T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

L- KARNİTİN UYGULAMASININ RATLARDA BAZI LİPİT PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Umut UMUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Ramazan ÇÖL

KONYA-2012

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

L- KARNİTİN UYGULAMASININ RATLARDA BAZI LİPİT PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Umut UMUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Ramazan ÇÖL

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202043 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2012

ÖNSÖZ

"L-karnitin uygulamasının ratlarda bazı lipit parametreleri üzerine etkisi" isimli yüksek lisans tez çalışmasında; başta Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ramazan ÇÖL olmak üzere, Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ ve Fizyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve çalışanlarına, S.Ü.Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nuri Başpınar'a, laboratuar çalışmam esnasındaki katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Sinan KANDIR'a, tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli eşime ve maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1.**GİRİŞ** 1

1.1.L-karnitinin Tanımı 2

1.2.L-karnitinin Tarihçesi 3

1.3. L-karnitinin Doğadaki Kaynakları 4

1.4. L-karnitinin Sentezi 6

1.5. Emilimi 10

1.6. L-karnitinin Biyolojik Fonksiyonları 11

1.6.1. Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Mitokondriye Taşınması 12

1.6.2. Mitokondriyel Yanma ve Yağ asit Oksidasyonu, L-karnitinin katalitik fonksiyonu 14

1.6.3. Asetil Tambonu olarak L-karnitin/Metabolik Fonksiyonu 15

1.6.4. Asetil Deposu Olarak Fonksiyonu 16

1.7. L-karnitin ve Yağ Metabolizması 17

1.8. Vücuttaki Diğer Görevleri 20

1.9. Eksikliği ve Septomları 21

1.9.1.Primer L-karnitin Eksikliği 23

1.9.2.Sekonder L-karnitin Eksikliği 23

1.10.L-karnitinin Kullanıldığı Alanlar 24

1.11. Kolesterol 24

1.11.1. Kolesterol Sentezi 26

1.11.2. Kolesterolun Vücut İçinde Taşınması 28

1.11.3. Kan Kolesterol Düzeyini Etkileyen Faktörler ve Yüksek Kolesterolün Zararları 32

1.12. Trigliserid 32

2. GEREÇ VE YÖNTEM 34

3. BULGULAR 36

4. TARTIŞMA 39

5. SONUÇ VE ÖNERİLER 48

6.ÖZET 49

7. SUMMARY 50

8. KAYNAKLAR 51

9. EKLER 58

EK.1: Etik Kurul Kararı 58

10. ÖZGEÇMİŞ 59

KISALTMALAR

ACAT : Açil-KoA: kolesterol açiltransferaz

Açil-KoA : Yağ asidi+KoA

ATP : Adenozin trifosfat

BBD : C-butyrobetaine dioxygenase

CPTI : Palmitol transferaz

HDL-K : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HMG KoA redüktaz: Betahidroksi beta metilgluteral-koenzim A redüktaz

IPP : İsopentil pirofosfata

IDL : Orta yoğunluklu lipoprotein

LDL-K : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

NADH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NEFA : Non Esterified Fatty Acid

TK : Total kolesterol

TP : Total protein

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

$FADH_2$: Flavin adenin dinükleotid

1. GİRİŞ

Son yıllarda gerek teknolojik gelişime, gerekse yaşam standartları ve alışkanlıklarının değişmesine paralel olarak insanlarda karşılaşılan obezite ve sporcularda farklı besin destek maddelerinin bilinçsizce kullanılması önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Şehir yaşamının olumsuzlukları, teknolojik yaşamın getirdiği yeniliklerin kötüye kullanılması, makine kullanımının artması, beslenme alışkanlıklarında değişikliklerin meydana gelmesi, bilinçsizce internet kullanımın yaygınlaşması ve ulaşımda motorlu araçlarının seçilmesi; yağ metabolizması bozuklukları, aterosikleroz, kalp krizi ve birçok sağlık problemine neden olmaktadır.

Günümüzde insan sağlığı ve gıda ilişkisi konusunda yapılan çalışmaların yoğunluğu artmış ve bu bağlamda tarım; su; gıda ve ilaç endüstrisi ürünleri daha fazla irdelenmeye başlanmıştır. Özellikle besin elementlerinin olumlu ve olumsuz etkileri araştırılarak, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, dengeli beslenme konusunda görülen problemlerin çözümlenmesi ve sportif başarının artırılması amaçlanmaktadır. İyi dengeli, non-vejeteryan bir batı ülkesi diyeti günlük tahmini 100–300 mg L-karnitin içermektedir. Buna rağmen bu değer avrupada son on yılda ortalama %20 daha düşük olduğu belirlenmiştir buda başlıca et tüketiminin azalmasına bağlanmaktadır (Feller ve Rudman 1988).

Bir amino asit derivatı olan L-karnitin, insan ve evcil hayvan verimliliğini iyileştirmede potansiyel besin katkı maddesi olarak ve fiziksel performansı artırmada ergojenik özellikli bir madde olarak son yıllarda önem kazanmıştır. Bu nedenle enerji metabolizması ve fiziksel performans üzerine L-karnitinin etkilerini içeren deneysel çalışmalar giderek artmaktadır. L-karnitin hakkında önemli bilgi birikimine rağmen L-karnitin ilavesinin metabolik etkilerini içeren açıklığa kavuşmamış çeşitli etkileri bulunmaktadır.

Doping maddesi olarak kabul edilmeyen, memelilerin metabolizmasında herhangi bir olumsuz yan etkisi belirlenemeyen L-karnitin, metabolizma içerisinde bir metil vericisi ve ayrıca uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında bir kofaktör olarak görev alması nedeniyle, yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasının artması ve burada yağların oksidasyona uğrayarak enerji amacıyla daha fazla kullanılabilmesini sağlamaktadır (Bremer 1983). Bundan dolayı genelde sporcular L-

karnitini performans artırıcı bir destek maddesi olarak tercih etmektedirler (Javierre ve Lizarrago 1997, Graham ve Hatton 1999, Ronsen 1999).

L-karnitin bu anlamda, değişik bilim alanlarına araştırma konusu olmaktadır. Konuyla ilgili yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar; L-karnitinin metabolik rolünün önemini ve özellikle yağ asitlerinin enerjiye dönüşmesindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Yağ asitlerinin etkin bir şekilde kullanılmasına yardımcı olan L-karnitin, insanlarda ve hayvanlarda sağlıklı ve dengeli beslenmeyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Ronsen 1999).

L-karnitin anginal atakları azalttığı, efor kapasitesini iyileştirdiği, kalp yetmezliği bulgularını gerilettiği, aritmileri azalttığı, serum triğliserid ve TK'yı (total kolesterol) düşürdüğü gerekçesiyle, standart rejimlere eklenebilecek bir ilaç olarak önerilmektedir (Pepine 1991, Raziola ve ark 1992).

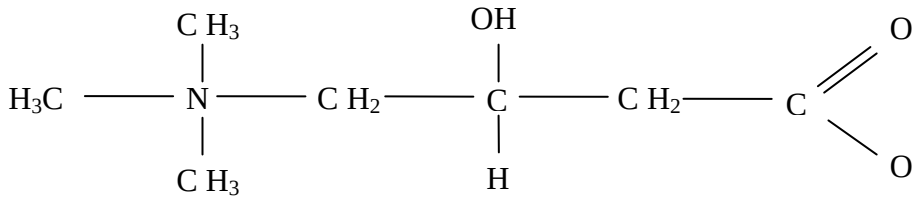
Günümüz önemli sağlık problemleri arasında gösterilen lipit metabolizması bozuklukları, vücutta birçok mekanizmayı tetikleyerek hayatı komplikasyonlar doğurmaktadır. Bu nedenle mevcut araştırmada, son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştırıldığı, klinik ve ekonomik açıdan önem taşıyan L-karnitinin uygulamasının sağlıklı sedanter bireylerde plazma TK, trigliserit, HDL-K (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) ve TP (total protein) gibi parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi ile olası etkilerin belirlenerek elde edilen bulguların, gerek veteriner gerekse beşeri hekimlik alanına sunulmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

1.1. L-karnitinin Tanımı

L-karnitin (3-hidroksi–4-N-trimetil aminobutirik asit), vücudumuza giren besinlerin enerjiye çevrilmesinde önemli rol oynayan, polar bir yapıya sahip, suda çözünebilen termostabil (200°C) beyaz renkli bir maddedir. L-karnitin vücutta oynadığı rol dolayısıyla vitaminlere benzetilse de vücudumuzda düşük miktarda üretilebildiği için vitaminler sınıfında yer almamaktadır (Shigenaga ve ark 1994). Karbon 2'deki asimetrik yapısından dolayı bu molekül optikal bir aktiviteye sahiptir ve iki enantiyomer formunda bulunmaktadır. Doğada saf halde bulunmayan D formu kimyasal sentez sonucunda organizma tarafından üretilebilmektedir. L-karnitin internal tuz oluşturabilme yeteneğine sahip olup betain benzeri yapısından dolayı

önemli düzeyde su tutabilen bir özelliktedir. Zwitterionik tabiata sahip olan bu molekülün asit ve bazik gruplar arasındaki molekül mesafesi lesitininki ile hemen hemen aynıdır. Lesitin ve L-karnitin arasındaki bazı diğer yapısal benzerlikler ile beraber L-karnitinin bu kimyasal özelliği; niçin açil-L-karnitinlerin hızlıca lipit membranları boyunca geçebildiğini açıklamaktadır (Zeyner ve Harmeyer 1999).

L-karnitin, serbest yağ asidi metabolizmasında ve glukoz oksidasyonunda önemli düzeyde rol alan doğal bir aminoasit olarak da kabul edilmektedir (Bremer1983). Yinede, L-karnitinin tanımlanmasıyla ile ilgili olarak bazı farklılıklar vardır. L-karnitin basit bir tanımlama ile B grubu vitaminleri ile ilişkili, aminoasit ve vitamin benzeri bir besleyici element olarak açıklanabilir. Esas olarak yağ asitlerinin enerjiye dönüştürülmesinde görev alan esansiyel bir elementtir (Anonymous 2003a). Bir diğer tanımlamada ise; L-karnitin canlı metabolizmasında serbest L-karnitin ve açil-L-karnitinler olarak bulunan ve enerji metabolizması için zorunlu kuaterner bir amonyum bileşiğidir (Vacha ve Giorcelli 1989, Jones ve ark 2009).



Şekil 1,1. L-karnitin (L–3- hidroksi 4-N-trimetilamino bütürat) (Zeyner ve Harmeyer 1999).

1.2. L-karnitinin Tarihçesi

L-karnitin 1905 yılında kas dokusundan izole edilmiş olup latince et anlamına gelen carnis ismi verilmiştir (Baumgartner ve Blum 1997a, Harmeyer 2002). 1927 yılında L-karnitinin hidroksil grubunun β-pozisyonunda olduğu belirlenmiş olup ilk kapsamlı makale 1935 yılında yayımlanmıştır (Baumgartner ve Blum 1997a). L-karnitinin biyolojik fonksiyonunun ilk bulguları 1948'de un kurdu larvaları üzerinde yapılan bir vitamin çalışmasında ortaya konmuştur. Söz konusu çalışmada bu larvaların 9 çeşit B vitaminin mevcudiyetinde ve tuzlu bir ortamda tutulduğunda yetişkin insekte gelişim ve metamorfizminin önemli oranda bozulduğu gözlemlenmiştir. Buna rağmen söz konusu gelişimin ortama karaciğer preperatlarının ilavesiyle önemli oranda iyileştirildiği görülmüşütür. Araştırmacılar karaciğer

ekstraktındaki mevcut olan bu aktif yapıyı vitamin BT adında farklı bir vitamin olarak adlandırmışlardır. T harfi un kurdunun isminin (Tenebrio molitor) kısaltmasından gelmekteyken B harfi ise bu biyolojik maddenin diğer bir vitamin B olduğunu göstermek için kullanılmıştır. 1952 yılında, un kurtlarının gelişim ortamında ihtiyaç duyulan ve esansiyel bir madde olduğu tespit edilen bu biyolojik aktif madde besleyici bir element olarak tanımlamış olup L-karnitin ile benzer olduğu rapor edilmiştir (Bremer 1983, Ferrari ve ark 1992, Baumgartner ve Blum 1997a). 1958 yılında L-karnitinin mitokondride yağların yakılmasını artırdığı ve yağ asitleri oksidasyonunda önemli bir rol oynadığı saptanılmıştır (Anonymous 2003b). 1962'de L-karnitinin iki enantiyomerden doğal olarak meydana gelen formun L-karnitin olduğunu gösterilmiştir (Zeyner ve Harmeyer 1999). Böylece L-karnitinin D ve L sınıflandırılması ilk kez 1962'de yapılmıştır. Doğal olarak bulunan L-formu fizyolojik L-karnitin olarak tanımlanmıştır. 1973'de ilk kez L-karnitin eksikliğinden meydana gelen primer rahatsızlıkların teşhisiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. 1980'li yıllardan sonra ticari olarak bulunabilen bir ürün halini almıştır ve halen etkisiyle ilgili araştırmalar günümüzde devam etmektedir (Baumgartner ve Blum 1997a, Bieber 1998).

1.3. L-karnitinin Doğadaki Kaynakları

Mikro organizma, bitki ve hayvanlar için esansiyel bir bileşik olan L-karnitin doğada birçok besin maddesinde değişik miktarlarda bulunmaktadır. Bitkisel besinler az miktarda L-karnitin içerirken, hayvansal besinler L-karnitin açısından daha zengindir. Buna rağmen, bitkisel ve hayvansal kaynaklı yağlar L-karnitin içermemektedir. İnsan vücudunda iskelet kası, kalp, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları L-karnitin biyosentezi yapabilmektedir. Bununla birlikte iskelet ve kalp kasında daha yüksek yoğunlukta L-karnitin bulunmaktadır (Pons ve ark 1997, Anonymous 2003c).

Doğada L-karnitin sadece L-formunda bulunur. D-formu kimyasal olarak üretilir, bir diğer form olan D-L formu ise bu iki aktif maddenin %50'sini içerir. Çalışmalardan elde edilen verilere göre, D formu, L-karnitinin yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye taşınmasından sorumlu L-karnitin translokaz enzimini inaktif ettiği ve böylece vücutta enerji kaybına yol açtığı belirlenmiştir (Baumgartner ve Blum 1997b).

Çizelge 1.1 ve şekil 1.2'de bazı besin ham maddelerinde bulunan doğal L-karnitin içerikleri ve ülkelere göre ortalama diyet L-karnitin alımı görülmektedir (Baumgartner ve Blum 1997c, erna.org).

Çizelge 1,2. Bazı besin ham maddelerinde doğal L-karnitin içerikleri.

Bitkisel Kaynaklı Besinlerde L-karnitin İçeriği (mg/kg)		**Hayvansal Kaynaklı Besinlerde L-karnitin İçeriği (mg/kg)**	
Mısır	5	Balık Unu	120
Arpa	7	Et Unu	150
Buğday Kepeği	15	Kan Unu	10
Buğday Unu	5	Tüy Unu	120
Yulaf	5	Balık İskelet Unu	90
Soya Fasulyesi Unu	12	Et Kemik Unu (%40)	100
Üzüm Tohumu Unu	5	Plasma Proteini	15
Ayçiçeği Tohumu Unu	5		
Pamuk Tohumu Unu	20		
Fındık	10		
Bitkisel Kaynaklı Taze Besinlerde L-karnitin İçeriği (mg/100g)		**Hayvansal Kaynaklı Yaş Besinlerde L-karnitin İçeriği (mg/100g)**	
Mantar	2,6	Kanatlı et	13
Havuç	0,4	Balıketi	3-10
Ekmek	0,4	Yumurta	0,8
Pirinç	0,3	Sığır eti	143
Muz	0,1	Domuz eti	25
Domates	0,1	Kuzu eti	190

Çizelgel 1.2. Çeşitli Ülkelerde ortalama diyet L-karnitin alımı (mg/gün).

Ülke	mg L-karnitin/gün
Moğolistan	425
Australya	301
Amerika	236
Avrupa	129
Japonya	75
Hindistan	24

1.4. L-karnitinin Sentezi

L-karnitin, vücutta yaygın olarak bulunur. Organizmada L-karnitin biyosentezi, memelilerde karaciğer ve beyinde gerçekleşirken, insanda bunlara ilave olarak böbreklerde sentezi yapılabilmektedir. L-karnitin sentezi yapmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen L-karnitinden karşılarlar. Sonuçta 70 kg'lık yetişkin bir insandaki toplam L-karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bunun yaklaşık % 98'i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunmaktadır (Coşkun ve Öter 2001). L-karnitin biyosentezi üzerine yapılan çalışmaların çoğu ratlarda denenmiştir. Yetişkin bir ratta günlük üretilen L-karnitin yaklaşık 3 mikromol düzeyinde olduğu rapor edilmektedir. L-karnitin biyosentezinin başlıca organı karaciğerdir, çünkü burası BBD (c-butyrobetaine dioxygenase) aktivitesi içeren tek dokudur. Buna rağmen rat testisleri çok sınırlı miktarda L-karnitin üretme yeteğine sahiptir (Vaz ve Wanders 2002).

L-karnitinin insanlardaki biyosentezinin oranı 0,16 mg/kg ile 0,48 mg/kg vücut ağırlığı/gün arasında değişmektedir. Böylece, yetişkin bir insan 11–34 mg/gün oranında L-karnitin sentezleyebilmektedir. Bu sentezlenme oranıyla genellikle sağlıklı insanlarda katı vejeteryanlar dahil böbrekten süzülen L-karnitinin % 95'i oranında yeniden emilimiyle eksikliği yeteri derecede önlenebilmektedir (Rebouche 1999). Karaciğer vücut L-karnitininin sadece % 3 ünü içerirken kan % 0,25 oranı ile totalde göz ardı edilebilecek kadar küçük bir miktara sahiptir. Doku ve organlar arasındaki bu dengesiz dağılım yaklaşık 1:1000 oranına kadar yoğunlaşma garadyenti oluşturmaktadır (Harmeyer 2002).

L-karnitin sentezinin son basamak enziminin aktivitesi inflantlarda yetişkinlerin % 12'sidir. 2–3 yıl sonra % 30'a çıkar ve 14 yaşın bitimine kadar bu aktivite tam olarak yapılamaz (Borum 1983, Bremer 1983). Ayrıca plazma L-karnitin konsantrasyonunun insan ve ratlarda yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterdiği kaydedilmektedir (Vaz ve Wanders 2002).

Vücut L-karnitin ihtiyacının yaklaşık %75'i yiyeceklerden, kalan % 25'i de endojen olarak biyosentez yolu ile sağlanır (Rebouche 1992). Vücutta en düşük L-karnitin konsantrasyonu plazma, kan hücreleri ve idrarda bulunmaktadır. Kasdaki L-karnitin içeriği plazmaya göre 100–300 kat daha fazladır. Süt plazmadan yaklaşık 10 kat daha fazla L-karnitin içermektedir. Süt sığrlarının sütündeki L-karnitin içeriği laktasyon süresi esnasında önemli oranda düşmektedir (Roos ve ark 1992). Meme bezi çoğu diğer vücut hücreleri gibi L-karnitini kandan toplayıp süt emen yavruya yeterli miktarda L-karnitin sağlamaktadır. Bu durum yavru için önemlidir çünkü L-karnitin içeriği neonatal dönemde bütün dokularda çok düşüktür. Yeni doğan karaciğeri ihtiyaç duyulan miktralardaki L-karnitin sentezlemede hala sınırlıdır. Bu bağlamda yeni doğanda endojen sentezden L-karnitin ihtiyacını karşılamak yetersizdir denebilir. L-karnitin karaciğerden kana geçerek diğer dokulara taşındığından kan L-karnitin düzeyi vücut L-karnitin durumunun sensitif bir indikatörü olarak kabul edilmektedir. L-karnitin ilavesinin etkileri plazma L-karnitin konsantrasyonundaki değişiklikler ile kolayca gözlenebilmektedir. Plazma L-karnitin seviyesi ilave yapılan doza bağlı olarak % 100'ün üzerindeki artışla kendini göstermektedir. L-karnitin ilavesi ile indüklenen plazma L-karnitinindeki artışlar hedef dokularda L-karnitin konsantrasyonunu artırmaktadır (LaCount ve ark 1995).

