



T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ ve SPOR ANABİLİM DALI

**EGZERSİZ MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA L-KARNİTİN
KULLANIMININ BÖBREK ve KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE
ETKİSİ**

Doktora Tezi

Ersan TURAN

Çorum - 2022

**EGZERSİZ MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA L-KARNİTİN
KULLANIMININ BÖBREK VE KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ**

Ersan TURAN

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı**

Doktora Tezi

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Erkan DEMİRKAN

İkinci Danışman: Prof. Dr. Fikret ERDEMİR

Çorum 2022

Ersan TURAN tarafından hazırlanan “Egzersiz Modeli Oluşturulan Ratlarda L-Karnitin Kullanımının Böbrek ve Karaciğer Dokusu Üzerine Etkisi” adlı tez çalışması 21/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet KUTLU

.....

Doç. Dr. Erkan DEMİRKAN

.....

Doç. Dr. Emre AVCI

.....

Doç. Dr. Fikret GEVREK

.....

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer KATAR

.....

Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../..... tarih ve sayılı kararı ile Ersan TURAN 'nın Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında Doktora derecesi alması onanmıştır.

(İmza)

Prof. Dr. Muhammed Asif YOLDAŞ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.

(İmza)

Ersan TURAN



EGZERSİZ MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA L-KARNİTİN KULLANIMININ BÖBREK VE KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ

Ersan TURAN

ORCID: 0000000287306250

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Doktora Tezi

Şubat 2022

ÖZET

L-karnitin ve aerobik egzersiz bu bağıli olarakta oksidatif stres durumu arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmanın amacı, deneysel egzersiz modeli oluşturulan ratlarda L-karnitin takviyesi uygulamasının, böbrek ve karaciğer dokusu üzerindeki oksidatif dejenerasyonunu ve doku hasarını araştırmaktır.

Araştırmada toplam 32 rat ile çalışıldı ve ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu olarak tayin edilerek sadece nefrektomi (böbreğin alınması) ve hepatektomi (karaciğerin alınması) uygulandı. Grup 2 'deki ratlara ise normal gıdalarına ek olarak L-karnitin verildi. Grup 3' teki ratlara ise sadece egzersiz programı uygulandı. Grup 4 teki ratlarda ise egzersiz programı uygulanmasına ilave olarak normal gıdaları L-karnitin ile takviye edildi. Grup 3 ve grup 4'teki ratlara 8 hafta süresince egzersiz protokolü uygulandı. Tüm ratlara işlem sonunda nefrektomi ve hepatektomi uygulanarak vena cava inferiorlarından kan alındı. Bu alınan örneklerde böbreğe ait dokuların histopatoloji (ödem, inflamasyon, vazokonjesyon, desquamasyon) ve biyokimya (SOD, GSH-PX, MDA) laboratuvarlarında değerlendirilmesi yapıldı. Karaciğer açısından ise genel histopatolojik değişiklikler, inflamasyon bakılmasına biyokimyasal olarak ALT ve AST değerlerine bakıldı.

Egzersiz protokolü uygulanan ratlarda edilen sonuçlara göre kan biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ortaya çıkmamıştır. Böbrek dokusu ve serum antioksidan analizleri neticesinde ratlara ait SOD, GSH-PX ve MDA değerlerinin diyetle L-karnitin eklenmesine bağıli olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Histopatolojik incelemeler sonucunda böbrek

materyalinde gözlenen doku kaybı, dilate tübül, koagulasyon, nekroz, epitelial düzlemde ve nükleer atılımı alanlarının L- karnitin kullanımı ile birlikte normalize olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer doku histopatolojik doku analizleri neticesinde dejeneratif süreçle birlikte görülen steatoz alanlar, hepatosit balonlaşmaları, parankimal nekrotik alanlar ve sinüzoidal yoğun kanlanmalar gibi dokusal hasarların L-karnitinin beslenmeye eklenmesi ile birlikte minimize edilebileceği sonucuna varılmıştır. Gelecekteki çalışmalarda egzersiz standardizasyon ile birlikte L-karnitin çalışmalarının verimliliğın değerlendirilmesi üzerine gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, L-karnitin, Böbrek, Karaciğer

