutathione modulates toxic oxygen metabolite injury of canine chief cell monolayers in primary culture. *Am J Physiol* 1988;254:49-56.
57. Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, Tomii T, Kaneko T, Iinuma S, Ichikawa H, Yasuda M, Takahashi S, Kondo M. Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut* 1993;34:732-7.
58. Ito M, Suzuki Y, Ishihara M, Suzuki Y. Anti-ulcer effects of antioxidants: effect of probucol. *Eur J Pharmacol* 1998;354:189-96.
59. Suzuki Y, Ishihara M, Segami T, Ito M. Anti-ulcer effects of antioxidants, quercetin, alpha-tocopherol, nifedipine and tetracycline in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998;78(4):435-41.

60. Bilici D, Suleyman H, Banoglu ZN, Kiziltunc A, Avci B, Ciftcioglu A, Bilici S. Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage possibly due to its antioxidant effect. *Dig Dis Sci* 2002;47:856–61.
61. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C: Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001;36:1713-1726.
62. Akgun S, Tekeli A, Kurtkaya O, Civelek A, Isbir SC, Ak K, Arsan S, Say A. Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:105-110.
63. Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Long-term L-carnitine treatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. *J Card Fail* 1996;2:293-299.
64. Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay DC. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999;26:1158-1165.
65. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41:35-43.
66. Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E, Leonardi G, Amico-Roxas M. Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema. *Pharmacol Res* 1995;31:67–72.
67. Binienda ZK. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2003;993:289-295.
68. Kashiwagi A, Kanno T, Arita K, Ishisaka R, Utsumi T, Utsumi K. Suppression of T(3)- and fatty acid-induced membrane permeability transition by L-carnitine. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2001;130:411-418.

69. Ronca G, Ronca F, Yu G, Zucchi R, Bertelli A. Protection of isolated perfused working rat heart from oxidative stress by exogenous L-propionyl carnitine. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18:475-480.
70. Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenti V, Campisi A, Castorina C, Russo A, Pinturo R, Vanella A. Effect of acetyl-L-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal muscle. *Neurochem Res* 1993;18:1157-1162.
71. Adamo S, Siliprandi N, Di Lisa F, Carrara M, Azzurro M, Sartori G, Vita G, Ghidini O. Effect of L-carnitine on ethanol and acetate plasma levels after oral administration of ethanol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:653-654.
72. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration: protection by melatonin. *Indian J Exp Biol* 2002;40:693-705.
73. Bertelli A, Conte A, Ronca G. L-propionyl carnitine protects erythrocytes and low density lipoproteins against peroxidation. *Drugs Exp Clin Res* 1994;20:191-197.
74. Pola P, Flore R, Serricchio M, Tondi P. New carnitine derivatives for the therapy of cutaneous ulcers in vasculopathics. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17:277-282.
75. Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effects in l-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia–reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992;296:394-401.
76. Sayed-Ahmed MM, Salman TM, Gaballah HE, Abou El-Naga SA, Nicolai R, Calvani M. Propionyl-l-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res* 2001;43:513-20.
77. Longoni B, Giovannini L, Migliori M, Bertelli AA, Bertelli A. Cyclosporine-induced lipid peroxidation and propionyl carnitine protective effect. *Int J Tissue React* 1999;21:7-11.

78. Schinetti ML, Rossini D, Greco R, Bertelli A. Protective action of acetylcarnitine on NADPH-induced lipid peroxidation of cardiac microsomes. *Drugs Exp Clin Res* 1987;13:509-15.
79. Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React* 1999;21:1-6.
80. Valoti M, Benocci A, Marazova K, Mantovani P. Effects of carnitine and its derivatives on gastric acid secretion in rats. *Pharmacol Res* 1996;34:219-224.
81. Binienda Z, Johnson JR, Tyler-Hashemi AA, Rountree RL, Sapienza PP, Ali SF, Kim CS. Protective effect of L-carnitine in the neurotoxicity induced by the mitochondrial inhibitor 3-nitropropionic acid (3-NPA). *Ann N Y Acad Sci* 1999;890:173-178.
82. Arafa HMM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res* 2003;48:285-290.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğimiz başta, Fatih Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanı hocam Prof. Dr. Cansel Türkay olmak üzere tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında değerli yardım ve katkıları nedeniyle, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli Uz. Dr. Hacer Haltaş'a, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli Yrd. Doç. Dr. Efkan Uz'a, Gaziosman Paşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. Şemsettin Şahin'e çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken ilgi ve desteklerini gördüğüm Dr. Mehtap Erkmen UYAR ve Dr. M. Erol YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Çalışmamda göstermiş oldukları kolaylıklar nedeniyle hastane idaresine ve satın alma bölümüne, asistanlığım sırasında mesai yaptığım ve nöbet tuttuğum tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Son olarak verdikleri moral desteği ile sevgili eşime, kızıma ve aileme en derin sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak UZ

Kasım 2008, Ankara