Şekil 1,2'de gösterildiği gibi, L-karnitinin karbon zincirleri ve nitrojeni L-lisinden, metil grupları ise metiyoninden gelmektedir. Sentez için iki esansiyel aminoasit olan lisin ve metiyonin gereklidir. Ayrıca C vitamini, demir, B_6 vitamini ve niasine de gerek duyulmaktadır (Hoppel 1992b, Baumgartner ve Blum 1997a, Karadeniz ve ark 2008). Bütün bu esansiyel besleyicilerin eksikliğinde sentez olumsuz yönde etkilenmekte olup metiyonin sentezi için gerekli olan B_{12} vitamini eksikliğinde L-karnitinin fonksiyonu bozulmaktadır (Hoppel 1992b, Bieber 1998). L-karnitin sentezinin son basamağı karaciğer, böbrek ve beyinde olmaktadır, çünkü gerekli enzim olan bütirobetain hidroksilaz sadece bu dokularda bulunmaktadır. β-oksidasyon için gerekli tüm enzimler mitokondri matriksinde yerleştikleri için,

dokular yeterli konsantrasyonda L-karnitin içermektedirler (Borum 1983). L-karnitin sentezi başlıca 5 aşamada gerçekleşmektedir:

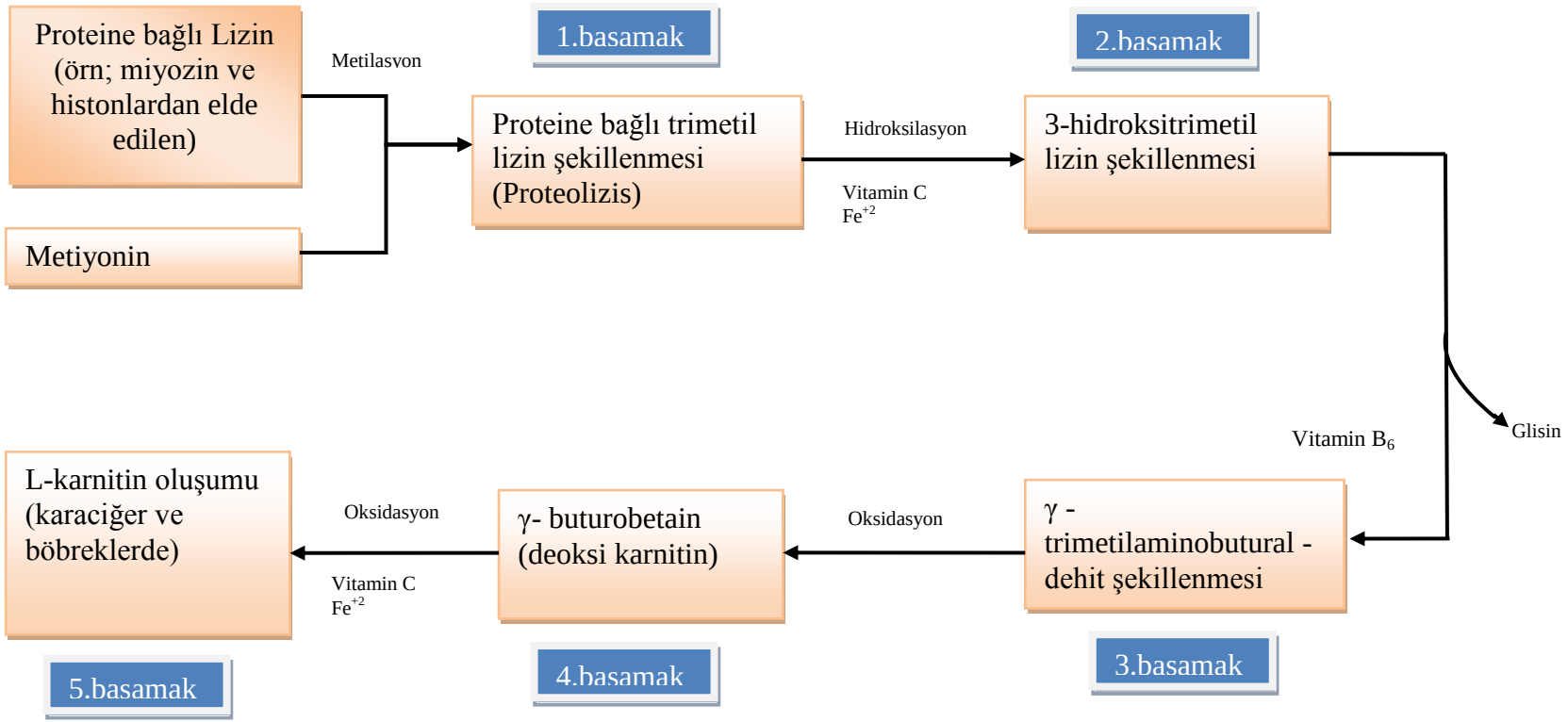
1. Basamak; ilk reaksiyon ürünü 6-N-trimetil lizindir. Bu ürün Lizinin N-metilasyonuyla şekillenmekteidir. Bu süreçte S-adenozil-metiyonin bir metil grubu vericisi olarak hareket etmektedir. Trimetil Lizin başlangıçta proteine bağlıdır ve örneğin miyozinde bulunabilmektedir. Proteoliz esnasında lizozomlara salınmaktadır.

2. Basamak; ikinci reaksiyon ürünü 3-hidroksi–6-N-trimetil Lizindir. 6-N-trimetil lizinin C3'ünün hidroksilasyonuyla sitoplazmada şekillenmektedir. Bu reaksiyon ise vitamin C ve iki değerlikli demir mevcudiyetine ihtiyaç duymaktadır.

3. Basamak; Glisinin ayrılmasını müteakip üçüncü reaksiyon ürünü γ-trimetil-aminobütüraldehid'dir. Bu ürün deoksi L-karnitin olarak isimlendirilmektedir. Bu ara basamağın oluşması için Vitamin B_6'ya gereksinim duyulmaktadır.

4. Basamak; Aldehitin oksidasyonuyla karboksil grubu γ-bütürabetain (deoksi L-karnitin) olan dördüncü reaksiyon ürünü oluşmaktadır. Ara süreçte meydana gelen bu ürün L-karnitinin doğrudan ön maddesidir.

5. Basamak; Deoksi L-karnitin oksidasyonu nihayetinde son reaksiyon ürünü olan L-karnitini oluşturmaktadır. Ayrıca bu resksiyonda Vitamin C ve iki değerlikli demire ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 1.2) (Harmeyer 2002).



Sentezin için gerekli substratlar proteine bağlı lizin ve metiyonindir. Ayrıca biyosentez için C vitamini, B_6 vitamini ve Fe^{+2} gereklidir. Evcil hayvanlarda biyosentez mekanizmasının son yolunda buturobetainden L-karnitin şekillenmesi hemen hemen yalnızca karaciğerde yer almaktadır (Harmeyer 2002)

Şekil 1.2. L-karnitin Biyosentezindeki Reaksiyon aşamaları.

1.5. L-karnitinin Emilimi

Diyete 20–500 mg/kg doz oranlarında L-karnitin ilavesinin evcil kuş ve balıkları da içeren birçok laboratuar hayvanlarında plazma L-karnitin düzeyini artırdığı rapor edilmiştir (Negrao ve ark 1987, LaCount ve ark 1995). L-karnitin bağırsaklarda aktif ve pasif olarak emilmektedir. Transport kapasitesi glukoz ve aminoasitlerle karşılaştırıldığında düşüktür. L-karnitin kana salınmadan önce ince barsaklarda esterleştirildiği düşünülmektedir. Oral alınan dozun yaklaşık % 54-87'si emilmektedir (Champee ve Harvey 1997). Diyetle alınan L-karnitin, aktif transport ile duodenum ve jejunumdan emilmektedir. İnce barsak hücreleri barsak lümenine gelen L-karnitini asetile edip kana hem serbest hemde ester halinde vermektedirler. Kan serumundada % 80'i serbest % 20'si ester şeklinde bulunur (Çitil 2002). Böbreklerde, glomerüler filtrata geçen bölümünün % 90'ından fazlası tubuler reabsorbsiyona uğramaktadır. Ayrıca L-karnitin vücutta kullanıldıktan sonra tamamen metabolize edilmemekte olup süt ve idrarla dışarı atılmaktadır. Çok az bir bölümü de feçes ile atılmaktadır (Coşkun ve ark 2001, Çitil 2002). Böbrek tubülüslerinde reabsorbisyon miktarı besinlerle alınan L-karnitin miktarına, organizmanın ihtiyacına ve plazma karnitin konsantrasyonuna bağlı olarak düzenlenmektedir (Li ve ark 1992).

Karaciğer L-karnitini portal dolaşımdan almakta ve daha sonra tekrar kana salmaktadır. L-karnitin esterleri ayrıca karaciğerden safraya da (enterohepatik siklus) salınmaktadır. L-karnitin ve L-karnitin esterleri renal glomeruluslarca kolayca filtre edilmektedir. Normal L-karnitin durumunda serbest L-karnitinin % 98' inden daha fazlası tubülüsler aracılığıyla emilmektedir (Stadler ve ark 1993). Tubüler absorbsiyon diyet ilavesine, ihtiyaca ve L-karnitin durumuna göre ayarlanmaktadır. L-karnitin ilavesiyle L-karnitinin renal ekskresyonu önemli derecede artmaktadır. L-karnitin vücut hücrelerinde metabolize edilmemektedir. İdrarda mevcut olan L-karnitin metabolitleri mikrobiyel orijinli olup L-karnitinin enterohepatik siklusundan kaynaklanmaktadır (Rebouche ve Chenard 1991).

L-karnitinin 2 gr'dan fazla oral takviyesinin fazla bir avantaj sağlamadığı düşünülmektedir çünkü mukozal absorpsiyon yaklaşık 2 gr'dan sonra doygunluğa ulaşmaktadır. Yarı ömrü 15 dakika olan L-karnitin oral doz alımından 3–4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşmakta ve yavaşça düşmektedir. Rodentlerde

yapılan çalışmlarda L-karnitin toksitesinin düşük olduğu beliritilmektedir (LD_{50} 9 g/kg CA) (Harmeyer 2002).

Rumen mikro organizmaları L-karnitini hızla parçaladığı için ruminantlarda L-karnitin uygulanacağında rumen korumalı preperatlar kullanılması önerilmektedir. Rumen korumalı pereperat kullanılmazsa ilave süresine bağlı olarak 4–12 saat içinde rumende L-karnitin kalmayacağı belirtilmektedir. Ayrıca uygulama süresinin uzunluğunun rumende L-karnitin degratasyonunu artırdığı rapor edilmektedir (LaCount ve ark 1995, Harmeyer ve Schlumbohm 2001). Rumen duvarından L-karnitin emilimi göz ardı edilebilir düzeydedir. Belli bir dozda L-karnitin rumene veya abomazum içine direk olarak uygulandığında aynı derecede plazma ve karaciğerde artmaktadır (LaCount ve ark 1995). Buna rağmen diğer bir çalışmada abomazuma konduğunda L-karnitinin direk rumene konulmasına göre plazmada daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Harmeyer 2003).

L-karnitinin birkaç farklı türevleri vardır, bunlar; L-karnitin Kristalize, L-karnitin L-Tartrat, L-karnitin Mağnezyum Sitrat, Asetil-L-karnitindir. L-karnitinin bu türevleri genelde gıda, ilaç ve çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır (Anonymous 2003c).

1.6. L-karnitinin Biyolojik Fonksiyonları

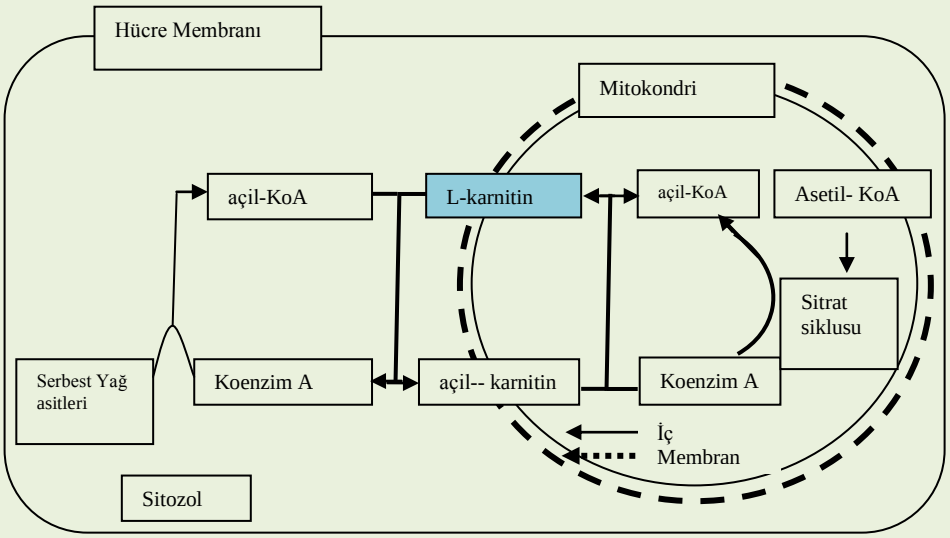
L-karnitinin organizmadaki metabolik işlevler üzerinde oldukça geniş etkileri bulunmaktadır. Başlıca etkilerini sıralayacak olursak; memeli dokularında uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan oksidasyona uğradıkları yer olan mitokondrilere taşınmasında rol oynayan biyolojik bir maddedir (Karayaylalı ve ark 1997). Besinler ATP (Adenozin trifosfat)'ye dönüştürülmek üzere mitokondri içine taşınırlar. Mitokondri besin maddelerini alıp, içinde bulunan enzimler yardımı ile onları metabolize ederek enerji oluşturur (Coşkun ve Öter 2001). İskemik koşullarda mitokondriyal enerji üretimi yavaşlamakla birlikte, ATP üretimi için temel kaynak olarak kalmaktadır (Önal ve ark 2004). Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları L-karnitinden bağımsız olarak da oluşabildiği halde, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak L-karnitin varlığında gerçekleşebilmektedir. Çünkü mitokondrinin iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmayan bir bariyerdir, bu bariyeri ancak L-karnitinle birleşerek geçebilirler.

1.6.1. Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Mitokondriye Taşınması

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınması L-karnitin aracılığıyla olmaktadır. Enerji üretimi için, mitokondrinin dış ve iç membranlarında bulunan 3 enzime gereksinim vardır. İskelet ve kalp kası hücrelerinin dış mitokondri membranında, L-karnitin-palmitoil transferaz I enzimi aracılığıyla, açil-KoA (yağ asidi+KoA)'dan açil-L-karnitin (yağ asidi+L-karnitin) formu elde edilir. L-karnitin; açil-L-karnitin translokaz, açil-L-karnitini iç mitokondrial membrana taşır. L-karnitin-palmitoil transferaz II iç mitokondrial membranda bulunur ve açil-KoA oluşumunda görev alır. Açil-KoA β-oksidasyon olarak adlandırılan bir işlem boyunca metabolize olur ve en sonunda propiyonil KoA ve asetil-KoA elde edilir (Rebouche 1999, Arrigoni ve ark 2001).

Uzun zincirli yağ asitleri birçok organ için, özellikle kas ve karaciğer için asıl enerji kaynağını oluşturmaktadır. Çoğu dokular sadece küçük miktarlarda yağ depoları içerdiği için enerji üretimi çoğunlukla adipoz dokulardan sağlanan sürekli yağ asidi desteğine bağlıdır. Yağ asitleri lipolizle üretilmekte olup kanda albümine bağlı olarak transport edilir ve plazma membranında mevcut olan transport proteinlerin yardımıyla dokular tarafından alınır. Hücreler içine girdikten sonra serbest yağ asitleri sitoplazmada yüksek miktarda bulunan yağ asit bağlayıcı proteinlere bağlanır. Dokulara ve metabolik ihtiyaclarına bağlı olarak yağ asitleri ya trigliseritlere ya da membran fosfolipitlerine dönüştürülür veya da enerji üretimi için mitokondride oksidize edilir. Depolanmaya, membranlara ve oksidasyona yönlendirilmeden önce yağ asitleri öncelikle açil-KoA'larca aktifleştirilir. Bu reaksiyon mikrozomlarda ve mitokondrilerde bol olarak bulunan bir enzim olan uzun zincirli açil-KoA sentetaz tarafından katalize edilmektedir (Kerner ve Hoppel 2000). Mitokondriyel yağ asidi oksidasyonu özellikle açlık sırasında önemli bir metabolik süreçtir. Bunlar oksidatif fosforilasyonla ATP oluşumuna sebep olmaktadır. Ayrıca karaciğerde keton cisimcikleri sentezi için asetil-KoA sağlamaktadır. Kalp ve iskelet kası için yağ asitleri başlıca enerji kaynağıdır. Mitokondriyel yağ asidi oksidasyonu mekanizmasının ilk basamağı serbest yağ asitlerinin hücresel alımıdır. Sitoplazmada serbest yağ asitleri yağ asidi bağlayan proteinlerle birleştirilmektedir. Yağ asitleri açil-KoA sentetaz tarafından katalizlenen KoA tiyoesterlerine dönüşmeleriyle hücre içine alınmaktadır. Uzun zincirli açil-KoA sentetaz; endoplazmik retikulum ve peroksizomun yanında dış

mitokondriyel membran ile ilişkili olan membrana bağlı bir enzimdir. Orta zincirli açil-KoA sentetaz mitokondriyel matrikste mevcuttur. Buna rağmen kısa zincirli açil-KoA sentetaz hem sitozolde hem mitokondriyel matrikste bulunmaktadır. Serbest KoA ve açil-KoA için iç mitokondriyel membran bir bariyer olduğundan yağ asit rezidüleri L-karnitin esterleri olarak bu membrandan geçmektir. Mitokondriyel dış membranda bulunmakta olan L-karnitin palmitol transferaz yağ asit rezidülerini KoA'dan L-karnitine transfer eder. Sonuçta yağ açil-L-karnitinler açil-L-karnitin translokaz aracığıyla iç mitokonrdiyel membrana geçerler. Matriks içinde L-karnitin palmitoltransferaz II tekrardan L-karnitinden Serbest KoA'ya yağ asit rezidülerinin transferini kataliz etmektedir. Orta zincirli yağ asitleri, uzun zincirli olanların tersine iç mitokondriyel membrana direkt olarak geçebilir ve orta zincirli açil-KoA sentetaz tarafından matrikste aktifleştirilebilir. Açil-KoA sonuçta asetil-KoA, NADH ve $FADH_2$ üreten β-oksidasyon döngüsünün substratıdır. Son iki bileşik (NADH ve $FADH_2$) mitokondriyel elektron transport zinciri tarafından yeniden oksitlenmektedir. Buna rağmen asetil-KoA trikarboksilik asit siklusuyla Karbondioksite oksitlenmekte ve böylece yeniden oluşturulmaktadır. β-oksidasyon döngüsünün tekrarlayan reaksiyonlarını katalizleyen enzimler; açil-KoA dehidrogenaz, enoil-KoA hidrotaz, L–3-hidroksi açil-KoA dehidrogenaz ve 3-keto açil-KoA tiolazdır. Bu dört enzimin her birinin en az iki izoformu mitokondride mevcuttur. Bu izoenzimler yağ asitlerinin asetil-KoA'ya tam olarak indirgenmesi sırasında şekillenen bütün ara ürünlerin etkili bir şekilde parçalanmasını kolaylaştırmaktadır (şekil 1.3) (Schulz 1994).



Şekil 1.3. Sitozolden mitokondi içine altif yağ asitlerinin taşınmasında L-karnitinin Taşıyıcı Fonksiyonu, karnitin Shuttle (Harmeyer 2002).

1.6.2. Mitokondriyel Yanma ve Yağ Asit Oksidasyonu, L-karnitinin Katalitik Fonksiyonu

L-karnitinin katalitik fonksiyonu yerine getirilirken az miktarda L-karnitine ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü L-karnitin bu süreçte tekrar tekrar kullanılabildiği için miktarı azalmamaktadır. Buna rağmen L-karnitin metabolik fonksiyonunu yerine getirirken L-karnitin esterlerine dönüşmektedir ve burada tamamen L-karnitin tüketildiği için büyük miktarlarda L-karnitine ihtiyaç duyulmaktadır.

Genel olarak L-karnitin yağların yanmasını sağlamakta ve lipogenezisi inhibe etmektedir. Kas gibi vücut hücrelerinde, yağ asitlerinin yanmaları ve enerji oluşumu amacıyla mitokondriye taşınmaları gereklidir. Böylece öncelikle β-oksidasyonunun ardından da sikrat siklusuna geçerek yanmaları gerçekleşmektedir. Yağ asitleri hücrelere girdikten sonra aktifleştirilir, böylece mitokondriye girmeden önce koaenzim A'ya bağlanarak açil-KoA bileşiklerini oluştururlar. İç mitokondriyel membran buna rağmen açil-KoA bileşiklerine geçirgen değildir. Aktifleşen açil-rezidüleri bu nedenle iç mitondriyel membranda koenzim A'dan L-karnitine transfer edilir. Çünkü iç mitokondriyel membran açil-L-karnitin için özel transport proteinlerine sahiptir. Mitokondriyel matriksin içinde reaksiyon terse döner ve açil-L-karnitin tekrar KoA'ya bağlanmaktadır. Açığa çıkan L-karnitin tekrar dış tarafa

sitozole translokaz enzimiyle açil-L-karnitin ile 1:1 oranda transport edilmektedir. Bu siklusda mitokondriyel matriksin L-karnitin içeriği değişmemektedir ve L-karnitin harcanmamaktadır. Bu süreç L-carnitine Shuttle olarak ifade edilmektedir (Harmeyer 2002).

Konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda L-karnitinin başlıca uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriye transpotunda rol aldığı fikri öne sürülmüştür. Zincir uzunluğu 14 karbondan daha fazla olan yağ asitlerinin bu mekanizmaya karıştığı belirtilmektedir (Pettigrew ve ark 1986, Benevenga ve ark 1989). Domuz yavrularında erken dönemde şekillenen potansiyel enerji açığından kaynaklanan yaşam kayıplarını minimize etmek için yapılan bir çalışmada; domuz yavrularına yüksek miktarda orta zincirli yağ asitleri L-karnitin ile beraber verildiğinde istenen bir fayda sağlamamıştır. Bunun üzerine orta zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transportunda L-karnitinin önemli olmadığı kanısına varılmıştır (Bremer 1983). Buna rağmen sonraki bazı çalışmalar da gösterdi ki L-karnitin ayrıca orta zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu da etkilemektedir. Bir çalışmada yeni doğmuş ve kolastrum verilmeyen domuz yavrularında oragastrik lavaj ile orta zinciri trigliserit ve L-karnitin uygulaması sonucu plazma ve idrarda önemli düzeyde L-karnitin esterelerinin konsantrasyonunda artışlar olduğu ve serbest L-karnitin/L-karnitin esterlerinin oranında azalma olduğu belirlenmiştir (Heo ve ark 2001). Ayrıca orta zincirli trigliseritlerin oksidasyon oranı üzerine L-karnitinin stimüle edici etkisi insanlarda da gösterilmiştir (Rossle ve ark 1990). Bu çalışmalar L-karnitinin orta zincirli trigliseritlerin mitokondriye taşınmasını kolaylaştırmakta ve β-oksidasyonu sırasında şekillenen asetil-KoA'nın transportunu düzenlemeye iştirak edebileceğini vurgulamaktadır (Harmeyer 2002).

1.6.3. Asetil Tamponu Olarak L-karnitin ve Metabolik Fonksiyonu

İntramitokondrial asetil-KoA üretimi; karbonhidrat, yağ ve aminoasitlerin yıkılması ile sonuçlanmaktadır. Asetil-KoA'nın birikimi yıkım işlemlerini engellemekte ve belirli bir konsantrasyonda toksik etkiler oluşmaktadır. L-karnitinin önemli bir fonksiyonuda fazla miktardaki asetil gruplarının detoksifikasyonu ve serbest KoA'nın önlenmesiyle asetil-KoA/KoA havuzunun sağlanmasıdır. Bu işlemde KoA serbest kalırken L-karnitin asetil grupları ile bağlanmakta ve daha sonra asetil grupları böbreklere taşınıp sonunda burada elimine edilirken

mitokondrial asetil-KoA/KoA oranı serbest KoA'ya dönüştürülmektedir. Böylece geriye kalan KoA, karbonhidrat metabolizması için kullanılabilmektedir. Pürivat glikolisiz boyunca salınmakta ve aynı zamanda pürivatın fazla miktarları asetat yoluyla depo edilmektedir. L-karnitine ters olarak bağlandığında sitrat döngüsünde de kullanılabilir. Asetil-KoA/KoA oranının dengelenmesi, ATP'nin mitokondriden daha sonra taşınmasına dolaylı olarak destek sağlar. Asetil-KoA'nın mitokondri içinde birikmesinden dolayı adenin nükleotit translokaz fonksiyonu engellenir (Baumgartner ve Blum 1997a).

L-karnitinin ikinci fonksiyonu olan asetil tampon görevi kas ve karaciğer metabolizması için önemlidir. Bu mekanizmanın çalışması için büyük miktarda L-karnitine ihtiyaç duyulmaktadır. L-karnitinin bu fonksiyonu; yağ asitlerinin yanmasına karışan substrat ve ara mekanizmalarda kullanılan L-karnitin ile kaslarda kullanılan L-karnitin konsantrasyonları karşılaştırıldığında daha iyi anlaşılmaktadır. Buna göre, kaslardaki serbest L-karnitin konsantrasyonu, enerji metabolizmasına karışan diğer ara basamaklardaki L-karnitin konsantrasyonundan 10 kattan 100 kata kadar daha yüksektir. L-karnitin kaslarda milimolar (mmol) konsantrasyonda bulunurken enerji metabolizmasında bu miktar mikromolar (µmol) düzeyindedir. Bu yüksek oran L-karnitinin bir asetil-KoA deposu gibi hareket etmekte olduğunu bize göstermektedir (Harmeyer 2002).

L-karnitinin bu fonksiyonu, aktifleşen yağ asidi miktarı ve çıkan asetil-KoA miktarının hücrelerin oksiadatif ihtiyacını ve okisadatif kapasitesini geçmesi halinde baş göstermektedir. Bu durum özellikle yoğun egzersiz ve yüksek lipolitik aktivitelerde görülmektedir. Örneğin gebeliğin son döneminde yüksek verimli sütçü sığır ve koyunlarda söz konusu yüksek lipolitik aktivite meydana gelmektedir. Normalde istirahat esnasında domuz, köpek ve atlarda L-karnitinin yaklaşık % 98'i serbest L-karnitindir, geri kalan kısım ise açil-L-karnitindir. İhtiyaç durumunda serbest L-karnitin asetil gruplarına bağlanmaktadır (Harmeyer 2002).

1.6.4. Asetil Deposu Olarak Fonksiyonu

Çalışan kaslarda oksidatif mekanizmayla üretilen enerji, eğer kas aktivitesi için yetersiz ise ATP eksikliği aktivitenin seviyesine bağlı olarak glikoliz yoluyla sağlanır. Bu süreç pirüvat ile sonlanır ve buda daha sonra ya laktata ya da asetil-KoA'ya dönüşür. Artan hipoksi durumunda asetil-KoA'nın pirüvattan dönüşümü ilk

bakışta anlamsız görünebilir, çünkü sitrat siklusunda enerji kullanımı oksijen eksikliğinden dolayı düşmektedir. Buna rağmen piruvatın asetil-KoA'ya dönüşmesi faydalı olmaktadır, çünkü daha sonra asetil-KoA serbest L-karnitin ile tepkimeye girmekte ve asetil-L-karnitin oluşturmaktadır. Böylece asetil-KoA reaksiyon yolundan uzaklaştırılmaktadır. Bu fonksiyon için katalitik süreçte kullanılan miktarlardan daha büyük miktarlarda L-karnitine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki yoğun egzersizden sonra serbest L-karnitin konsantrasyonu % 98'den % 10'lar civarına düşmekte ve eş zamanlı olarak asetil L-karnitin konsantrasyonu artmaktadır. Ayrıca kan L-karnitin konsantrasyonu da fiziksel egzersizden sonra artmaktadır (Zeyner ve Harmeyer 1999).

L-karnitinin yağ asidi metabolizması üzerine temel etkisi; serbest yağ asitlerinin mitokondri içine transportunu gerçekleştirmesi ve ß-oksidasyona uğramalarını sağlamasıdır. L-karnitin aktif asetil gruplarının bağlanması için bir rezervuar rolüyle ilgili mitokondriyel enerji üretimindeki bir diğer fonksiyonu da düşük asetil-KoA/KoA konsantrasyon oranının sürdürülmesidir (Nemoto ve ark 2001). L-karnitin mitokondri iç membranından adenin nükleotidlerinin transportunu aktive etmekte ve mitokondriyal asetil-KoA/KoA oranını azaltarak piruvat dehidrogenaz aktivitesini indüklemektedir. Aktif asetil kalıntılarının asetil-KoA'dan L-karnitine transferi asetil-KoA konsantrasyonunu düşürmektedir ve serbest KoA konsantrasyonunu artırmaktadır. Yüksek KoA/asetil-KoA oranı sitrat siklusunu çalıştırmaktadır, çünkü serbest KoA'ya a-ketoglutarattan suksinil-KoA'nın şekillenmesi için ihtiyaç duyulmaktadır (Hoppel 1992a, Bremer 1995).

1.7. L-karnitin ve Yağ Metabolizması

Sığırlarda laktasyonun pik döneminde görüldüğü gibi artan lipolizis durumunda, L-karnitin bir asetil tamponu olarak ayrıca öneme sahiptir. Yağ asitlerinin parçalanmasından ve lipolizisten bolca üretilen asetil-KoA'nın asetil gurubu ihtiyaç duyulduğu gibi L-karnitine önemli oranda transfer edilmektedir. Oluşan asetil L-karnitin karaciğerden kana geçmektedir. Diyabet ve açlıkta total L-karnitin konsantrasyonu plazmada yükselmektedir.

L-karnitinin tampon fonksiyonu ketotik durumlarda çok büyük öneme sahiptir. Ketotik sığırlar sağlıklı ve nonketotik sığırlara oranla kan ve sütlerinde daha yüksek konsantrasyonda asetil L-karnitinine sahiptir. Yapılan bir çalışmada,

süt sığırlarının total plazma L-karnitin içeriği yaklaşık % 90 serbest L-karnitin ile % 10 L-karnitin esterinden oluşmaktadır. Buzağlama döneminde serbest L-karnitin konsantrasyonu % 40 civarına düşmekte, laktasyonun ilk birkaç haftasında ise düşük olarak kalmayı sürdürmektedir. Aynı zamanda bu dönemde L-karnitin esterlerinin oranı total L-karnitin içeriğinin % 40–50'sine yükselmektedir. Ketozis semptomları taşıyan sığırlarda plazmadaki L-karnitin esterlerinin konsantrasyonu ketotik semptomlara sahip olmayan süt sığırlarına göre 2–4 kat daha fazla bulunmaktadır. Bu bulgular gösteriyorki L-karnitin perinatal periyotta süt sığırlarında görüldüğü gibi artan yağ metabolizması durumunda bir asetil tamponu gibi hareket etmektedir (Harmeyer 2002).

L-karnitinin işlevini yerine getirmesinde en az onun kadar önemli bir diğer faktör de L-karnitin açil-transferazdır. Mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan bu enzimler yağ asidinin KoA ile esterleşmesi yoluyla oluşan açil-KoA'da ki açil grubunun L-karnitine aktarılmasını sağlar ve açil-L-karnitin oluşur. Oluşan açil-L-karnitin mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan L-karnitin açil-L-karnitin translokaz enzimi ile mitokondri iç membranından matrikse iletilir. Bu sırada L-karnitin yeniden mitokrondri dışına taşınır.

L-karnitin benzer şekilde peroksizomal yağ oksidasyonunda rol oynamaktadır. Normal şartlarda mitokondri içerisindeki total KoA miktarı sabit kalmalıdır. Serbest KoA, birçok enzimatik reaksiyonda gerekli bir maddedir. KoA L-karnitin açil-transferaz enziminin etkisiyle mitokondriyal açil-KoA miktarını azaltarak serbest KoA miktarını artmasına neden olur (açil-KoA + L-karnitin → açil-L-karnitin + KoA). Serbest KoA miktarının artması, a-ketoglutarat dehidrogenaz aktivitesini artırarak krebs siklüsünü hızlandırır. Bu şekilde, mitokondrideki KoA/asetil-KoA oranının korunması sağlanır. L-karnitin, açil-gruplarını temizleme sistemi olarak da görev yapmaktadır. Bu yönüyle detoksifiye edici bir ajandır. Mitokondride biriktikleri takdirde birçok enzimi inhibe eden ve yıkıcı etkileri bulunan açil gruplarının mitokondri dışına taşınmalarını sağlar. Uzun zincirli açiller düşük konsantrasyonlarda adenilat translokaz enzimini inhibe ederler, bu enzimin inhibisyonu durumunda ise ATP'nin mitokondri dışına taşınması durur. Daha yüksek miktarlarda ise deterjan etkilerinden dolayı intrasellüler membranlarda geri dönüşümsüz hasar oluştururlar. L-karnitin uzun zincirli açil-KoA miktarını azaltarak bu istenmeyen etkilerini engeller (Harmeyer 2002).

L-karnitin ilavesinin metabolik ve performans etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; ruminant karaciğerinin, non-ruminant türlerin karaciğerine göre yağ asitlerinin biyosentezi ile lipoproteinlerin sentezi ve sekresyonu için daha küçük bir kapasiteye sahip olduğu görülmüştür (Hocquette ve Bauchart 1999). Bu farklılıklara rağmen L-karnitin ilavesinin ruminant karaciğer fonksiyonu üzerine önemli roller oynadığı rapor edilmektedir. Örneğin, malonil KoA (asetil-KoA'dan yağ asit biyosentezinin bir ara ürünü) tarafından palmitol transferaz-I aktivitesinin inhibisyonu; non-ruminant türlerinden elde edilen karaciğer örneklerinde ki kadar koyun karaciğerinde de etkili olduğu görülmüştür (Brindle ve ark 1985).

Ruminant karaciğerinde yağ asit oksidasyonu için L-karnitinin önemli rolü olduğu kaydedilmektedir. Süt ineklerinde mitokondriyel palmitol transferaz-I aktivitesi laktasyon harici dönemindekine göre laktasyonda daha yüksektir. Bu enzim aktivitesi yağlı karaciğer gelişiminin olduğu sığırlarda düşmektedir (Mizutani ve ark 1999). Araştırmalarda, laktasyon ve non-laktasyon sığırlarının karaciğer parçalarına L-karnitin ilavesi palmitat oksidasyon oranını ikiye katlayarak palmitatın trigliseritlere esterifikasyon oranını önemli oranda düşürmüştür (Drackley ve ark 1991). Gebe sığırların yüksek enerjili yağ veya izokalorik yüksek enerjili tahıl diyetle beslendiği bir araştırmada; son üç haftalık prepartum esnasında yüksek enerjili tahıl diyet alan sığırlara göre yüksek yağlı diyet alan sığırlar karaciğerde daha düşük trigliserit içeriği ve daha yüksek asit çözünür L-karnitin konsantrasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir (Grum ve ark 1996).

Süt sığırlarının kanında L-karnitin konsantrasyonu laktasyon ile düşmektedir. Bu durum muhtemelen laktasyonun başlamasıyla L-karnitin ekskresyonundaki ani artışdan dolayıdır. Süt ve kan plazması L-karnitin esterlerinin konsantrasyonu; sığırlarda non-ketotik sığırlara göre subklinik ve klinik ketozisde önemli düzeyde artmaktadır (Fürll ve ark 1999). Bu tablo gösteriyor ki, L-karnitin esterelerini oluşturan yağ asidi yıkım ürünlerinin yüksek orandaki mevcudiyetinde L-karnitin aktif açil moitise bağlanmaktadır. Yine başka bir çalışmada L-karnitin ilavesinin köpeklerde deneysel olarak lipit perfüzyonu ile indüklenen ketozis ile yaşam tehdit edici asidozun akut semptomlarını önemli oranda azalttığı rapor edilmektedir (Brockhuysen ve ark 1965).

1.8. Vücuttaki Diğer Görevleri

L-karnitin organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda görev yapmaktadır. Örneğin, artan glutamin ve amonyağın beyindeki düzeylerini azaltarak amonyak toksisitesinden beyni koruma görevi üstlenir. Yağ asitleri dışında, zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolösin) metabolizmasında L-karnitinin yardımcı rolü vardır. Bunlarında oksidasyonu L-karnitin ile olur (Coşkun ve Öter 2001). Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, L-karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı arttırılarak oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca aerobik piruvat metabolizması uyarılarak piruvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır; bu şekilde hücre içi laktik asit birikimi de önlenir. (Lango ve ark 2001, Önal ve ark 2004).

L-karnitin sperm sayısı ve hareketliliği üzerine de önemli etkiler göstermektedir. Düzenli egzersizde L-karnitin ilavesi sonucunda maksimum enerji elde edildiği berlirtilmiştir (Vitali ve ark 1995). L-karnitin kilo kontrolünde etkili olan bir maddedir (Heurtas 1992). Düzenli L-karnitine kullanımı ile haftada bir veya iki kez egzersiz yapan kişilerde ve profesyonel olmayan sporcularda dayanıklılığı arttırdığı vurgulanmaktadır. L-karnitin takviyesiyle eş zamanlı olarak düşük kalorili diyet yapıldığı takdirde vücut ağırlığının azalmasına etkili olduğu rapor edilmiştir (Dal Negro 1986).

Yarış atlarında ve damızlık kısraklarda egzersiz performansı ve reprodüktif fonksiyonlar üzerine L-karnitinin etkisini araştıran çeşitli çalışmalarda birkaç hafta günlük 5–20 gr L-karnitin oral uygulmasını egzersize bağlı kan laktat artışını ve plazma nonesterifiye yağ asidi artışını azaltmıştır (Harmeyer 2003). Bu etkiler egzersiz performansı ile bağlantılı faydalı etkiler olarak değerlendirilmiştir. Yine diğer bir deneyde de günlük 2gr L-karnitin plazma non-esterifiye yağ asitlerini ve trigliserit düzeyini azaltmış ve plazma glukoz konsantrasyonunu artırmıştır (Hausenblasz ve ark 1996).

L-karnitine aerobik performansı arttırarak başta atletler olmak üzere sporcuların yorgunluk hissetmeden daha uzun süre egzersiz yapabilmesine yardımcı olmaktadır (Clarkson 1992). Deneysel çalışmalar ve bazı klinik gözlemler L-karnitinin eritrosit yaşam süresini uzattığına işaret etmektedir (Bammer ve ark 1999).

Askorbik asitin L-karnitin yapımında kofaktör olması nedeniyle L-karnitin tedavisi E ve C vitamini artışına da yol açabileceği belirtilmektedir (Schnackenberg 2001). Böylece L-karnitin tedavisi ATP artışı ile hücre duvar lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkilerinin olduğu saptanmıştır (Arduini 1992).

Günümüzde L-karnitin, koroner arter hastalığında bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. L-karnitin uygulamasının koroner arter hastalıklar ve kardiyomiyopati üzerine önemli iyileşmelere sebep olduğu belirtilmiştir (Baumgartner ve Blum 1997a, Dönder ve ark 1998). Yapılan bir araştırmada L-karnitin uygulamasının ayrıca serbest radikal yakalayıcı özelliğinin olabileceği vurgulanmaktadır (Reznick ve ark 1992). Konjestif kalp yetmezliği, efor kapasitesi, aritmiler, anjinal ataklar üzerine olumlu etkileri olan L-karnitinin postiskemik miyokardiyal fonksiyonlarda düzelme ve iskemide azalma sağladığı gösterilmiştir (Çatalyürek ve ark 1996).

1.9. Eksikliği ve Semptomlar

L-karnitin eksikliğinin ilk olarak ortaya çıkışı 1973 yılında görülen bir miyopati olgusu ile olmuştur. 1975'de ise L-karnitin eksikliği bir hepatik ensefalomiyopati nedeni olarak ortaya atılmıştır (Rodriguez ve ark 1986). Bu iki önemli olgudan sonra klinik bulgulara ve L-karnitin ölçümlerine dayandırılarak, L-karnitin yetersizliğinin tanısı konulmaya başlanmıştır.

L-karnitin eksikliği diyabet, siroz ve kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklarda sık görülmesine rağmen genellikle nadir ortaya çıkmaktadır (Kendler 1986, Di Palma 1998). L-karnitin eksikliğinde, çocuklar, gençler ve yetişkinlerde ilk olarak spesifik olmayan bazı belirtiler söz konusudur. Fakat incelendiğinde, fiziksel performansta düşüş, hızla beliren yorgunluk, yağ metabolizmasının işleyişinde düzensizlik, dokularda artan yağ depolanması, enfeksiyonlara karşı duyarlılıkta artış ve kandaki yağ seviyelerinin yükselmesi tespit edilebilir. Ayrıca belirli ilaçların uzun süreli kullanımlarınında, L-karnitinin eksikliğine yol açtığı saptanmıştır (Ananoymous 2003d).

Konjenital veya deneysel olarak indüklenen L-karnitin eksikliğinde meydana gelen semptomların çoğu L-carnitine Shuttle'ının bozulmasına bağlanmaktadır. Bu semptomlar başlıca şunları içermektedir; kaslardaki lipit damlaları şeklindeki yağ

birikimi, kas zayıflığı, kardiyak kas ve musküler ağrı, çabuk yorgunluk ve bitkinliktir (Fritz ve Arrigoni-Martelli 1993). Progresif kardiyomiyopatide (kalp kası zayıflığı) L-karnitin eksikliğinin klinik görünümü kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Eğer bu durum primer L-karnitin eksikliğinden kaynaklanıyorsa L-karnitin ilavesiyle bütün semptomlar düzeltilmektedir. L-karnitin metabolizmasına ait başlıca bozuklukların varlığı hayvanlarda da gösterilmiştir (Van Kempen ve Odle 1995). L-karnitin eksikliğinde yangı, kilo kaybı, stres ve mikroorganizmalara karşı direncin düşmesi, miyopati, ilerleyici kas zayıflığı, kardiyomiyopati, karaciğer yetersizliği, periferik ve merkezi nöropati, büyüme geriliği ve tekrarlayan infeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği, ensefalopati, hepatomegali, infantlarda büyüme ve gelişme bozuklukları ve nöromusküler bozukluklar, egzersizlerden sonra kas yorgunluğu, kramp, miyoglobinemi, hipoglisemi, myastenia, hipotonia, kanser, diyabet, alzheimer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi rahatsızlıklar görülebilir (Cruciani ve ark 2004). Plazma L-karnitin düzeyinin hücresel enerji metabolizmasını yansıtan bir gösterge olduğuna inanılmaktadır. L-karnitin eksikliğinin kan şekeri regrasyonunu bozan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Diyabetes mellitus yeterli biçimde kontrol edilemediği takdirde artmış yağ asidioksidasyonuna ve protein yıkımına bağlı olarak asetil, propiyonil gibi açil-KoA bileşiklerinin üretimi artar. Bunların ortamdan uzaklaştırılması için L-karnitine gereksinim vardır. Bu bileşiklerin hücrelerde birikmesi deterjan benzeri etkiyle sitotoksik hasar yapabilmekte ve solunum zinciri fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Bu bileşiklerin klirensi için L-karnitine gereksinim duyulması nedeniyle L-karnitin depoları tüketilir ve sonuçta düzeyi azalır (Evangeliou ve Vlassopoulos 2003).