Bilim Kodu:



THE EFFECTS OF L-CARNITINE USE ON KIDNEY AND LIVER TISSUES IN TRAINED RATS

Ersan TURAN

ORCID: 0000000287306250

HITIT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL

Doctor of Philosophy Thesis

February 2022

ABSTRACT

The relationship between L-carnitine and aerobic exercise and accordingly oxidative stress has been investigated in many studies. The aim of this study is to investigate the oxidative degeneration and tissue damage on kidney and liver tissue of L-carnitine supplementation in rats with experimental exercise model.

A total of 32 rats were used. Group 1 was designated as the control group, and only nephrectomy (removal of the kidney) and hepatectomy (removal of the liver) were performed in this group. An exercise program was applied to the rats in Group 2. The rats in Group 3 were given l-carnitine in addition to their regular diet. While the rats in Group 4 both received an exercise program and l-carnitine in addition to their regular diet. Nephrectomy and hepatectomy were applied to all rats at the end of the procedures, and blood samples were drawn from the inferior vena cava. These samples related to kidney were analyzed in histopathology (oedema, inflammation, vasocongestion, desquamation) and biochemistry (NO, SOD, GSH-PX, MDA) laboratories. Liver-related samples were analyzed regarding histopathologic changes, inflammation, ALT, AST and GGT values.

No statistically significant results were noted in blood biochemical analyses of trained rats. In renal tissue and serum antioxidant analyzes, the changes in the SOD, GSH-PX and MDA values of rats due to the addition of L-carnitine to the diet were found to be statistically significant ($p < 0.05$). As a result of histopathological examinations, it was determined that tissue loss, dilated tubule, coagulation, necrosis, epithelial plane and nuclear excretion areas observed in the kidney material were normalized with the use of L-carnitine. As a result of liver tissue histopathological tissue analysis, it was concluded that tissue damage such as steatosis areas,

hepatocyte ballooning, parenchymal necrotic areas and sinusoidal dense blood supply seen with degenerative process can be minimized with the addition of L-carnitine to the diet. In future studies, it is recommended that L-carnitine studies be performed on the evaluation of efficiency together with exercise standardization.

Keywords: Exercise, L-carnitine, Kidney, Liver

Science Code:



TEŞEKKÜR

Tez alıőmam sırasında değerli vaktini ayırarak tecrübelerini aktaran, sağladığı bilimsel katkılar sayesinde tezin ortaya çıkmasında büyük emeği geçen danıőmanım Sayın Doç. Dr. Erkan DEMİRKAN'a en içten teőekkürlerimi sunarım. Yaptıkları yönlendirmeler ve bilimsel destekler ile çalıőmamı teővik eden ikinci danıőmanım Sayın Prof Dr. Fikret ERDEMİR'e çok teşekkür ederim. Ayrıca alıőmamızda bilimsel katkı sağlayarak çalıőmamıza destek veren Sayın Doç. Dr.Fatih FIRAT'a, Dr. Öğr. Üyesi. Engin KÖLÜKÇÜ' ye, Doç.Dr. Fikret GEVREK'e, Dr.Öğr. Üyesi Velid ÜNSAL'a, Dr. Muzaffer Katar' a ve sevgili eőim Dr. Öğr. Üyesi Emine BAL TURAN' a teőekkürlerimi sunarım.