L-karnitin yetersizliği primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (Roselaar ve ark 1995). Diyetle alım azlığı, yetersiz emilim, defektif doku transportu, böbrekten fazla atılım ve doğuştan metabolizma bozukluğu, plazma ve dokulardaki L-karnitin seviyesinin normalin altına düşmesine neden olur. Sekonder hipo L-karnitinemi nedenleri arasında genetik metabolik bozukluklar ve ilaç kullanımı gibi iyatrojenik faktörleri sayılabilir (De Vivo ve Tein 1990).

1.9.1. Primer L-karnitin Eksikliği

Genetik olarak geçiş gösteren bir hastalıktır. Primer L-karnitin eksikliğinde eritrosit, plazma ve serbest L-karnitin seviyeleri düşmektedir. Egzersizlerden sonra kas yorgunluğu, kramp, miyoglobinemi, ek semptomlar olarakda hipoglisemi, myastenia, hipotonia ya da letarji ile karakterizedir. Sekonder L-karnitin eksikliği daha çok kronik renal yetmezlikte diyalize girenlerde görülür. İntestinal rezeksiyon, çeşitli enfeksiyon ve karaciğer hastalıklarını tetikler. Primer L-karnitin eksikliğinin 3 tipi tespit edilmiştir. Bunlar Primer miyopatik L-karnitin eksikliği, Primer sistemik L-karnitin eksikliği ve Familyal kardiyomiyopatidir (Annemarie ve ark 1989). Genellikle çocukluk çağında başlayan, kol ve bacakların üst kısmı, kalça ve omuz kaslarında gittikçe ilerleyen atrofi, hipotoni, güçsüzlük ve çabuk yorulmayla karekterli yaygın kas zayıflığı mevcuttur. Ciddi kardiomyopati, yüksek serum kreatin kinaz seviyeleri ile karakterizedir. Kas L-karnitin düzeyleri düşük olmakla birlikle, serum L-karnitin düzeyleri normal düzeydedir. Bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde; ilerleyici güçsüzlük, bulantı, kusma, konfüzyon, koma ve hepatik ensefalopati ataklarıyla karekterizedir. Kas, karaciğer, beyin ve böbrek L-karnitin düzeyleri azalmıştır. Düşük serum L-karnitin düzeyleri ile myopatik L-karnitin yetersizliğinden ayırdedilebilir (Annemaria ve ark 1989).

1.9.2. Sekonder L-karnitin Eksikliği

Genetik ve sonradan kazanılmış formları vardır. Genetik geçişli L-karnitin eksikliğinin başlıca 3 alt grubu bulunmaktadır. Bunlar; Organik kaynaklı asidemiler, beta-oksidasyon mekanizmasında bozukluk ve mitokondriyal solunum zinciri defekti seklinde karşımıza çıkmaktadır. Sonradan kazanılmış L-karnitin eksikliğinin sebepleri için reye sendromu, fanconi sendromu, hemodializ, yetersiz alım, valproate kullanımı, bazı antibiyotikler, soya ağırlıklı beslenme, siroz ve kaşeksi, kwashiorkor, kistik fibrozis, kısa barsak sendromu nedeniyle yetersiz emilim, aşırı egzersiz ile prematürelik gibi durumlar sayılabilir. Genel olarak ortaya çıkışı tekrarlayan akut ensefalopati, kusma, şuur bulanıklığı, kardiomiyopati, hepatomegali veya reye sendromuna benzer bir klinik tablo ile olabilmektedir. Sekonder L-karnitin yetersizliği hastalığın tedavisi ve dışardan L-karnitin verilmesi ile iyileşme görülmektedir (Goa ve Brogden 1987, Coşkun ve Öter 2001).

1.10. L-karnitinin Kullanıldığı Alanlar

L-karnitinin enerji metabolizmasındaki önemli görevi ve sağladığı faydalardan dolayı, insan sağlığı çalışmalarında yaygın olarak kullanılması şaşırtıcı değildir. L-karnitinin kullanıldığı alanlar şu şekilde sıralanabilir; yaşlanmayı geciktirmede, hafızanın geliştirilmesinde (Liu ve ark 2002), kalp krizi ve diğer kalp rahatsızlıkların önlenmesinde (Trupp ve Abraham 2002), damar hastalıkları tedavisinde (Bevretti ve ark 1999), kronik böbrek yetmezliği tedavisinde (Vesela ve ark 2001), alzheimer hastalığının önlenmesinde (Pettegrew ve ark 1995), HIV virüsü ve AIDS hastalığı tedavisinde (Scarpini ve ark 1997), sperm olgunluğu ve hareketliliğini geliştirmede (Vitali ve ark 1995), sporcu sağlığı ile ilgili konularda (Brass 2000), ilaç etkileşimlerinde sekonder L-karnitin azalmasını önlemek için yapılan çalışmalarda (Hendler ve Rorvik 2001), sinirsel rahatsızlıklar ve depresyon tedavisinde (Garzya ve ark 1990), dengeli beslenme, diyet, obezite çalışmalarında ve şeker hastalığı tedavisinde (Malone ve ark 1999), hiperlipidemi tedavisinde (Derose ve ark 2003), kansere bağlı yorgunluk (Cruciani ve ark 2004) ve kronik zarlarının inşaası ve bakımı için gereklidir. Kolesterol içeren hücre zarlarının daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korurlar. Kolesterol A, D, E ve K vitaminleri metabolizmasında rolü önemlidir. Aldosteron, testosteron, östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlarının ve kortizolun sentezlerinde yer alır. Kolesterol sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ve bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde rol oynamaktadır. Hücre zarının yapısına etkisi sonucunda hücre sinyal iletimine ve membranlardaki iyon ve proton geçirgenliğine de etki eder. Kolesterol suda çok az çözündüğünden kanın sulu kısmında taşınamaz. Kolesterolün kanda taşınması, suda çözünebilen, kolesterol ve diğer yağ türevlerini taşıyabilen lipoproteinler aracığıyla olur. Bu lipoproteinlerin yüzeyinde yer alan proteinler, kolesterolün hangi hücrelerden alınıp hangi hücrelere taşınacağını belirler (Liscum 2002).

1.11. Kolesterol

Kolesterol memelilerin hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan steroid ve alkol birleşimidir. İlk defa 1754 yılında safra taşlarında kolesterol bulunduğu için bu maddenin ismi yunanca chole (safra) ve steros (katı) sözcükleri ile kimyadaki “ol” ekinden türetilmiştir (Cronholm ve Norman 1970). Kolesterol

vücuttaki bütün hücrelerde geniş çapta dağılmış olsada özellikle sinir dokusunda yüksek oranda bulunur (Scott 1986). Kolesterol beyin ve sinir sisteminim yapısal bütünlüğüne katkı sağlamaktadır. Plazma zarı ve plazma lipoproteinlerinin asıl yapıtaşlarından biridir. Kolesterol aynı zamanda steroid hormonların (adrenal korteks hormonu, kortizon ve cinslik hormonları) ve safra tuzlarının ön maddesini oluşturur. Sıklıkla kolesterol esterleri halinde bulunurlar. Diyette bulunan yağların ve yağ asitlerinin niteliği kan kolesterol düzeyini direk olarak etkiler. Kolesterol bitkisel yağlarda bulunmazken, hayvansal yağlarda yüksek oranda yer almaktadır. Doymuş yağ asidi içeren katı yağlarla beslenenlerde, doymamış yağ asidi içeren sıvı yağlarla beslenenlere göre kolesterol konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Bravo ve ark 1998). Doymamış yağ asitleri içeren yağların tekli doymamış yağ asitleri içeren yağlara göre kolesterol konsantrasyonlarını düşürmede daha etkin olduğu belirtilmektedir (Gökçe ve ark 2000). Dokulardaki kolesterol miktarı geniş sınırlar içerisinde değişmekle birlikte, dokularda serbest ve ester şeklinde beyin, sinir, kalp, bağırsak, kaslar, karaciğer başta olmak üzere tüm vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Vucuttaki mevcut kolesterolün % 90'ı safra asitlerinin ve % 10'unun da steroid hormonların sentezinde kullanıldığı belirtilmektedir. 20 Yaşın üstündeki bireylerde kan kolesterol düzeyleri 200 mg/dl'nin altı istenilen düzeyde, 200-239 mg/dl arasında sınırda yüksek, 240 mg/dl'nin üstünde ise yüksek olarak kabul edilmektedir (Scott 1986).

Et balık ürünleri, süt ve süt ürünleri kolesterol içeren besinlerdir. Hayvansal gıdalar, etler yüksek düzeyde kolesterol içerirken bitkisel besinler ve bitkisel kaynaklı gıdalar kolesterol içermemektedir. Karnivor, omnivor hatta diyetlerinde kolesterol bulunmaya ferbivorlar bile kolesterolün doğal kaynağını oluşturmaktadır. Kolesterol, D vitamini ve çeşitli steroid hormonlarının öncülüdür. Kolesterol hücre zarlarının inşaası ve bakımı için gereklidir. Kolesterol içeren hücre zarlarının daha geniş sıcaklık aralığında akışkanlıklarını korurlar. Kolesterol A,D,E ve K vitaminleri metabolizmasında rolü önemlidir. Aldosteron, testosteron, östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlarının ve kortizolun sentezlerinde yer alır. Kolesterol sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ve bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde rol oynamaktadır. Hücre zarının yapısına etkisi sonucunda hücre sinyal iletimine ve membranlardaki iyon ve proton geçirgenliğine de etki eder. Kolesterol suda çok az çözündüğünden kanın sulu kısmında taşınamaz. Kolesterolün kanda taşınması, suda

çözünebilen, kolesterol ve diğer yağ türevlerini taşıyabilen lipoproteinler aracığıyla olur. Bu lipoproteinlerin yüzeyinde yer alan proteinler, kolesterolün hangi hücrelerden alınıp hangi hücrelere taşınacağını belirler (Liscum 2002).

1.11.1. Kolesterolün Sentezi

Kolesterol dışardan alınabildiği gibi organizmada da sentezlenebilir. Kolesterol yetişkin bir insanda normal olarak günde yaklaşık 1000 mg kadar sentezlenir. Üretilen bu miktar kişiden kişiye ve günlük diyete göre farklılık arz eder. Genellikle daha düşük kolesterol içerikli diyet ile beslenildiği durumlarda vücutta üretilen kolesterol seviyesi artırılmaktadır. Kolesterol sentez oranı mikrozomal enzim olan betahidroksi beta metilgluteral-koenzim A redüktaz (HMG-KoA redüktaz) aktivitesiyle düzenlenmektedir. Hayvanlar diyetlerinde kolesterol tükettiğinde bu enzimin aktivite seviyesi ve kolesterol sentez oranı direk bir ilişkiye düşmektedir. HMG-KoA redüktaz sentez oranı ve böylecede bu enzimin aktivitesi spesifik lipoprotein fraksiyonuyla düzenlenmektedir. Brown ve ark (1973) normal sağlıklı hayvanlar diyetlerinde kolesterol tükettiğinde bunu telafi etmek için hepatik kolesterol sentezinde azalmalar meydana geldiğini vurgulamaktadır. Bu araştırıcılar, kolesterol mekanizmasını kontrol eden bu feedback mekanizmasının kolesterolün aşırı üretimine sebep olan karaciğer hücrelerinin malignant durumunda kaybaolduğunu bulmuşlarlardır. Vücuttaki toplam kolesterolun % 75'i karaciğerde üretilirken % 25 kadarı diyetle alınır. Karaciğer vücuttaki kolesterolu alıp işleyerek yapısını değiştirebilir ve tekrar kana salgılayabilir (Scott 1986).

Kolesterolün sentezini ve katabolizmasını yöneten organ karaciğerdir (Champe ve Harvey 1997). Kolesterol dokularda, vücut hücrelerinde ve en çok da karaciğerde (Lee Diana 1999) sentezlenerek hücre membranının yapısında görev alan ve hücre membranlarının sağlamlılığını artıran bir komponentdir (Asadian ve ark 1995).

Kolesterol sentezi beş adımda şekillenmektedir:

1. Asetil-KoA, 3-hidroksi–3-metilgluteral-KoA (HMG-KoA) oluşumu

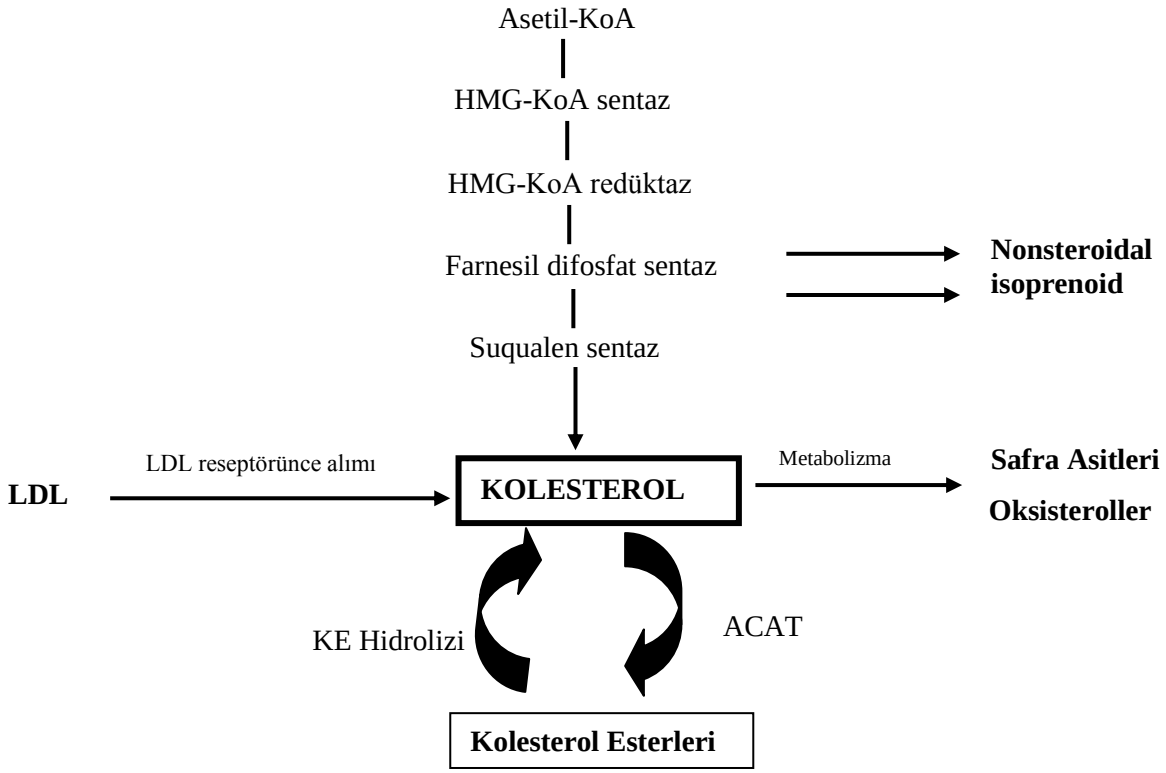
2. HMG-KoA; mevalonat'a dönüştürülür

3. Mevalonat, karbondioksit kaybı ile IPP (isopentil pirofosfata) dönüştürülür.

4. IPP' de skualen'e dönüştürülür.

5. Skualen ise en sonunda kolesterole dönüştürülmektedir

HMG-KoA; HMG-KoA sentaz tarafından katalizlenerek asetil-KoA ve asetoasetil-KoA'nın kondensasyonu ile şekillenmektedir. HMG-KoA redüktaz HMG-KoA'dan mevalonat üretimini katalizlemektedir. NADPH ikinci adım reaksiyonda indirgeyici olarak hizmet etmektedir. HMG-KoA redüktaz endoplazmik retikülum membranının bir integral proteinidir. HMG-KoA redüktaz HMG-KoA'dan şekillenmekte ve kolesterol sentezi için hız sınırlayıcı olarak ifade edilmektedir. Bu enzim önemli oranda düzenlenebildiği için farmakolojik müdahalelerin başlıca hedefidir. Mevalonat pirofosfat derivatı üreterek ATP den iki dizi Pi transferiyle fosforile edilmektedir. ATP bağımlı dekarboksilasyon isopentil pirofosfatı üretmektedir. Izopentil Pirofosfat; İzoprenoidler olarak adlandırılan basamakdaki birçok bileşiğin ilkidir. İzopentil Pirofosfat izomeraz, İzopentil Pirofosfat ve Dimetilalil Pirofosfata karşılıklı dönüştürülmektedir. Dimetilalil pirofosfat ve izopentil pirofosfat geranil pirofosfatı şekillendirmek için reaksiyona girmektedir. Diğer izopentil pirofosfat ile kondenzasyon farnesil pirofasfatı oluşturmaktadır. Squalen Sentaz, NADPH tarafından indirgenmeyle 2 farnesil pirofosfatın karşılıklı kondenzasyonu Squaleni oluşturmaktadır. Lanosterolun kolesterole dönüşmesi Endoplazmik retikulum membranlarındaki enzimler tarafından katalizlenen 19 reaksiyon içermektedir. Buraya ilave modifikasyonlar çeşitli steroid hormonları ya da vitamin D oluşumuna sebep olmaktadır (şekil 1.4) (Liscum 2002).



Şekil 1.4. Memeli hücrelerinde kolesterol seviyelerini kontrol eden metabolik ve transport yollarının özeti. Kolesterol asetil-KoA'dan sentezlenmektedir ve kolesterol sentezini düzenleyen dört anahtar enzim gösterilmektedir. Hücreler ayrıca besin alımıyla ve LDL kolesterol esterlerinin (KE) hidroliziyle kolesterol elde etmektedir. Bu yollarda kolesterolden veya ara ürünlerden köken alan son ürünler safra asitleri, oksisteroller, kolesterol esterleri ve non-steroid izopenoidler ACAT (açil-KoA: kolesterol açiltransferaz) asetil-KoA'yı içermektedir (Liscum 2002).

1.11.2 Kolesterolun Vücut İçinde Taşınması

Kolesterol vücut sıvılarında lipoproteinler içerisinde taşınmaktadır. Bu taşıyıcıların dış kısmı suda çözünebilir iç kısmı ise yağda çözünebilir özelliktedir. Lipoproteinlerin suda çözünür tabakası kolesterol ve diğer yağların kan damarı duvarlarında ve diğer dokularda tıkanmalar yapmaksızın vücut boyunca taşınmalarına imkân sağlamaktadır (Liscum 2002). Lipoproteinler küresel özellikte olup büyüklük, yoğunluk ve kompozisyon bakımından değişiklikler arz etmektedir. Lipoproteinler yoğunluk derecelerine göre isimlendirilmektedir. En fazla trigliserit ve en az protein ihtiva eden lipoprotein en az yoğunluğa sahiptir. Örneğin, VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler) sadece % 9 protein içerirken LDL (düşük

dansiteli lipoproteinler) % 21 protein HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ise % 50'den daha fazla protein içermektedir (Brown 2007).

Şilomikronlar lipoproteinlerinin en büyük kısmını oluşturur. Besinlerdeki trigliseritleri, kolesterolü ve diğer lipidleri bağırsaklardan yağ dokularına ve karaciğere taşırlar (Dokuyan ve Kurtoğlu 2007). Şilomikronlar en az miktarda sadece % 2 protein içerirler. Bu lipoproteinler ince bağırsaklardan vücuda giren kolesterol ve trigliserit gibi diğer yağları pakatleyerek dokulara taşınımını sağlamaktadırlar. Şilomikronlar taşıdıkları lipitlerin bir kısmını vücuttaki dokulara bırakıp sonra karaciğer tarafından alınırlar. Şilomikronların kalmadığı yemek arası zamanlarda ise kolesterolün başlıca kaynağı karaciğerdir (Liscum 2002).

Lipoproteinler, hidrofobik iç kısmı ve hidrofilik yüzeyleri ile makro moleküler bileşiklerdir. İç kısmı trigliserit ve kolesterol esterleri içermektedir. Amfipatik moleküllerden olan yüzey kısmı ise kolesterol, fosfolipidler ve apoproteinlerden oluşmaktadır. Kan plazma lipoproteinleri ihtiva ettikleri lipidlerin parçacıklarına ve onların yoğunluklarına göre sınıflandırılırlar (Burtis ve Ashwood 1998). Başlıca dört grup lipoprotein vardır.

VLDL şilomikronlara benzer bir fonksiyon üstlenmektedirler, fakat alınan yağların transportunun yerine VLDL' ler vücutta üretilen trigliserit ve kolesterolü paketlemekte ve onların vücut hücrelerine taşınmasını sağlamaktadırlar. VLDL'ler hedef dokularına ulaştıklarında içeriklerini salmakta, proteinlerini değiştirmekte ve böylece LDL'ye dönüşmektedirler. VLDL'de bulunan trigliserit ve kolesterol hücrelere aktarıldıkça VLDL'in yapısı ve yoğunluğu değişir, önce IDL (indermediate density lipoprotein), sonra da LDL'ye dönüşmektedir. Bu sürecin sonunda arta kalan kolesterolü içeren LDL karaciğer tarafından geri alınmaktadır (De Grooth ve ark 2004). Şilokmikronlar ve VLDL'lerde ana yağ bileşeni trigliseritlerken LDL ve HDL'lerde ana yağ bileşeni kolesteroldür. Ortalama kandaki kolesterolün dörtte üçü LDL'lerde paketlenmektedir. LDL'ler ve HDL'ler arasındaki farklılık gidecekleri hedeflerdir. LDL'ler karaciğerden vücut hücrelerine kolesterolü taşımakta iken HDL'ler ise vücut hücrelerinden yoğun kolesterolü yakalayarak onları safraya dönüştürmek için karaciğere tekrar taşımaktadır. Kolesterol atılımının ana yolu safra oluşumu aracılığıyla olduğu için HDL'ler kandaki sirküle olan kolesterol seviyesini düşürmektedirler. Kan plazmasındaki

serbest kolesterol, dokularla plazma arasında devamlı olarak alınıp verilmektedir. Bu sebeple, kan plazmasının kolesterol düzeyindeki değişiklikler organizmanın kolesterol durumu hakkında bir fikir vermektedir (Brown 2007).

VLDL; Karaciğer tarafından sentez edilirler. Endojen olarak sentez edilmiş trigliseritleri dokulara taşırlar. VLDL kana ilk karıştığında % 54 trigliserit, % 18 fosfolipit, % 12 ester kolesterol, % 7 kolesterol, %1 serbest yağ asidi ve % 8 proteinden oluşur. Protein oranının göreceli azlığından dolayı diğer plazma lipoproteinlerine göre yoğunluğu çok düşüktür, bu yüzden çok düşük yoğunluklu lipoprotein olarak adlandırılmıştır. Karaciğer, kolesterol ve trigliseritlerin sentezlendiği başlıca organdır, bu organın ihtiyacını aşan kolesterol ve trigliseritler VLDL tanecikleri olarak kana salınırlar. VLDL lipoproteinler büyük çoğunlukla trigliseritlerden oluşmuştur (Champe ve Harvey 1997). Sindirim sırasında ince barsaktan bol miktarda trigliserit yüklü şilomikron tanecikleri salgılanır, diğer zamanlarda ise trigliserit içeren lipoproteinler karaciğerin salgıladığı VLDL tanecikleridir. VLDL karaciğerde sentezlenmiş kolesterolü, trigliseritleri, fosfolipitleri ve kolesteril esterleri taşır. Suda çözünemeyen bu lipitler VLDL'in bünyesi içinde paketlenince kanda taşınabilir hale gelirler. VLDL'de bulunan apo B ve apo E apolipoproteinleri hem onları sağlamlaştırır hem de metabolik yaşamlarının sonunda hücreler tarafından tanınıp endositoz yoluyla dolaşımdan çıkartılmalarını sağlar (Dean ve ark 2004). VLDL, karaciğerde oluştuktan sonra taşıdıkları trigliseritleri vücuttaki çeşitli dokulara aktarırlar, bu sürecin sonunda LDL'ye dönüşürler (Walker ve Hall 1990).

LDL çok düşük dansiteli lipoproteinlerin lipid kısımlarının parçalanması ile meydana gelirler. Kolesterolün karaciğer dışındaki dokulara taşınmasını sağlarlar. Karaciğer dışındaki dokularda kolesterol sentezini düzenlerler. Yapısında en fazla kolesterol bulunduran lipoproteinlerdir. LDL Kolesterol düzeyi yüksek olması bir risktir ve damarlarda sorun yaratmaktadır. Kanda LDL kolesterol düzeyinin yüksek olması damarlarda plaklar oluşumuna, damarı tıkanmalarına ve kalp-damar hastalıklarına sebep olabilmektedir (Cromwell ve Otvos 2004). LDL seviyesi ile kalp hastalıkları arasındaki bağlantıdan dolayı sıkça kötü kolesterol olarak anılmaktadır. LDL'nin başlıca işlevi, kolesterol ve trigliserit üreten hücre ve dokulardan bu molekülleri alıp bunlara gereksinimi olan hücre ve dokulara taşımaktır. Yapısında % 21 protein, % 11 triaçil-gliserol, % 22 fosfolipit, % 37 ester

kolesterol, % 8 serbest kolesterol ve %1 serbest yağ asitleri bulunur. Vücuttaki toplam kolesterolün % 70'i LDL'de bulunmaktadır (Walker ve Hall 1990). LDL, VLDL'den çok daha az trigliserit içerir ama kolesterol ve kolesterol ester içerikleri yüksektir. LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır (Champe ve Harvey 1997). Kanda LDL kolesterol düzeyleri 130 mg/dl'nin altında olması istenilen bir düzeydir, 130–159 mg/dl'nin arasında olması sınırda yüksek,160 mg/dl'nin üstünde olması ise yüksek kabul edilmektedir.

HDL yapısında % 50 protein, % 24 fosfolipit, % 2 kolesterol, % 4 yağ ve % 20 kolesterol ester bulunmaktadır. HDL, karaciğerde üretilir ve egzositoz ile kana bırakılır. Bu lipoprotein türünün görevi, dokulardaki fazla kolesterolü alarak karaciğere taşımaktır (Watson ve Barrie 1993). HDL arterlerde oluşan kolesterolu alıp vücuttan atılmak üzere karaciğere taşıdığı için bu lipoproteinde bulunan kolesterol iyi kolesterol olarak anılır. HDL lipoproteinlerin en küçükleridir. Yüksek oranda protein içermelerinden dolayı yoğundurlar. Bu lipoproteinler karaciğerde fosfolipitler eşliğinde bileşikler olarak sentezlendiğinde madeni para gibi yassı bir görünümleri olmaktadır. Bu yeni oluşmuş tanecikler yakınından geçtikleri hücrelerin membranlarından kolesterol molekülleri absorbe edebilirler. Plazmada bulunan Lesitin Kolesterol Asil Transferaz adlı enzim bu kolesterolu kolesteril estere dönüştürür. Kolesteril esterler, kolesterolden daha hidrofobik lipitler olduğundan dolayı HDL'nin ortasında birikirler ve bu birikmenin sonunda HDL küresel bir biçim alır. HDL dolaşım sırasında hücrelerde kolesterol absorbe etmeye devam eder ve büyür. Bu yüzden HDL'nin koruyucu özelliği taşıdığı kolesterol miktarı ile değil, büyük HDL taneciklerinin sayısı ile ilişkilidir (Dean ve ark 2004). HDL, kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye yer değiştirme reaksiyonuyla transfer ederler. HDL karaciğerde yıkılır ve kolesterol salıverilir. Kanda HDL kolesterol düzeyi 35 mg/dl'nin altında olması düşük, 35 mg/dl'nin üstünde olması ise istenilen bir düzeydir. HDL kolesterol düzeyi kadınlarda 55 mg/dl, erkeklerde ise 45 mg/dl seviyelerindedir (Watson ve Barrie 1993, Champe ve Harvey 1997).

1.11.3. Kan Kolesterol Düzeyini Etkileyen Faktörler ve Yüksek Kolesterolün Zararları

Kan kolesterol düzeyini etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin bazıları değiştirilebilir niteliktedir. Kolesterol düzeyini etkileyen faktörler: Kalıtımsal faktörler, gıdalar, şişmanlık, yaşam tarzı, yaş, diyabet, yüksek tansiyon, bazı böbrek ve tiroid hastalıkları, sigara, stres gibi faktörler kolesterolü ve LDL-K'yı yükseltir (Durington ve Sniderman 2001).

Kanda aşırı miktarda bulunan kolesterol, yıllar içinde yavaş yavaş damarların duvarında birikmeye başlar. Bu birikim sonucu damarlarda daralma, tıkanma ortaya çıkmaktadır. Bu hasarlı damarların oksijen taşıdığı organlar da zarar görme eğilimindedir ve buna bağlı olarak ilgili organlarda hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Yüksek kolesterolün vücudumuza verdiği zararlar kısa sürede ortaya çıkmazlar, aksine uzun dönemde etkilerini göstermeye başlarlar ve bazen de tedavi için geç kalınmış olabilir. Kalbi besleyen damarlar yani koroner arterlerde kolesterol birikimi, bu damarlarda tıkanma ve daralmanın sonucu, göğüs ağrısı, kalp krizi ve kalp yetersizliği gibi sorunlara neden olmaktadır. Beyni besleyen boyun damarlarında kolesterol birikimi olması, felçlere, konuşma bozukluklarına, dengesiz yürümeye, bilinç kaybına yol açabilir. Böbrek damarlarında kolesterol birikimi, yüksek tansiyon ve böbrek yetersizliğine sebep olabilmektedir. Ana atardamarda yani aortta kolesterol birikimi de tehlikelidir. Buradan kopan kolesterol birikintileri, daha küçük damarları tıkayarak çok değişik sorunlara yol açabilirler. Bağırsağı besleyen damarları tıkayarak bağırsak ölümüne; göz damarlarını tıkayarak körlüğe; bacak damarlarını tıkayarak gangren oluşumuna neden olabilmektedir (De Grooth ve ark 2004, Brown 2007).

1.12. Trigliserit

Trigliserit adı verilen lipidler, tabiatta nötral yağların büyük bir kısmını oluştururlar. Genel olarak trigliseritler, bir molekül gliserol ile üç molekül yağ asidinin esterleşmesinden oluşurlar. Yağları oluşturan en küçük yapı taşlarına yağ asidi adı verilir ve bu asitler vücutta depolanabilmek için gliserin adı verilen bir madde ile birleşerek trigliserit adını alırlar.

Trigliseritler vücutta başlıca enerji kaynaklarıdırlar. Bu sebeple kanda belirli oranlarda bulunmaları gerekir (Kayaalp 2000). Trigliserit yağın doğada bulunduğu şeklidir. Kolesterol gibi hem vücutta yapılır hem de besinlerle alınır. Trigliseritler önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Trigliserit yağ dokusunda hücrelerin sitozolünde hemen hemen susuz bir şekilde depolanmaktadır. Bu yağ, vücut yakıt gereksinimi duyduğunda kullanılmaya hazır bir şekilde depo yağı olarak işlev görmektedir. Karaciğerde ise küçük bir miktar depolanır (Champe ve Harvey 1997). Vücutta depolanan yağların önemli bir bölümünü trigliseritler oluşturur (Johnson 1989, Watson ve Barrie 1993). İnsanlarda besinlerle alınan lipidler ince bağırsaklarda yıkımlanırlar. Yağ asitleri, katalitik etkiye sahip olan ve hidrolazlar sınıfından olan lipaz enzimi tarafından trigliseritlerden ayrılırlar. Lipaz enzimi lipidleri güçlü deterjan etkisi gösteren safra asitleri sayesinde etkiler (Nizamlıoğlu 2000).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde ve Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuarı'nda yürütülmüştür. S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay (2010/046) alınmıştır. Çalışmada materyal olarak canlı ağırlıkları 200-250 gr civarında olan 60 günlük 20 adet erkek Wistar rattan yararlanılmıştır. Denemeye başlamadan önce hayvanlar bir hafta süre ile çalışma ortamında tutulmuş ve barınak ısısının ortalama 20˚C olması sağlanmıştır. Hayvanlar bileşimi Çizelge 1,7'de verilen standart rat yemi (Kobay A.Ş, Ankara) ile *ad libitum* beslenirlerken önlerinde sürekli temiz su bulundurulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce hayvanların gerekli sağlık kontrolleri yapılmış ve canlı ağırlıkları belirlenmiştir. Hayvanlar ortalama canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde iki eşit gruba ayrılarak (kontrol ve deneme) araştırma süresince, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık bir ortamda ve 5'erli gruplar halinde rat kafeslerinde barındırılmıştır. Günlük kafes temizlikleri yapılarak kafeslerin altları odun talaşı ile yataklanmıştır.

Deneme grubundaki hayvanlara 20 gün süreyle içme sularına karıştırılmak süretiyle ve günlük su tüketimleri dikkate alınarak L-karnitin (75 mg/kg/gün, Sigma No: C0283) verilmiştir. Deneme süresi sonunda intraperitoneal sodyum pental anestezisi altında (Tiyopental sodyum İ.E. Ulugay İstanbul, 30 mg/kg) tüm hayvanların kalplerinden kan örnekleri alınmıştır. Kan alma işleminden sonra hayvanların servikal dislokasyonla yaşamlarına son verilmiştir. Alınan kan örnekleri pıhtılaşmaya bırakıldıtan sonra 3500 rpm de 15 dakika santifüje (Hettich zentrifugen, universal 30RF) edilmiş ve elde edilen serum örnekleri günlük işlenmiştir.

Araştırmada gerek kontrol gerekse deneme gruplarına ait serum örneklerinde TK, trigliserit, HDL-K, LDL-K ve TP seviyeleri "Siemens Dimension RxL Max otoanalizatör"de ve her bir parametre için özel "Dade Behring" marka ticari kitler yardımıyla belirlendi. Çalışma sonunda elde edilen parametrelere ilişkin gruplar arası farklılıkların önemi t-testi ile ve SPSS 15.00 paket programından faydalanılarak yapıldı.

Çizelge2.1 Rat Yemi Bileşimi (http://www.kobay.com.tr)

HAM BESİNLER	**%**	**MİNARELLER**	**%**	**METABOLİK ENERJİ**	**11,9 MJ/kg (2844kcal/kg)**
Kuru Madde	89,0	Kalsiyum	0,9	Protein Oranı	% 24
Ham Protein	19,0	Fosfor	0,7	Yağ Oranı	% 11
Ham Yağ	4,0	Mağnezyum	0,3	Karbonhidrat Oranı	% 65
Ham Lif	6,0	Sodyum	0,2		
Ham Kül	7,5	Potasyum	1,0		
Nitrojen Serbest ekstreleri	53,0				

VİTAMİNLER (KG BAŞINA)	**STANDART**	**ORTALAMA**	**AMİNO ASİT**	**%**
Vitamin A	15000 IU	25000 IU	Alenin	0,9
Vitamin D3	600 IU	1000 IU	Arjinin	1,2
Vitamin B1	10 mg	30 mg	Aspartik asit	1,8
Vitamin B2	12 mg	20 mg	Gulutamik asit	3,8
Vitamin B6	9 mg	15 mg	Glisin	0,9
Vitamin B12	24 mg	40 mg	Histidin	0,4
Vitamin C	36 mg	58 mg	İzolösin	0,8
Vitamin K3	3 mg	5 mg	Lösin	1,4
Vitamin E	75 mg	125 mg	Lizin	0,9
Folik Asit	2 mg	3 mg	Methionin + sistin	0,6
Biotin	60 mg	100 mg	Fenilalanin	0,8
Nikotinik Asit	36 mg	60 mg	Fenilalanin + tirozin	1,4
Pantotenik Asit	21 mg	35 mg	Prolin	1,2
Kolin Klorid	600 mg	1000 mg	Serin	0,9
			Triptofan	0,2
			Valin	0,9

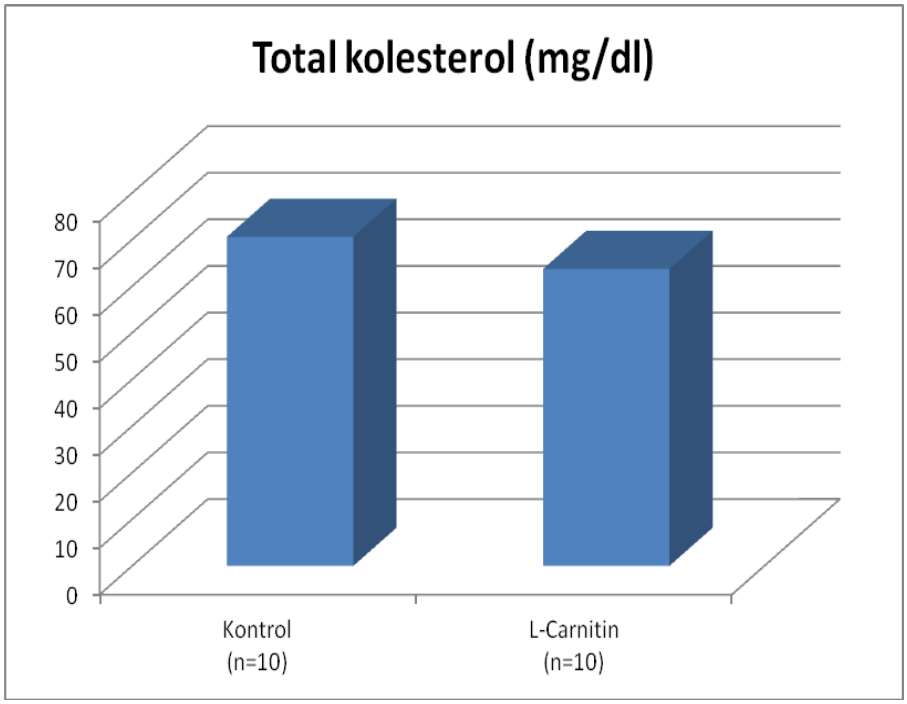
3. BULGULAR

Çalışmada kontrol ve deneme gruplarında L-karnitin uygulamasını izleyen 20. gün sonunda belirlenen ortalama TK, trigliserit, HDL-K, LDL-K ve TP düzeyleri Çizelge 3.1'de sunulmuştur.

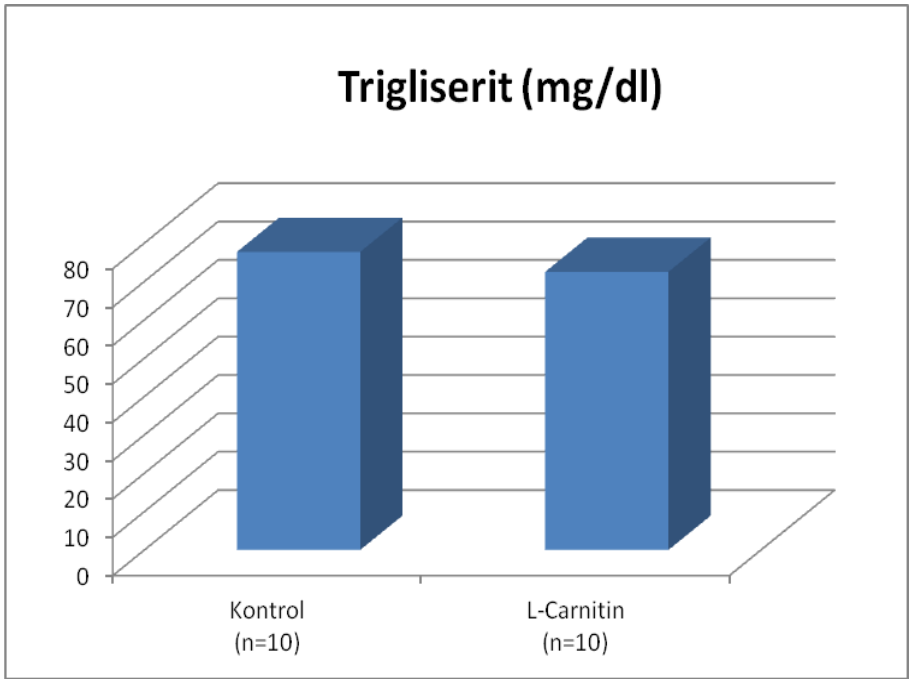
Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki ratlarda belirlenen TK, trigliserit, HDL-K, LDL-K ve TP düzeyleri (ortalama±SE)

	TK (mg/dl)	**HDL-K (mg/dl)**	**LDL-K (mg/dl)**	**Trigliserit (mg/dl)**	**TP (g/dl)**
Kontrol (n=10)	70,6±5,0	31,9±3,6	9,8±1,3	77,7±8,0	4,92±0,15a
Deneme (n=10)	63,7±5,5	42,3±3,9	7,7±1,0	72,5±5,8	5,49±0,12b
P değeri	0,367	0,067	0,218	0,605	<0.05