Ersan TURAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
GİRİŞ.....	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Egzersiz.....	5
1.1.1. L-Karnitin.....	6
1.1.2. L-Karnitin ve Egzersiz.....	6
1.2. Böbrek.....	7
1.2.1. Böbrek Anatomisi ve Görevleri.....	7
1.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri.....	8
1.2.3. Antioksidan.....	8
1.2.4. Superoksit Dismutoz (SOD).....	9
1.2.5. Malondialdehit (MDA).....	9
1.2.6. Glutatyon Peroksidoz (GSH-Px).....	10
1.2.7. İnflamasyon.....	10
1.2.8. Vazokonjesyon.....	10
1.3. Karaciğer.....	10
1.3.1. Karaciğer Anatomisi.....	11
1.3.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	11

1.3.3. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	11
1.3.4. Aspartat Aminotransferaz (AST).....	12

2. BÖLÜM

MATERYAL VE METOD

2.1. Araştırma Grubu.....	13
2.2. Egzersiz Programı.....	13
2.3. Ratların Beslenme Protokolü.....	14
2.4. Kan Numunelerinin Alınması.....	14
2.4.1. Biyokimyasal Analizi.....	14
2.5. Doku Numunelerinin Alınması.....	13
2.5.1. Histolojik İşlemler.....	14
2.5.2. Hematoksilen-Eozin Boyama.....	15
2.5.3. İstatistiksel Analiz.....	16

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bulgular.....	16
3.1.1. Histopatolojik Bulgular.....	26

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

SONUÇ/SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	57
EK-1.....	58

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. RATlara ait Histolojik ve Biyokimyasal Gruplandırma	13
Tablo 3.1. Gruplara göre ALT ve AST Değerlerinin Dağılımı (n=28).....	17
Tablo 3.2. Böbrek Doku için Gruplara göre SOD, GSH-PX ve MDA Değerinin Dağılımı (n=28)..	18
Tablo 3.3. Serum için Gruplara göre SOD, GSH-PX ve MDA Değerinin Dağılımı (n=28).....	23
Tablo 3.4. Değerlerin Dağılımı (n=28).....	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Grupların ALT değerleri	17
Şekil 3.2. Grupların AST değerleri	18
Şekil 3.3. Grupların Böbrek Doku SDO değerleri.....	19
Şekil 3.4. Grupların Böbrek Doku GSH-PX değerleri.....	20
Şekil 3.5. Grupların Böbrek Doku MDA değerleri	21
Şekil 3.6. Grupların Serum SOD aktivitesi.....	24
Şekil 3.7. Grupların Serum GSH-PX aktivitesi.....	25
Şekil 3.8. Grupların Serum MDA aktivitesi.....	26
Şekil 3.9. Çalışma gruplarından böbrek dokusuna ait temsili mikroskopik resimler	27
Şekil 3.10. Çalışma gruplarından karaciğer dokusuna ait temsili mikroskopik resimler	28
Şekil 3.11. Karaciğer ve böbrek doku hasarı skoru değerlerinin grafiksel karşılaştırmalı görüntüsü. Barlar üzerindeki aynı harfler istatistiksel benzerlik ($p>0.05$) farklı harfler farklılığı ($p<0.05$) gösterir (Tamhane test). (G1: Egzersiz, G2:Kontrol, G3: Kontrol/L-karnitin, G4: Egzersiz+L-karnitin).....	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

ADMA	Asymmetric dimethylarginine
AAHPERD	American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance (Amerikan Sağlık, Beden Eğitimi, Rekreasyon ve Dans Birliği)
HCY	Homocysteine
MDA	Malondialdehyde
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
SOD	Süperoksit Dismutaz
GSH-PX	Glutathione Peroxidase

GİRİŞ

Besinsel olarak başlıca L-karnitin kaynakları, kırmızı et ve süt ürünleri başta olmak üzere tüm hayvansal gıdalardır. L-karnitin bitkisel besin öğelerinde son derece sınırlı miktarda bulunmaktadır. Bu durum vejeteryan beslenmede endojen L-karnitin sentezinin önemini ortaya koymaktadır. Toplam beş basamakta şekillenen biyosentez, lizin aminoasitinin metilasyonu ile başlar, deoksikarnitinhidroksilaz katalizörlüğünde deoksikarnitin L-karnitine dönüşmesi ile sonlanır. Biyosentez için; 4-butiro-betain hidroksilaz enzimi yanısıra, primer olarak lizin ve metionin, kofaktör olarak ise vitamin B3, B6, C, folik asit ve demire gereksinimi vardır. Ağız yolu ile alınan L-karnitin ince bağırsaklardan aktif transport ya da pasif difüzyon ile %80'lere varan oranda emilerek asetile edilmektedir. İnsanlarda toplam L-karnitin oranının %75'i besinsel, %25'i ise endojen kaynaklıdır. Öte yandan L-karnitin %80'i serbest formda, %20'si ise ester formunda bulunmaktadır. Toplam L-karnitin primer filtrata geçerek %95'ten fazlası reabsorbe edilmektedir. Organizmada L-karnitin %98'i kalp ve iskelet kasında depo edilir (Therrien ve ark., 1997). L-karnitin, hemodiyaliz sırasında dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Böbrekler tarafından bozulmuş L-karnitin sentezi özellikle diyalize bağlı son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kritik öneme sahiptir. L-karnitin tükenmesi diyaliz hastalarında kas güçsüzlüğü, yorgunluk, plazma lipid anormallikleri ve refrakter anemi dahil olmak üzere gözlemlenen birçok klinik durumdan sorumlu tutulmaktadır. Toplam 482 diyaliz hastası içeren 18 randomize çalışmanın sonuçlarını inceleyen sistematik bir çalışma, L-karnitin tedavisinin, anemi tedavisinde son derece olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (Bahçecioğlu ve ark., 1998).

L-karnitin yağ asitlerinin oksidasyonunu, dolayısı ile enerjiye dönüşümünü aktive etmesi, egzersiz ve sportif çalışmalarda kullanılması fikrini ortaya atmıştır. Konu ile ilgili yakın zamanda birçok yayının olduğu görülmektedir. Çalışmalarda farklı kapasitede yapılan egzersizlerde organizma L-karnitin düzeylerinde değişiklikler izlendiği, özellikle yoğun egzersizlerde L-karnitin düzeyinin azalarak laktat seviyelerinin artış olduğu gözlemlenmiştir. Yine benzer çalışmalarda düzenli egzersiz ve L-karnitin ilavelerinin bir arada uygulanması ile organizmanın dayanıklılık ve enerji kullanım kapasitesinin artabileceği, aynı zamanda artan serbest radikal üretiminin de L-karnitin etkisi ile baskılanabileceği öngörüsünde bulunulmuştur (Malaguarnera ve ark., 2008). Böbreklerde, glomerülerfiltrata geçen bölümünün % 90'ından fazlası tubuler reabsorpsiyona uğramaktadır. Ayrıca L-karnitin vücutta kullanıldıktan sonra tamamen metabolize edilmeyip idrarla dışarı atılmaktadır. L-karnitin atılımının aşırı olduğu durumlarda ise tübüler hasara ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabileceği ön görülmektedir. Öte yandan L-karnitin alımının sınırlılığı olduğu durumlarda bu molekülün karaciğerde lizin ve metiyonin aminoasitlerinden endojen olarak sentezlendiği birçok bilimsel data ortaya konulmuştur. Plazmadaki L-karnitin fraksiyonlarının oranları, hepatik dokudaki oranları yansıtmakta olduğu düşünülmektedir. Karaciğer sirozu, kronik hepatit ve yağlı karaciğer gibi birçok patolojik durumda karaciğer fonksiyon bozukluğu ile düşük L-karnitin düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte L-

karnitin biyoyarlılığının sınırlı olduğuda mutlak akıllarda tutulmalıdır. Bu hassas dengelerin bozulması trimetilamin ve trimetilamin-N oksit gibi toksik metabolitler oluşturabilmesi ile hepatoselüller hasara sebep olabileceği varsayılmaktadır (Önal ve ark., 2004).