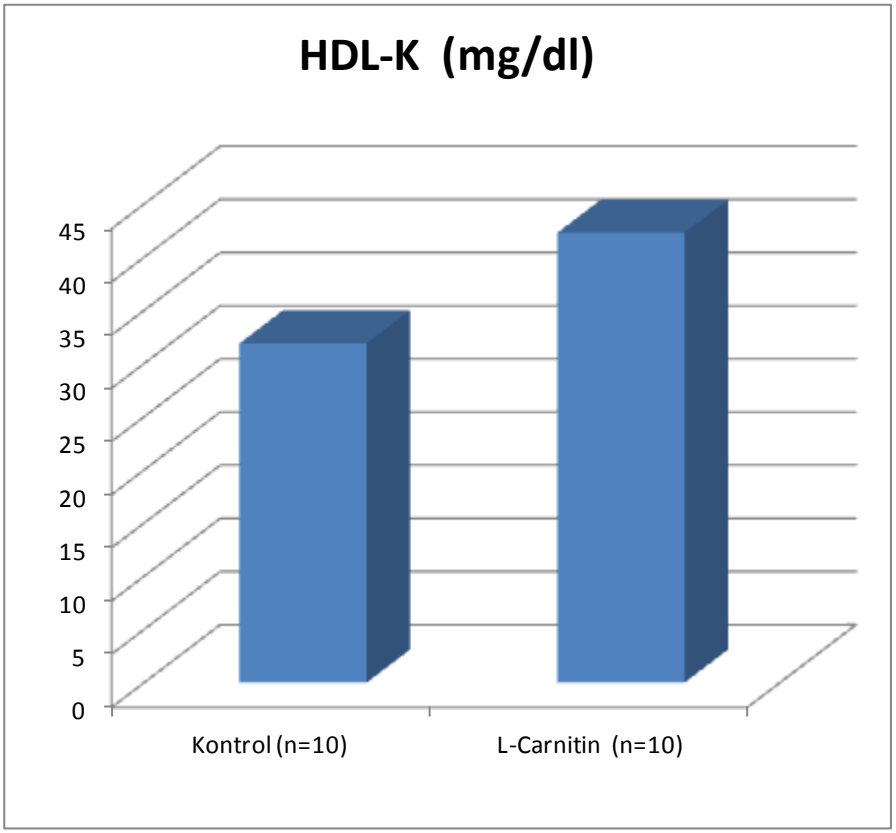
a,b: aynı sutünda değişik harf taşıyan gruplar arası farklılık önemli(P<0.05)



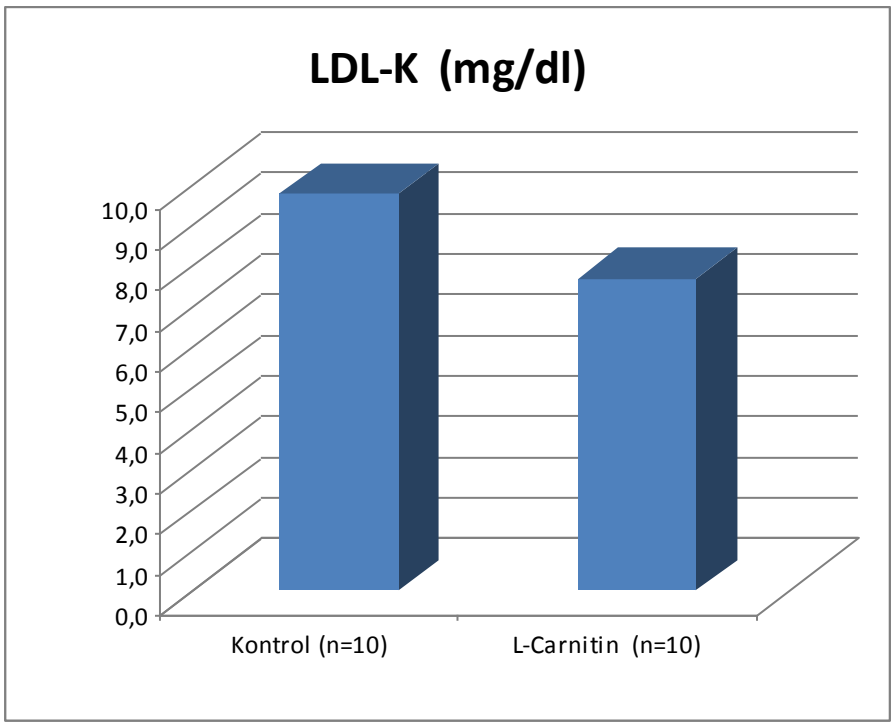
Şekil 3.1. Araştırma gruplarında belirlenen ortalama serum kolesterol konsantrasyonu



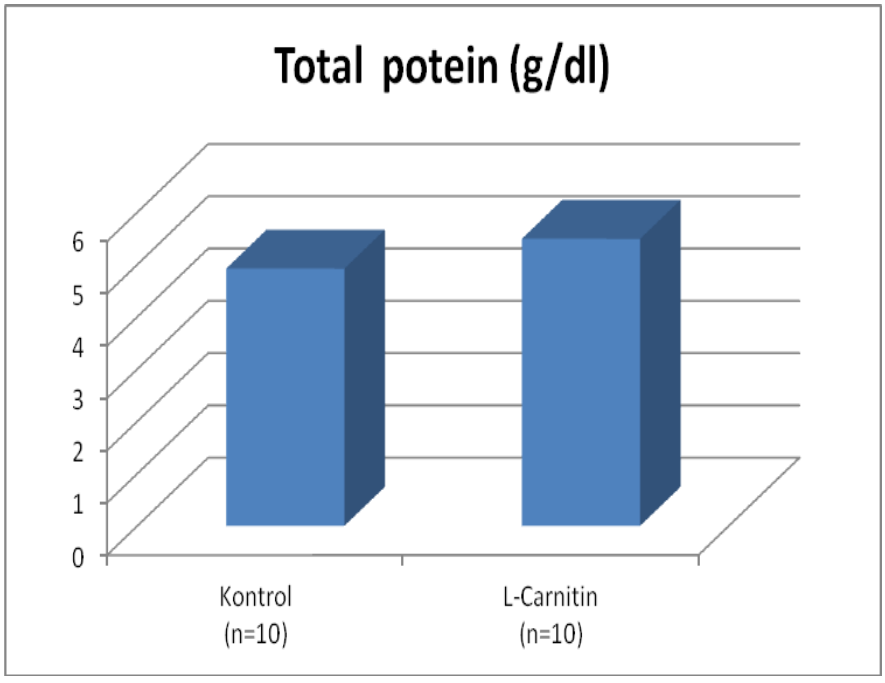
Şekil 3.2. Araştırma gruplarında belirlenen ortalama serum trigliserit konsantrasyon



Şekil 3.3. Araştırma gruplarında belirlenen ortalama serum HDL-K konsantrasyonu



Şekil 3.4. Araştırma gruplarında belirlenen ortalama serum LDL-K konsantrasyonu



Şekil 3.5. Araştırma gruplarında belirlenen ortalama serum trigliserit konsantrasyonu

4.TARTIŞMA

L-karnitin, egzersiz performansını artırmak ve lipit metabolizması ile kardiyovasküler sistem bozukluklarını tedavi etmek amacıyla kullanıldığından

günümüzde bilimsel çalışmalarda özel bir ilgi alanı oluşturmuştur (Harmeyer 2003). Konuyla ilgili şu ana kadar yapılan klinik ve deneysel araştırmalar incelendiğinde sedanter bireylerde söz konusu maddenin lipit metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısının pek fazla olmadığı görülmektedir. Bu nedenle araştırmada ratlarda L-karnitinin TK, LDL-K, HDL-K, trigliserit ve TP düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Karnitinin D-formunun biyolojik etkiye sahip olmadığı gibi kalp hücrelerinde de L-karnitin alımını inhibe ettiği rapor edilmiştir (Molstad ve ark 1977). Bu nedenle mevcut çalışmada L-karnitinin L-formu kullanılmıştır. Rodentler için LD_{50}, 9 g/kg canlı ağırlık olarak belirtilmektedir (Harmeyer 2002). L-karnitin; düşük (25 mg/kg) ve yüksek doz (1250 mg/kg) ile kısa ve uzun süreli uygulandığı çalışmalar mevcuttur (Owen ve ark 1994, Owen ve ark 1997, Owen ve ark 2001). Harmeyer (2003) en etkili doz seviyesinin 50 mg/kg olduğunu bildirmektedir. Özellikle 250 mg/kg'dan yüksek L-karnitin ilavesinin bazen besin alımı ve gelişim üzerinde olumsuz etkiye sahip olabileceği belirtilmektedir (Owen ve ark 2001, Harmeyer 2003). Mevcut bildirimler doğrultusunda çalışmada uygulanan L-karnitin dozu 75 mg/kg, ve uygulama süresi ise 20 gün olarak belirlenmiştir.

Sportif performansı artırma amaçlı L-karnitin'in kullanımına yönelik bilimsel çalışma sonuçları bazı farklılıklar içerirken, (Barnett ve Costill 1994, Brass 2000, Heinonen 1996, Stuessi ve ark 2005) hematolojik ve biyokimyasal profili inceleyen araştırmalar ile çeşitli sağlık problemleri yaşayan bireylerde tedavi amaçlı L-karnitin kullanımını içeren çalışmalar, L-karnitinin önemli düzeyde olumlu değişiklikler ortaya koyduğu konusunda birleşmişlerdir (Baumgartner ve Blum 1997a, Bieber 1998).

Araştırmada L-karnitin grubunda (63,7 mg/dl) belirlenen ortalama serum TK konsantrasyonunun, kontrol grubuyla (70,6 mg/dl) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte düşme eğiliminde olduğu görüldü (Çizelge 3.1, Şekil 3.1). Çalışmada kontrol grubundakine göre L-karnitin grubunda belirlenen HDL-K düzeyi istatistiki önem arzetmeksizin artarken LDL-K ve trigliserit düzeyi ise azaldı. L-karnitin grubunda belirlenen serum TP düzeyindeki artış ise istatistiki öneme sahipti ($P< 0,05$) (Çizelge 3.1, Şekil 3.3-5).

Pola ve ark (1980) ve Pola (1983) tarafından yapılan çalışmalarda L-karnitin uygulamasının HDL-K düzeyini arttırdığı, trigliserit ve TK seviyelerini ise azalttığı belirtilmektedir. Söz konusu araştırıcılar yapmış olduğu çalışmalarda; 4 ay süreyle L-karnitin uygulamasından sonra total kolesterol seviyesinin % 20, trigliserit seviyesinin % 28 azaldığını, HDL seviyesinin ise %12 arttığını rapor etmektedirler.

L-karnitinin, kardiyovasküler risk parametreleri arasında gösterilen birçok plazma lipit ve lipoprotein düzeyleri üzerine yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. L-karnitin uygulamasının, trigliseritlerin esterifikasyonu ve sentezinden, asetil L-karnitinlerin oluşumuna kadar karaciğer yolunun metabolik eğilimini değiştirebileceği, trigliserit ve VLDL-K sentezini düşürebileceği ve yağ asitlerinin mitokondriyel β-oksidasyonunu artırabileceği belirtilmektedir (Sirtori ve ark 2000). Bu bulguları destekleyen ve L-karnitinin serum TK, trigliserit, serbest yağ asitleri ve HDL-K düzeylerini azalttığı kaydedilen çalışmalara karşın (Casciani ve ark 1980, Vacha ve ark 1983) L-karnitinin trigliserit, TK ve LDL-K düzeyleri üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığı bildirilen araştırmalarda mevcuttur (Orzali ve ark 1983, Penn ve Schmidt-Sommerfeld 1983). Malaguarnera ve ark (2009) tarafından yapılan bir çalışmada tip-2 diabetli hastalara 3 ay boyunca günlük 2g L-karnitin verilmiş ve çalışma sonunda L-karnitin uygulanan hastalarda plesebo grubununkine göre oksidize LDL, LDL-K, trigliserit seviyelerinde önemli azalmalar gözlenmiştir.

Rodentlerde L-karnitin uygulaması yüksek yağlı diyet, total parenteral beslenme veya alkol intoksikasyonundan sonra karaciğer trigliserit düzeyini ve hepatik steatozu (karaciğer yağlanması) azaltmaktadır (Seccombe ve ark 1987, Diraison ve ark 2003). Yine ratlarda gerçekleştirilen ve L-karnitin ile bazı antioksidanların (Vitamin E vs.) vücut L-karnitin depoları, trigliserit kullanımı, egzersiz ve dayanıklılık üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada; kontrol grubununkine göre L-karnitin grubunda serum total lipit, trigliserit, TK ve karaciğer trigliserit düzeylerinin önemli oranda daha düşük, fakat serum HDL-K'nın daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Deneme süresinin 8 hafta sürdüğü çalışmada L-karnitin ve antioksidan ilavesinin antrene ratlarda lipit profilini ve egzersiz yeteneğini iyileştirebileceği belirtilmektedir. 8 hafta sonunda kontrol ve antremansız sadece L-karnitin ilaveli gruplar karşılaştırıldığında ise lipit parametreleri üzerinde herhangi bir değişiklilik bulunmamış olup söz konusu bulgu çalışmamıza paralellik

arzetmektedir (Kim ve ark 2004). Bununla birlikte mevcut araştırmamızda 20 günlük kısa zaman L-karnitin uygulamasının HDL-K üzerine istatistiki düzeyde önemli olmasa da dikkat çekici bir yükseliş göstermektedir. Annemarie ve ark (1989) tarafından hemodiyalizli çoçuklarda düşük doz L-karnitin uygulamasının lipit metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada da 5 ay boyunca haftada 3 kez düşük doz (5 mg/kg) L-karnitin uygulaması; tedaviden önce yüksek olan plazma trigliserit konsantrasyonunu tedavi süresi sonunda önemli miktarda düşürürken başlangıçta düşük olan HDL-K düzeyini ise önemli miktarda artırmıştır. Araştırıcılar, uzun dönem L-karnitin uygulamasının lipit metabolizmasını önemli düzeyde iyileştirdiğini vurgulamaktadırlar. Mevcut çalışmada incelenen lipit parametreleri üzerine L-karnitin uygulamasının istatistiki anlamda önemli bir etki göstermemesi uygulama süresinin kısa tutulmasına bağlanabilir.

Çalışmada kontrol ve L-karnitin gruplarında elde edilen trigliserit düzeyleri (sırasıyla 77,7 ve 72,5 mg/dl) arasında istatistiki bir farklılık belirlenmedi (Çizelge 32, Şekil 3.2). Lipit metabolizması üzerine L-karnitinin etkileri insan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır: Maebashi ve ark (1978) tip IV hiperlipoproteinemili insanlarda oral ve intravenöz 900 mg/gün L-karnitin uygulamasının serum trigliserit düzeyini önemli oranda düşürürken TK düzeyini etkilemediğini belirlemişler ve söz konusu etkiler, L-karnitinin dokularda serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu artırmasına bağlanmıştır. Sirtori ve ark (2000) tarafından hiperlipoproteinemi hastalarında yapılan bir araştırmada; L-karnitinin hastalarda lipid seviyelerini normalize ettiği belirtilmiştir. Söz konusu çalışmada, L-karnitin takviyesi (2g/gün/1 yıl) TK ve trigliserit düzeyini etkilemeksizin lipoprotein A seviyesini 18 hastanın 14'ünde azaltmıştır. Benzer sonuçlar taşıyan diğer bir çalışmada da (Derosa ve ark 2003); tip II diyabet teşhisi konulmuş hiperkolesterolemik insanlarda lipoprotein A seviyesinin 3 ay ve 6 ay boyunca günde 2 defa 1g L-karnitin verilmesiyle düzeldiği; TK, HDL-K, LDL-K ve trigliserit düzeylerinin ise değişmediği rapor edilmiştir. Pola ve ark (1980)'ın yaptığı bir çalışmada hiperlipoproteinemi tip II'li insanlarda L-karnitinin ağız yolu ile günde 3 g olmak üzere 40 gün süreyle verilmesi sonucunda, serum trigliserit ve TK düzeylerinde belirgin bir düşme görülmüştür. Rhew ve Sachan (1986) tarafından kronik alkolik ratlarda L-karnitinin artan dozu ile plazma ve hepatik lipit konsantrasyonundaki azalma arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir

çalışmada; ratlarda, diyetteki artan L-karnitin desteğinin toplam lipid ve trigliserit değerlerini önemli derecede düşürdüğü ve L-karnitinin lipotropik etkisinin doza bağımlı olduğu belirtilmektedir.

Yüksek yağlı diyetle beslenen tavşan ve maymunlarda, plazma trigliserit seviyesi artmakta, bu duruma serbest plazma L-karnitin konsantrasyonundaki artış eşlik etmektedir (Bell ve ark 1987). Konjenital hiperlipidemili tavşanlarda, L-karnitin uygulaması plazma trigliserit seviyesini yaklaşık % 5–40 oranında düşürmektedir (Harmeyer 2002).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmalarda (Elisaf ve ark 1998) L-karnitin uygulamasının sadece trigliserit seviyesini azaltıcı etkisi olduğunu savunurken Vesela ve ark (2001) ise TK ve LDL-K üzerine önemli düzeyde antihiperkolesterolemik etkiye sahip olduğunu belirtmektedirler. Suzuki ve Yamaraki (1982)'nin yaptığı bir çalışmada da hemodiyalizli hastalarda L-karnitinin yağ asitlerinin oksidasyonunda önemli düzeyde rol oynadığı belirtilmektedir.

Araştırmada serum LDL-K düzeyi değerlendirildiğinde; kontrol grubunda 9,8±1,3 mg/dl olarak belirlenen serum ortalama değeri, L-karnitin grubunda 7,7±1,0 mg/dl olarak belirlenmiştir. İstatistiki açıdan önemli bir farklılık bulunmasada L-karnitin grubunda bir düşüş olduğu görülmüştür (P>0,05) (Çizelge 3.1, Şekil 3.4). Diaz ve ark (2000) tarafından normal ve yüksek kolesterollü yem ile beslenen tavşanlarda plazma lipit seviyeleri üzerine L-karnitin uygulamasının etkilerinin araştırıldığı çalışmada hayvanlar; Grup 1 (standart diet), Grup 2 (standart diet+L-karnitin, 80 mg/kg), Grup 3 (Standart diet +% 0,5 Kolesterol) ve Grup 4 (Standart diet+ % 0,5 Kolesterol+ L-karnitin, 80 mg/kg) olarak ayrılmışlardır. 126 gün süren araştırmada plazma kolesterol, HDL-K, LDL-K düzeyleri açısından grup 1 ve grup 2 arasında önemli bir farklılığın bulunmaması bulgusu çalışmada elde edilen bulguyu destekler niteliktedir. Bununla birlikte sözkonusu çalışmada kolesterollü gruba L-karnitin uygulaması aynı parametreler üzerinde önemli düzeyde iyileştirmeye neden olmuştur. Araştırmada L-karnitinin hipokelseterolemik etkisi kolesterol esterlerinin sistemik yıkılımının artmasına, revers kolesterol taransportuna ve VLDL+LDL partiküllerinin fosfolifit yapılarının stabilizasyonuna bağlanmaktadır.

L-karnitin obezitede de önemli bir faktördür; karnitin içermeyen diyet lipitlerinin çoğu vücutta enerji metabolizmasında kullanılamayacağı için yağ asitlerinin birikimine, sonuçta obeziteye neden olmaktadır (Cha 2008). 100 obez hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (Lurz ve Fischer 1998), L-karnitin'in kilo konrolündeki etkileri değerlendirilmiştir. İki gruba ayrılan hastalardan birinci gruba sadece diyet (1200 kcal/gün) ve egzersiz programı uygulanırken diğer gruba diyet (1200 kcal/gün) ve egzersiz eşliğinde 4 hafta boyunca 3 g/gün L-karnitin verilmiştir. Obezlerde plesebo grubununkine göre, L-karnitin alımı ile vücut ağırlığında % 25 azalma ve vücut kitle indeksinde 1,5 düşme olmuştur. L-karnitin ve kontrol grubu arasında kilo kaybındaki farklılığın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda L-karnitin grubunda TK, LDL-K, plasebo ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşüş olmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre L-karnitin takviyesi optimal yağ oksidasyonunu desteklemiş ve buna bağlı olarak da vücut ağırlığında azalma sağlamıştır. Kaats ve ark (1992)'nın gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada ise yaşları 19–68 arasında değişen 40 obez katılımcıya 8 haftanın üstünde düşük kalorili bir diyet uygulanmış ve vücut ağırlığında anlamlı düzeyde olumlu sonuçlar alınamamıştır. Bununla birlikte, bu hastalara yüksek lifli bisküvi, krom pikolinat (600 mg/gün) ve L-karnitin (200 mg/gün) verildiğinde; vücut yağ oranı, vücut ağırlığı, kan TK ve LDL-K değerlerinde önemli düzeyde azalma görülmüştür.

Ratlarda yapılan bir çalışmada (Patel ve ark 2008) 6 hafta boyunca günde 600 mg/kg düzeyinde L-karnitin uygulaması serum TK ve trigliserit düzeylerinde önemsiz azalmaya yol açmıştır. Çetin ve ark (2003) kuzularda farklı iki dozda L-karnitin uygulaması (100 ve 200 mg/gün sırasıyla) yaptıkları çalışmanın 25. gününde total kolesterol, 25 ve 45. günlerinde ise trigliserit seviyelerini kontrol grubununkine göre her iki L-karnitin grubunda da daha düşük olarak belirlemişler, sonuç olarak; lipit metabolizması üzerine L-karnitin'in önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Yine aynı araştırıcılar (Çetin ve ark 2003) söz konusu bulguların "L-karnitinin lipit sindirilebilirliliğini iyileştirdiği ve lipit kullanımını artırdığı" hipotezini desteklediğini belirtmektedirler.

LaCount ve ark (1995) L-karnitin uygulamasının plazma ve karaciğerde L-karnitin konsantrasyonunu artırdığını, lipit sindirilebilirliliğini düzelttiğini, diğer bir çalışmalarında ise (LaCount ve ark 1996) plazma total kolestrerol konsantrasyonun,

L-karnitin seviyesindeki artışa paralel olarak orantılı bir düşüş gösterdiğini kaydetmektedirler.

Shimura and Hasegawa (1993) L-karnitin uygulamasının; yüksek yağlı diyet uygulanan ratlarda hem karaciğer hem serumda trigliserit ve TK konsantrasyonlarını azalttığını rapor etmişlerdir. Kaçar ve ark (2010) tarafından yapılan bir çalışmada gebeliğin son bir ayı içerisinde bulunan keçilerde L-karnitin uygulamalarının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırılmış olup gruplar gruplar arasında serum trigliserit ve TK düzeyleri açısından istatistiksel bir fark tespit edilmediği ($P > 0,05$), bununla birlikte deney grubundaki keçilerde serum NEFA (Non Esterified Fatty Acid) seviyesinin, doğum öncesi iki haftalık dönemde kontrol ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte aynı çalışmada ikiz yavrular taşıyan keçilere L-karnitin ilave edildiğinde doğum öncesi üçüncü ve dördüncü haftalarda NEFA ve TK seviyesininin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum L-karnitinin mitokondriyel membranlardan açil gruplarını taşımadan sorumlu olan lipit metabolizmasını sitümüle ettiği biyolojik mekanizmasıyla açıklanabilmektedir. LaCount ve ark (1995) tarafından her bir sığır için besine 6 gr L-karnitin ilave edildiği bir çalışmada kan NEFA seviyesinin düştüğünü belirlemişlerdir.

L-karnitin yüklemesi konusunda yapılan bir çalışmada 14 gün süreyle günde 4 gr iki doz yapılan yüklemenin bisiklet yarışma performansına anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Barnett ve Costill 1994). Gallaway ve Abromowicz (2002) 2 hafta boyunca günde 3 gr L-karnitini 3 doza bölerek yaptıkları yükleme sonucunda 10 futbolcu ve 10 buz hokeyci sporcunun dayanıklılık performansına karşı etkisiz olduğunu gözlemlemişlerdir. Wyss ve Gazit (1990) yedi gün süresince ve değişik aralıklarla günde 3 gr L-karnitinin deneklerin güç ve toplam enerji değerlerinde bir artışa, solunum katsayılarında ise önemli bir azalmaya sebep olduğu sonucuna varmışlardır. Heinonen (1996) ise atletlerin ve sağlıklı bireylerin egzersiz performansını artırmak için L-karnitin kullanmalarının hiç bir bilimsel temele dayanmadığını ve gereksiz olduğunu iddia etmiştir. Buna karşın Karlic ve Lohninger (2004) ise L-karnitinin egzersiz performansını artırdığını rapor etmektedirler. 1500 m koşu performansı üzerine L-karnitin'in etksinin araştırılmasının amaçlandığı çalışmada, L-karnitin kullanmadan önce ve kullandıktan sonraki kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı

(P<0,05) fark bulunurken trigliserit konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunamadığı rapor edilmektedir (Dündar 2007).

Uysal ve ark (1999) Japon bıldırcınlarının rasyonlarına L-karnitin ilavesinin bazı kan parametreleri, TP, TK ve trigliserit konsantrasyonları üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları araştırmada; deneme grubunda serum trigliserit ve TK düzeylerinde kayda değer bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Yağ asitlerinin oksidasyonunda esansiyel bir rol alması nedeniyle L-karnitin'in önemli bir lipid-düşürücü etken olduğu insan ve hayvanlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarla da gösterilmiştir (Pola ve ark 1980, Rebouche ve ark 1986, Rhew ve Sachan 1986). Bell ve ark (1987)'nın hiperlipidemik tavşanlarda yapmış oduğu bir çalışmada, L-karnitin ilavesi plazma L-karnitin seviyesini önemli düzeyde artırmış, TK konsantrasyonunu değiştirmezken, trigliserit düzeyini ise anlamlı oranda düşürmüştür.

Citil ve ark (2009) Tuj koyunlarında yapmış oldukları bir çalışmada hayvanlara 3 hafta boyunca 500 mg düzeyinde L-karnitin vermişlerdir. Sonuç olarak çalışmada serum trigliserit, üre ve kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre deneme grubunda önemli oranda azalma göstermiştir. Araştırıcılar L-karnitinin bu etkisini mitokondriyel membranlardan açil grubunun transferiyle lipit metabolizmasının stimülasyonuna bağlamaktadırlar.

Bu çalışmada 20 gün süreyle ve günde 75 mg/kg L-karnitin uygulaması serum TP konsantrasyonunu anlamlı olarak artırmıştır (P<0,05) (Çizelge 3.1, Şekil 3.5). L-karnitin enerji oluşum mekanizmasında uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyel oksidasyonunda önemli bir rol oynadığı için vücutta protein birikimini stimüle etmektedir (Kita ve ark 2002). Araştırmadaki plazma protein miktarındaki artışa bu mekanizmaya bağlanabilir. Broyler hindi rasyonlarına L-karnitin ilavesinin performans, kan parametreleri ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri'nin araştırıldığı bir çalışmada hindi yemlerine 10 hafta süreyle ve farklı düzeylerde (0, 50, 100 ve 150 mg/kg/gün) L-karnitin katılmasının kan serumunda TP, TK ve trigliserit düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bulgusu; TK ve trigliserit düzeyleri yönünden araştırmamızı destekler nitelikte iken TP düzeyi açısından farklılık arz etmektedir (Erol ve Yalçın 2009). Yine L-karnitin, asetilmetiyonin, vitamin E ve vitamin B_{12} kombinasyonunun sığırlarda bazı klinik,

hematolojk ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi sonrasında sadece TP düzeyinde istatistiksel olarak bir azalma belirlenmiştir ($P<0.05$) (Arslan ve ark 2008). Bununla birlikte Burtle ve Liu (1994)'nun yayın balıklarında yapmış oldukları bir çalışmada; diyete L-karnitin ve lizin ilavesinin vücut lipit içeriğini azaltırken protein içeriğini artırdığı rapor edilmektedir. Dikel ve ark (2010) L-karnitin ilave edilen Gökkuşağı Alabalığında kas protein oranının arttığını belirtmektedirler. Merinos Koyunlarda yapılan bir çalışmada 49 gün boyunca rasyona günlük 100 ve 200 mg/kg L-karnitin ilavesinin besin alımı ve canlı ağırlık kazancı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Petek ve Deniz 2000). 23-35 günlük domuz yavrularında günde 250-1250 mg/kg canlı ağırlık miktarlarında farklı L-karnitin ilavelerinin yapıldığı bir çalışmada, L-karnitinin büyüme, karkas ham proteini ve lipit ile protein artışı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Owen ve ark 2001). Li ve ark (1999) tarafından 35 günlükken sütten kesilen domuz yavrularında yapılan bir çalışmada L-karnitin ilavesini takiben 14. günde serum protein seviyesinin önemli derecede yükseldiği belirtilmektedir.

Citil ve ark (2009)'nın koyunlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada serum protein düzeyi L-karnitin uygulamasından etkilenmemiştir buna rağmen albumin miktarı önemli düzeyde artmıştır. Chapa ve ark (2001) ise kuzularda L-karnitin uygulamasının albunin konsantrasyonunu etkilemediğini rapor etmektedir.

Çetin ve ark (2003)'nın kuzularda farklı iki dozda ve 45 gün boyunca diyete L-karnitin uygulaması (100 ve 200 mg/gün sırasıyla) yaptıkları araştırmada serum TP seviyesi bu uygulamadan etkilenmemiştir. Yine Kita ve ark (2002)'nın civcivlerde yapmış oldukları bir çalışmada, farklı dozlarda L-karnitin ilavesinin (200, 500,1000 mg/kg) serum TP düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

Yapılan bir araştırmada L-karnitinin 6 haftalık broyler dişi hindi rasyonlarına on haftalık deneme süresince 50, 100, 150 mg/kg düzeylerinde ilavesinin; serum TP, TK ve trigliserit düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Erol ve Yalçın 2009). L-karnitin β-oksidasyon için iç mitokondriyel membranda uzun zincirli yağ asitlerinin döngüsünde ve sonrasında da oksidatif fosforilasyonla ATP üretiminde önemli fizyolojik rol oynamaktadır. Ayrıca L-karnitin mitokondrinin

dışına asetil L-karnitin transportu esnasında sitoplazmaya asetil-KoA'yı taşımaktadır (Carter ve ark 1995). Böylece L-karnitin hücrelerde yüksek enerjili fosfat havuzunu iyileştirmektedir. Hiperlipidemik durumlarda kan ve dokularda L-karnitin konsantrasyonu azalmaktadır (Seccombe ve ark 1987). Diyabetik ratlarda L-karnitin uygulamasının L-karnitin, trigliserit ve TK konsantrasyonlarını normal düzeye getirdiği rapor edilmektedir (Irat ve ark 2003). Yine hiperkolesterolemik tavşanlarda; L-karnitinin antioksidan ve lipit düşürücü etkisinden dolayı aterosikloretik lezyonların gelişimini engellediği gösterilmiştir (Sayed-Ahmed ve ark 2001). Yine L-karnitinin lipit metabolizmasına olan direkt etkisiyle hemodiyaliz hastalarında TK ve trigliserit düzeylerinde önemli oranda düşüşler gözlenmiştir (Mitwalli ve ark 2005).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada, *adlibitum* beslenen sedanter ratlarda 20 gün boyunca (kısa dönem) 75 mg/kg/gün dozunda L-karnitin uygulamasının lipit metabolizması üzerine istatistiki düzeyde etkisinin olmadığı görüldü. Buna karşın, L-karnitin uygulamasının plazma TP düzeyi üzerine önemli etkisi olduğu belirlendi. L-karnitin uygulamasının lipit metabolizması üzerindeki etkilerinin daha detaylı ortaya konulabilmesi için çeşitli egzersiz ve farklı diyet programları ile farklı dozlarda ve uzun dönem L-karnitin uygulamasını içeren daha geniş kapsamda çalışmaların gerçekleştirilmesinin gerektiği kanaatine varıldı.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

L- L-karnitin Uygulamasının Ratlarda Bazı Lipit Parametreleri Üzerine Etkisi

"Umut UMUTLU"

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2012

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

Çalışmada, materyal olarak sağlıklı 20 adet Wistar ırkı erkek rat kullanıldı. Kontrol (n=10) ve deneme (n=10) olmak üzere iki gruba ayrılan ratlarda deneme grubunu oluşturan her hayvana 20 gün süresince 75 mg/kg/ gün dozunda L-karnitin oral olarak içme suyuna ilave edilerek uygulanmıştır. Her iki grubu oluşturan hayvanlardan 20. günde alınan kanlardan elde edilen serum örneklerinden analizler yapıldı.

Alınan kan örneklerinde serum Total kolesterol, HDL-K, LDL-K, Trigliserit, Total protein düzeyleri belirlendi. İncelenen parametrelere ilişkin verilerin istatistiksel analizleri, gruplar arası farklılıkların önemini belirlemek için t-testi kullanıldı.

Kontrol grubu lipid profilinde; total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K düzeyleri sırasıyla 70,6±5,0; 77,7±8,0; 31,9±3,6; 9,8±1,3 mg/dl ve TP konsantrasyonu 4,92±0,15 g/dl olarak belirlenmiştir. L-karnitin grubun, total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K düzeyleri ise sırasıyla 63,7±5,5; 72,5±5,8; 42,3±3,9; 7,7±1,0 mg/dl ve TP konsantrasyonu 5,49±0,12 g/dl olarak bulunmuştur.

Çalışmada kısa dönem L-karnitin uygulamasının ratlarda serum total protein seviyesini önemli düzeyde yükseltirken ($P<0.05$), total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit konsantrasyonları üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ve serum lipit metabolizmasına ilişkin parametreleri değiştiremeyeği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: L-karnitin; Lipit Profili; Rat.

7. SUMMARY

The effect of L-carnitine administration on some lipid parameters of rats

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

20 Wistar male rats were used as materials in this study. The rats were seperated into two grops as control (n=10) and test group (n=10). The animals in the test group were given 75 mg/kg/d L- carnitine added to their drinking water for 20 days. The blood serum samples taken from both groups on the 20th day of the investigastion was analyzed.

Total Cholesterol, HDL-K, LDK-K, Triglyceride and Total protein levels of blood serum taken were determined. t-test were used to determine the importance of differences between the groups.

In the control lipid profile the levels of total cholesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C were 70,6±5,0; 77,7±8,0; 31,9±3,6; 9,8±1,3 mg/dl respectively and TP concentration was 4,92±0,15 g/dl. In the L-carnitine group the levels of total cholesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C were 63,7±5,5; 72,5±5,8; 42,3±3,9; 7,7±1,0 mg/dl respectively and TP concentration was 5,49±0,12 g/dl.

In the study it was determined that the short term L- carnitine treatment increased significantly the serum total protein level of the rats ($P<0.05$), while it did not have an important effect on the Total cholseterol, HDL-K, LDL-K and Triglyceride concentrations; and it couldn't change the parameters related to serum lipid metabolism.

Key words: L- carnitine; Lipid Profile; Rat.

8. KAYNAKLAR

1. Annemarie G, Monika B, Peter F. Effect of low lose suplementation of l-carnitine on lipid metabolism in hemodialyzed children. Kidney Int Vol Supp, l989;27:256-258.
2. Anonymous. What is L-carnitine? Agro food industry hi-tech, prepared by dr. Oresta Piccolo ve Lonza Ltd, January-February, 2003a.
3. Anonymous. Historical background of l-carnitine. Lonza Ltd. 2003b.
4. Anonymous. Sources of l-carnitine. Agro food industry hi-tech, prepared by dr. Oresta Piccolo veLonza Ltd. January-February, 2003c.
5. Anonymous. L-carnitine deficiency. Agro food industry hi-tech, prepared by dr. Oresta Piccolo ve Lonza Ltd, January-February, 2003d.
6. Arduini A, Tyurin V, Tyuruna Y, Martelli EA, Molajoni F, Federici G. Acyl-traficking in membrane phospolipid fatty acid from the acyl-l-carnitine pool to membrane phospholipids in intact human erythrocytes. İn:27. Hemodialysis patients. Biochem Biophys Res Commun, 1992;187:353-358.
7. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitocondria and removes toxic acyls from xenobiotics. Drugs Exp Clin Res, 2001;27(1):27-49.
8. Arslan HH, Nisbet C, Sarıpınar D, Çenesiz M. Sığırlarda asetilmetiyonin, l-karnitin, vitamin E ve vitamin B12 kombinasyonunun bazı klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi. YYÜ Vet Fak Dergisi, 2008;19(1):9-I4.
9. Asadian A, Mirhadi SA, Mezes M. Seasonal variation in the concentration of vitamins A and E in the blood plasma of fat-tailed sheep. Acta Vat Hung 1995;43 (4):453-461.
10. Barnett C, Costill DL. Effect of l-carnitine suplementation on muscle blood carnitine content and lactate accumulation during High-İntensty sprint cycling", Int Jour Of Sports Nutrition, 1994;4(3):280-288.
11. Baumgartner M, Blum L. L-carnitine. l-versus or d, Occurence, Metabolism, Biosynthesis, Animal Feeding Studies, Regulations, Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel. 1997a;pp:1-7.
12. Baumgartner M, Blum L. L-carnitine. carnitine-chemistry, biological function and deficiencies. Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH–4002, Basel. 1997b;pp:1–8.
13. Baumgartner M, Blum. L: Feedstuff, typical l-carnitine contents in feedstuff. Feeds without Animal Meal: is Adequate L-carnitine Provision Stil Safeguarded? Lonza Ltd. Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel, 1997c; pp:1-5.
14. Bell FP, Raymond TL, Patnode CL. The influence of diet and carnitine supplementation on plasma carnitine cholesterol and triglyceride in WHHL, Netherland Dwarf and New Zealand rabbits. Comp Biochem Physiol. 1987;587–591.
15. Benevenga NJ, Steinmann-Goldsworthy JK, Crenshaw TD, Oole J. Utilization of medium-chain triglycerides by neonatal piglets: I. Effects on milk consumption and body fuel utilization. J Anim Sci. 1989;3331–3339.
16. Bevretti G, Diehm C, Lambert D. European Multicenter Study On Propionyl-L-carnitine In Intermittent Claudication. J Am Coll. Cardiol, 1999;34(5):1618-1624.
17. Bieber LL. Carnitine. Ann Rev Biochem, 1998;57: 261-283.
18. Borum PR. Carnitine. Ann Rev Nutr, 1983;3:233-259.
19. Brass EP.Supplemental Carnitine Exercise. Am J Clin. Nutr. 2000;72(2Suppl):618- 623.
20. Bravo E, Flora L, Cantafora A, De Luca V, Tripodi M, Avella M, Botham M. The Influence of dietary saturated and unsaturated fat on hepatic cholesterol metabolism and the biliary excretion of chylomicron cholesterol in the rat. Biochimica et Biophysica Acta. 1998;1390:134-148.
21. Bremer J. carnitine-dependent pathways in heart muscle. In: DeJong JW and Ferrari R (Eds). The Carniitine System; a New Therapeutical approach to cardiovacyular diseases. Boston Kluwer Acdemic Press, Dordrecht, 1995;7–20.
22. Bremer J. Carnitine-metabolism and function. Physiol Rev. 1983;63:420-1480.
23. Brindle NP, Zammit VA, Pogson CI. Regulation of carnitine palmitoyltransferase activity by malonyl-CoA in mitochondria from sheep liver, a tissue with a low capacity for fatty acid synthesis. Biochem J. 1985;232:177-182.
24. Brockhuysen J, Baudine A, Deltour G. Effect of carnitine on acidosis and ketosis induced by lipid perfusions in dogs during starvation. Biochim Biophys Acta 1965;106:207-210.
25. Brown MS, Goldstein JL. Siperstein MD. Regulation of cholesterol synthesis in normal and maligant tissue. Fed proc. 1973;32: 2168.

26. Brown WV. High-density lipoprotein and transport of cholesterol and triglyceride in blood. J Clin Lipidol. 2007 Mar;1(1):7–19.
27. Brzostowski H, Milewski S, Wasilewski A, Tanski Z. The Influence of the reproductive cycle on levels of some metabolism indices in ewes. Arch Vet Pol. 1995;35(1-2):53-62.
28. Burtis CA, Ashwood ER. Clinical Chemistry, Second Ed. WB. Newyork, Saunders Company, USA. 1994.
29. Burtle JG, Liu Q. Dietary carnitine and lysine affect channel catfish lipid and protein composition. J World Aquacult Soc. 1994;25:169–174.
30. Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. J Child Neurol. 1995;10(suppl 2):S3–7.
31. Casciani CU, Caruso U, Cravotto E, et al. Effect of L-carnitine on lipid pattern in haemodialysis. Lancet. 1980;316:1309–10.
32. Cha YS. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:306–8.
33. Champee P, Harvey RA. Biochemistry From Lippincott's Illustrated reviews. 1997.
34. Chapa AM, Fernandez JM, White TM, Bunting LD, Gentry LR, Lovejoy JC, Owen KQ. Influence of dietary carnitine in growing sheep fed diets containing non-protein nitrojen. Small Rum. Res. 2001;40: 13–28.
35. Citil M, Karapehlivan M, Erdogan HM, Yucayurt R, Atakisi E, Atakisi O. Effect of orally administered l-carnitine on selected biochemical indicators of lactating Tuj-ewes Small Ruminant Research. 2009;81:174–177.
36. Clarkson P. Nutritional ergogenic aids carnitine. International Journal Of Sports Nutrition. 1992;2:185-190.
37. Coşkun Ö, Öter S. Karnitin: Genel bilgiler ve egzersiz ile ilişkisi; fizyolojik ve morfolojik etkileri. Eğitimde-Bilimde-Haberde Sağlık, 2001;3(1);11-22.
38. Cromwell WC, Otvos JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease, Journal of clinical lipidology, 2004;381-387.
39. Cronholm T, Norman A. Bile acids and steroid sulphates in serum of patients with infectious hepatitis. scandanivian journal of gastroenterology. 1970;5:297-303.
40. Cruciani RA, Dvorkin E, Hornet P. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: A Preliminary analysis. Ann N YAcad Sci. 2004;1033:168-176.
41. Çatalyürek H, Hazan E, Uğurlu B ve ark. Kardiyoplejik solüsyonlara eklenen karnitinin miyokard koruması üzerindeki etkileri. Türk Kardiol Dern Arş. 1996;24:399-404.
42. Çetin M, Petek M, Polat Ü ve Yalçın A. Effects of dietary carnitine supplementation on plasma carnitine and some serum biochemical parameters in lambs. Revue Med Vet. 2003;154,3:195-198.
43. Çitil M. Veteriner Hekimlikte Karnitin . Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 2002;8:(1),77-82.
44. Dal Negro R. Changes in physical performance of untrained volunteers: Effects of l-carnitine. Clinical Trials Journal, 1986;23: 242-248.
45. De Grooth GJ, Klerkx A, et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. J Lipid Res. 2004;45:1967–1974.
46. De Vivo DC. Tein I. primary and secondary disorders of carnitine metabolism. International Pediatrics. 1990;5:134-141.
47. Dean L, Mcentrye JR, Bethesda MD. The Genetic landscape of diabetes. National Library Of Medicene(US). 2004.
48. Deng K, Wong CW, Nolan JV. Long-term effects of earlylife dietary l-carnitine on lymphoid organs and immune responses in leghorn-type chickens. J Anim Physiol AnimNutr. 2006;90:81-86.
49. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A. The Effect of l-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2003;25: 1429-1439.
50. Diaz M, Lopez F, Hernandez F, Urbina JA. L-Carnitine effects on chemical composition of plasma lipoproteins of rabbits fed with normal and high cholesterol diets. Lipids. 2000;35(6):627-32.
51. Dikel S, Ünalan B, Eroldoğan OT, Hunt AÖ: Effects of dietary l-carnitine supplementation on growth, Muscle Fatty acid Composition and Economic Profit of Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss). Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences. 2010;10:173-180.
52. Di Palma JR. Carnitine Deficiency. Am Fam Physician. 1998;38:243-51.

53. Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterifi cation of plasma non esterifi ed fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease . Diabetes Metab. 2003;29:478–85.
54. Dönder E, Çolak R, Karaoglu A, Ayhan O, Özkan Y. The Efficacy of l-carnitine treatment in dilated cardiomyopathy. Tr J of Medical Sciences. 1998;28:619-623.
55. Drackley JK, Beitz DC, Young JW. Regulation of in vitro palmitate oxidation in liver from dairy cows during early lactation. J Dairy Sci. 1991;74:1884-1892.
56. Durington P, Sniderman A. Hiperlipidemi. Fast Facts Health Pres, 2001.
57. Dündar U. Antrenman teorisi: 5. baskı, Ankara; Nobel yayın dağıtım. 2007. ISBN 978-975-591-514-2.
58. Elisaf M, Bairaktari E, Katopodis K, et al. Effect of r-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 1998;18:416-421.
59. Erol H, Yalçın S. Broyler hindi rasyonlarına L-karnitin ilavesinin performans, kan parametreleri ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2009;56.275-281.
60. Evangeliou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit - When supplementation is necessary? Curr Pharm Biotechnol. 2003;4:211-219.
61. Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. J Nutr.1988;118:541-547.
62. Ferrari R, Dimuro S, Sherwood G. L-carnitine nd it's rolein medicine: From function to
63. Therapy. London, San Diego, Academic Press. 1992;pp:433.
64. Foster CV, Harris RC. Plasma carnitine concentrations in the horse following oral supplementation using a triple dose regime. Equ Vet J 1989;21:376-377
65. Fritz IB, Arrigoni-Martelli E. Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system. Interactions with membranes. Trends Pharmacol Sci 1993;14:355-360.
66. Fürll M, Teufel EM, Citil M, Harmeyer J. Zur bedeutung von carnitin bei hochleistungskühen im peripartalzeitraum.Schubert R, Flachowsky G, Bitsch R, Jahreis G. (Eds.) Vitamin und zusatzstoffe in der ernährung von mensch und tier. Verlag Gebrüder Franke KG, Gera, 1999;223-228.
67. Gallaway SDR, Abromowicz WN. Effects of acute and cronic l-carnitine administration on substrate metabolism in endurance athletes. American College At Sport Medicine. 2002;34(5):231.
68. Garzya G, Corallo D, Fıore A. Evaluation of the effects of lacetylcarnitine on senile patients suffering form depression. Drugs Exp Clin Res. 1990;16:101-106.
69. Goa KL, Brogden RN. L-Carnitine. Drugs. 1987;34:1-24.
70. Gökçe R, Akkuş İ, Yöntem M, Ay M, Gürel A, Çağlayan O, Bodur S. Effects of dietary oils on lipoproteins, lipid peroxidation and thromboxane A2 production in chicks. Turk J Vet Anim Sci. 2000;24,473-478.
71. Graham AS, Hatton RC. Creatine: A Rewiew of efficiency and safety. J Am Pharm Assos, Now-Dec, 1999;3986:803-810.
72. Grum DE, Drackley JK, Younker RS, LaCount DW, Veenhuizen JJ. Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. J Dairy Sci. 1996;79:1850-1864.
73. Harmeyer J, Schlumbohm C. Studies about the degradation of L-carnitine in the sheep rumen and its absorption by the rumen epithelium (abstract). Proc. of the 11th Int. Conf. on Prod. Diseases. in Farm Animals ICPD). The Royal Vet Coll Copenhagen. 2001;39.
74. Harmeyer J. The Physiological role of l-carnitine. Lohmann information. 2002;27:15-21.
75. Harmeyer J: Use of l-carnitine additions in domestic animal feeds. Lohmann information. 2003;28:1-9.
76. Hausenblasz J. Acs M, Petri A, Mezes M. Effect of l-carnitine on some metabolic parameters of foals. Allattenyesz Takarmonyozas (Hung). 1996;45:397-403.
77. Heinonen OJ. Carnitine and physical exercise. Sports Med. 1996;22:109-132.
78. Hendler SS, Rorvik DR. PDR For nutritional supplements. Montvale: Medical Economics Company, 2001.
79. Heo K, Odle J, Lın X, Van Kempen T, Han IK. Effect of l-carnitine and medium-chain triglycerides on plasma and urinary carnitine in newborn piglets. Annual Swine Report, North Carolina State University, Coll. Agric. & Life Sci. 2001;6 pg.
80. Heurtas R. Respiratory chain enzymes in muscle of endurance athletes. Effect Of L-Carnitine. Biochem Biopphys Commun. 1992;188:102-106.

81. Hocquette JF, Bauchart D. Intestinal absorption, blood transport and hepatic and muscle metabolism of fatty acids in preruminant and ruminant animals. Reprod Nutr Dev. 1999;39:27-48
82. Hoppel C. The physiiological role of L-carnitine. In: R. Ferrari, S. DiMauro and G. Sherwood (Eds.) L-carnitine and its role in medicine: From function to threapy. London, New York, Academic Press, 1992a;pp.1-19.
83. Hoppel C, L-carnitine and it's role in medicine: From function to therapy. London, San Diego, Academic Pres, 1992b;pp:5-19.
84. Irat AM, Aktan F, Ozansoy G. Effects of l-carnitine treatment on oxidant/ antioxidant state and vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. J Pharm Pharmacol .2003;55:1389–95.
85. Javierre C, Lizarrago MA. Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150m race. Rev Esp Phys Dec, 1997;53(4):343-348.
86. Johnson RK. Canine hyperlipidemia. In: Textbook Of Veterinary Internal Medicine, Ed. Ettınger, S.J., 3 rd Ed., Philadelphia, WB Saunders Co. 1989;203-208
87. Jones LL. McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: Role in brain. Prog. Lipid Res. Epubahead Of Print, Aug, 2009;28.
88. Kaats GR, Wise JA, Blum K, Morin RJ, Adelman JA, Craig J, Croft HA. The short-term therapeutic efficacy of treating obesity with a plan of improved nutrition and moderate caloric restriction. Curr Ther Res. 1992;51:261-274.
89. Kaçar C, Zonturlu AK, Karapehlivan M, Arı U, Öğün M, Çitil M. The effects of l-carnitine administration on energy metabolism in pregnant Halep (Damascus) goats Turk J Vet Anim Sci. 2010;34(2):163-171.
90. Karadeniz A, Simsek N, Cakir S. Haematological effects of dietary l-carnitine supplementation in broiler chickens. Revue M V. 2008;8-9,437-443.
91. Karayaylalı İ, Güvenç B, Tamer L. Kronik hemodializ hastalarında l-karnitin ilavesinin lipid profili, Ca+2Mg+2ATPaz, Na+K+ATPaz ve intrasellüler Ca+2 üzerine etkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1997;22(3):152-157.
92. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of c-carnitine in athletes: Does it make sense? Nutrition. 2004;20:709-715.
93. Kayaalp O. Rasyonel tedavi açısından tıbbi farmakoloji. Cilt- 1 Hacettepe –Taş,Nobel yayın evi, 2000.
94. Kendler BS. Carnitine: An overview of its role in preventive medicine. Prev Med, 1986; 15:373-90.
95. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. Biochim Biophys Acta. 2000 Jun 26;1486(1):1-17.
96. Kim E, Park H, Cha YS. Exercise training and supplementation with carnitine and antioxidants increases carnitine stores, triglyceride utilization, and endurance in exercising rats. J Nutr Sci Vitaminol. 2004;50:335-343.
97. Kita K, Kato S, Amanyaman M, Okumura J, Yokota H. Dietary l-carnitine increases plasma insulin-like growth factor-I concentration in chicks fed a diet with adequate dietary protein level. Br Poult Sci. 2002 Mar;43(1):117-21.
98. LaCount DW, Ruppert LD and Drackley JK. Ruminal degradation and dose response of dairy cows of dietary L-carnitine. J Dairy Sci. 1996;**79**:260-269.
99. LaCount DW, Drackley JK, Weigel DJ. Responses of dairy cows during early lactation to ruminal or abomasal administration of l-carnitin. J Dairy Sci. 1995;78:1824-1836.
100. Lango R, Smolenski RT, Narkievvicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydlowska W. Influence of l-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism andnfunction in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res. 2001; 51(1):21-9.
101. Lee Diana M. A Simple and sensitive method in using the ratios of cholestryl ester molecular species as indexes of oxidative stress in plasma and lipoprotein fractions. Atherosclerosis. 1999;146:221-235.
102. Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA. The effect of enteral Carnitine administration in humans. Am J Clin Nutr. 1992;55:838-845.
103. Li D, Qiao Q, Johonson EW, Jiang J, Wang F, Blum R ve Alle G. Effect of l-carnitine and source of dietary fat on graowth performance and serum biochemical parameters of piglets weaned at 35 days of age. Asian- Aus J Anim Sci. 1999;Vol 12, no.8:1263-1272.
104. Liscum L. Cholesterol biosynthesis IN " D.E. Vance and J.E. Vance (Eds.) Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. Elsevier Scönience B.V. 4th edition. Berlin, 2002;volume 36:Pages 409-431.

105. Liu J, Head E, Gharıb AM. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-l-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. Proc Natl Acad Sci. 2002;99(4):2356-2361.
106. Lurz R, Fischer R. Carnitin zur unterstützung der gewichtsabnahme bei adipositas. Aerztez. Naturheily, 1998;39:12-15.
107. Maebashi M, Kawamura N, Sato M, et al. Lipid-lowering effect of carnitine in patients with type-IV hyperlipoproteinaemia. Lancet. 1978;2:805-807.
108. Malaguarnera M, Vacante M, Avitabile T, Malaguarnera M, Cammalleri L, Motta M. L-carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with diabetes. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89(1):71-6.
109. Malone JI, Schocken DD, Morrison AD, Gilbertbartness E. Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiencies. J Diabetes Complications. 1999;13(2):86-90.
110. Marconi C. Effects of l-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. Eur J Appl Physio. 1985;154:131-135.
111. Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Alam A. L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2005;16:17–22.
112. Mizutani H, Sako T, Toyoda Y, Kawabata T, Urumuhang N, Koyama H, Motoyoshi S. Preliminary studies on hepatic carnitine palmitoyltransferase in dairy cattle with or without fatty liver. Vet Res Commun. 1999;23:475-480.
113. Molstad P, Bohmer T, Eiklid K. Specificity and characteristics of the carnitine transport in human heart cells (CCL 27) in culture. Biochim Biophys Acta. 1977;471:296.
114. Negrao CE, Ji LL, Schauer JE, Nagle FJ, Lardy HA. Carnitine supplementation and depletion: tissue carnitines and enzymes in fatty acid oxidation. J Appl Physiol. 1987;63:315-321.
115. Nemoto S, Aoki M, Dehua C, Imai Y. Effects of carnitine on cardiac function after cardioplegic ischemia in neonatal rabbit hearts. Ann Thorac Surg. 2001;71:254-9.
116. Nizamlıoğlu M. Lipidler "Biyokimya". İkinci Baskı, Konya, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınevi Ünitesi, 2000;216-264.
117. Orzali A, Donzelli F, Enzi G, Rubaltelli FF. Effect of carnitine on lipid metabolism in the newborn. I. Carnitine supplementation during total parenteral nutrition in the first 48 hours of life. Biol Neonate. 1983;43:186–90.
118. Owen KQ, Kimi IH, KiM CS. The role of L-carnitine in swine nutrition and metabolism. Korean J. Anim. Nutr. and Feedstuffs. 1997;21:41-58.
119. Owen KQ, Nelssen JL, Goodband RD, Tokach MD, Friesen KG. Effect of dietary L-carnitine on growth performance and body composition in nursery and growing-finishing pigs. J Anim Sci. 2001;79:1509-1515.
120. Owen KQ, Smith JW, Nelssen JL, Goodband RD, Tokach MD, Griesen KG, Blum SA. The effect of L-carnitine on growth performance and carcass characteristics of growing-finishing pigs. Swine Day. 1994;161-164.
121. Önal A, Astarcıoğlu H, Örmen M, Atila K, Sarıoğlu S. Sıçandaki renal iskemireperfüzyon hasarında l-karnitinin koruyucu etkisi. Ulus Travma Derg, 2004; 10(3):160-167.
122. Patel J, Goyal R, Bhatt P. Beneficial effects of levo-carnitine on lipid metabolism and cardiac function in neonatal streptozotocin rat model of diabetes Int J Diabetes & Metabolism. 2008;16:29-34 .
123. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine and carnitine esters in plasma and adipose tissue of chronic uremic patients undergoing hemodialysis. Metabolism. 1983;32:806–9.
124. Pepine CJ. The Therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. Clin Ther. 1991;13(1):2-21.
125. Petek M, Deniz A. The effect of L-carnitine on lamb performance and main carcass traits. Lalahan Hayvancilik Arastirma Enstitusu Dergisi. 2000;40:57-63.
126. Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalıngham K, Kanfer JN, Mcclure RJ. Clinical and neurochemical effects of acetyl-l-carnitine in alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 1995;16(1):1-4.
127. Pettigrew JESG, Cornelius RL, Moser TR, Heeg H, Hanke E, Miller KP; Hagen CD. Effect of oral doses of corn oil and other factors on preweaning survival and growth of piglets. J Anim Sci. 1986;62:601-612.
128. Pola P, Savi L, Grilli M. Carnitine in the therapy of dyslipidemic patients. Curr Ther Res. 1980;27:208-215.
129. Pola P. Statistical evaluation of long-term l-carnitine therapy in hyperlipoprotein emias. Drugs Exp Clin Res. 1983;9:925-934.

130. Pons R, Carrozzo R, Tein I. Deficient muscle carnitine transport in pimary crnitine dficiency. Pediatr Res. 1997;42: 583-587.
131. Raziola R, Scrutinio D, Mangini SG. Propionyl l-carnitine a new compound in the metabolıc approach to the treatment of effort angina. Int J Cardiol. 1992;34:167-72.
132. Rebouche CJ, Paulson DL. Carnitine metabolism and function in humans. Ann Rev Nutr. 1986;6:41- 66.
133. Rebouche CJ. Carnitine function and requirements during the life cycle. FASEB J. 1992;6:3379-3386.
134. Rebouche CJ. Carnitine. Nutrition in health and disease. 9th Ed. Baltimore. Williams And Wilkins. 1999;505-512.
135. Rebouche J, Chenard CA. Metabolic fate of dietary L-carnitine in human adults - identification and qualification of urinary and faecal metabolites. J. Nutr. 1991; 121:539-546.
136. Reznick AK, Kagen VE, Ransey R, Tsuchiya M, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effect in l-propionyl carnitine, Protection of the heart against ischemic reperfusion injury, The possible role of ion chelation. Arch Biochem Biophys 1992;296:349–401.
137. Rhew TH, Sachan DS. Dose-dependent lipotropic effect of carnitine in chronic alcoholic rats. J Nutr. 1986;116(11):2263-2269.
138. Rodriguez S, Alonso Dela Pena C, Paz M, Novoa D, Romero R. Carnitine concentrations in dialysed and undialysed patients with cronic renal insufficiency. Ann Clin Biochem. 1986;23:671-675.
139. Ronsen O. Supplement sse and nutritional habits in norwegion elite athletes. Scand J Med Sci Sports, 1999;9:28-35.
140. Roos N, Devrese M, Schulte-Coerne H, Barth CA. L-larnitin in milch von monozygoten zwillingskühen. (L-carnitine in milk of monozygotic twin cows). Kieler Milchwirtsch. Forschungsber. 1992;44:363-370.
141. Roselaar SE, Nazhat NB, Winyard PG. Detection of oxidants inuremic by electron spin resonance spectroscopy. Kidney Int. 1995;48(1):199-206.
142. Rossle C, Carpentier YA, Richelle M, Dahlan W, D'attellis NP, Furst P, Elwyn DH. Medium-chain triglycerides induce alterations in carnitine metabolism. Am J Physiol. 1990;258:E944-E947.
143. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Mostafa N. L-Carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. Pharmacol Res. 2001;44:235–42.
144. Scarpini E, Sacilotto G, Baron P, Cusını M, Scarlato G. Effect of acetyl-l-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ Patients. J Peripher Nerv Syst. 1997;2(3):250-252.
145. Schulz H. Regulation of fatty acid oxidation in heart. J Nutr. 1994 Feb;124(2):165-71.
146. Scott ML. Nutrition of humans and selected animal species. 537 Seiten, zahlr. Abb. und Tab. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, John Wiley & Sons, 1986;491-523.
147. Seccombe DW , James L , Hahn P et al. L-carnitine treatment in the hyperlipidemic rabbit . Metabolism. 1987;36:1192 – 6.
148. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proceedings Of The National Academy Sciences (USA), 1994;91 (23):10771- 10778.
149. Shimura S. and Hasegawa T. Changes of lipid concentrations in liver and serum by administration of carnitine added diets in rats. J Vet Med. Sci. 1993;**55:**845-847.
150. Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S.L-carnitine reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients with hyper Lp(a). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2000;10:247-251.
151. Stadler DD, Chenard CA, Rebouche CJ. Effect of dietary macro nutrient content on carnitine excretion. Am J CIin Nutr. 1993;58:868-872.
152. Stuessi C, Hofer P, Meier C, Boutellier U. L-carnitine and the recovery from exhaustive endurance exercise: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Eur J Appl Physiol, 2005;95:431-435.
153. Suzuki Yoshikaza Narita M, Yamaraki N. Effects of l-carnitine on arhythmias during hemodialysis. Jpn Heart J. 1982;23:349-359.
154. Trupp RJ, Abraham WT. Congestive heart failure. In: Rakel R. E., Bope, E. T., eds, Rakel: Conn's Current Therapy. 54th ed. New York, W. B. Saunders Company, 2002; 306-313.
155. Dokuyan T, Kurtoğlu F. Farelerde omega-3 yağ asiti ve zeytinyağı katkılarının lipit metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. Konya, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı, Yüksek Lisan Tezi, 2007.
156. Uysal H, Bayram İ, Deniz A, Altıntaş A. L-karnitinin ve vitamin C'nin japon bıldırcınlarında bazı kan parametreleri üzerine etkisi. Ankara Univ Vel Fak Derg. 1999; 46:77-R4.

157. Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, Corsi M. Favorable effects of l-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. Am J Clin Nutr. 1983;38:5 32–40.
158. Vacha GM, Giorcelli G. L-carnitine addition to dialysis fluid. A therapeutic alternative for hemodialysis patients. Nephron. 1989;51(2):37-42.
159. Van Kempen T. A. and Odle J. Carnite affecets octannoate oxidation to carbon dioxide and mdicarboxylic acids in colostrum- deprived piglets: In vivo analysis of mehanisms involved based on CoA and carnitine-ester profiles. J Nutr 1995;125:238-250.
160. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. Biochem J. 2002 Feb 1;361(Pt 3):417-29.
161. Vesela E, Racek J, Trefil L, et al. Effect of L-camitine supplementation in hemodialysis patients. Nephron. 2001;88:218-223.
162. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: Clinical Results. Drugs Exp Clin Res, 1995;21(4):157-159.
163. Walker HK, Hall WD. Clinical methods, Third Edition. Editors Stoneham MA9: Boston, Butterworth Publishers, 1990.
164. Watson TDG, Barrie J. Lipoprotein metabolism and hyperlipidemia in the dog and cat: a review. J Small Anim Prac.1993;34:479-487.
165. www.erna.org/UserFiles/carnitine.pdf (02.12.2011 saat 17.34).
166. Wyss V, Gazit GP. Effects of l-carnitine administration on VO2max and the aerobic-anaerobic threshold in normaxia and acute hypoxia. European J Of Appl Physi, 1990;60:1-6.
167. Zeyner A, Harmeyer J. Metabolic functions of L-carnitine and its effects as feed additive in horses. A review Arch Tierernahr. 1999;52(2):115-38.
168. http://www.kobay.com.tr tarih:24/03/2012

10. ÖZGEÇMİŞ

Umut UMUTLU Konya'nın Doğanhisar ilçesinde 1981 yılında doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini aynı ilde tamamladıktan sonra 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Beden Eğitimi Öğretmenliği Bölümü'nü kazanarak, 2004 yılında lisans eğitimimi tamamladı. 2005 Yılında KPS sınavını kazanarak öğretmen olarak atandı. Şu an halen Karatay Halil Bahçeci İlköğretim Okulu Beden Eğitimi Öğretmeni olarak çalışmaktadır. 2007 yılında evlendi. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.