Yapılan birçok çalışmada yağ asitlerinin mitokondrial oksidasyonunda yaşamsal bir kofaktör olan L-karnitin bireyin sağlığı üzerine olumlu etkileri ortaya konmuştur. L-karnitin doğal bir bileşik olmasından dolayı birkaç grama kadar oral yolla alındığında toksisiteden uzaktır. Dozun artırılması ile belirgin bir fayda görülmemiştir. Son yıllarında popüler besin takviyelerinden olmasına karşın gıdalarla doğal olarak alındığı zaman biyoyarlılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bazı organlarda oksidatif stresi ve karaciğer de yağlanmayı azalttığı, diyabet hastalığında olumlu etkileri olduğu ayrıca obez bireylerde yaşam şekli değişiklikleri ile beraber kullanıldığında kilo vermeye artı etkisi olduğu da bir çok çalışmada görülmüştür (Sansar ve ark.,2021).

Yapılan bu çalışmada egzersiz modeli oluşturulan ratlarda L-karnitin gıda takviyesi uygulamalarının böbrek ve karaciğer dokuları üzerindeki etkisinin gerek biyokimyasal gerekse de histopatolojik olarak ele alınması amaçlanmıştır.

Çalışmanın Amacı

Literatür bilgileri doğrultusunda L-karnitin doku düzeyinde oksidatif hasar ve enerji metabolizması başta olmak üzere birçok sistemte korucuyu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda düzenli egzersiz yapan bireyler diabetes mellitus, obezite gibi metabolik bozuklukları olan hastalarda kullanımı literatürde birçok çalışmada incelenmiştir. Bununla birlikte literatürdeki bilgiler derinlemesine irdelendiğinde L-karnitin kullanımının böbrek doku ve karaciğer dokusu üzerine etkilerinin son derece sınırlı çalışmada ele alındığı ve çok az çalışmada ayrıntılı doku incelemesinin yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmamızla literatürdeki bu boşluğun giderilmesi amaçlanmıştır.

Problemler

L-karnitin egzersiz yapan ratlarda böbrek ve karaciğer dokuları üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

Alt Problemler

L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların böbrek dokusu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların karaciğer dokusu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

L-karnitin takviyesinin ratların böbrek dokusu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

L-karnitin takviyesinin ratların karaciğer dokusu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

Egzersiz yapan ratlarda böbrek dokusu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

Egzersiz yapan ratlarda karaciğer dokusu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

L-karnitin kullanımının egzersiz yapan ratlarda oksidatif stres oluşumu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

L-karnitin, ratlarda oksidatif stres oluşumu üzerine histolojik ve biyokimyasal etkisi var mıdır?

Hipotezler

Çalışma amacı doğrultusunda aşağıdaki hipotezler test edilmiştir.

H0 L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların böbrek dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi yoktur.

H1 L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların böbrek dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi vardır.

H0 L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların karaciğer dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi vardır.

H1 L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların karaciğer dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi yoktur.

H0 L-karnitin verilen ratların böbrek dokusunda hasar ve kan parametrelerin de değişiklikler vardır.

H1 L-karnitin verilen ratların böbrek dokusunda hasar ve kan parametrelerin de değişiklikler yoktur.

H0 L-karnitin verilen ratların karaciğer dokusunda hasar kan parametrelerin de değişiklikler vardır.

H1 L-karnitin verilen ratların karaciğer dokusunda hasar ve kan parametrelerin de değişiklikler yoktur.

H0 Egzersiz yaptırılan ratların böbrek dokusunda hasar ve kan parametreleri üzerinde değişiklikler vardır.

H1 Egzersiz yaptırılan ratların böbrek dokusunda hasar ve kan parametreleri üzerinde değişiklikler yoktur.

H0 Egzersiz yaptırılan ratların karaciğer dokusunda hasar ve kan parametreleri üzerinde değişiklikler vardır.

H1 Egzersiz yaptırılan ratların karaciğer dokusunda hasar ve kan parametreleri üzerinde değişiklikler yoktur.

H0 L-kartinin kullanımının egzersiz yapan ratlarda oksidatif stres oluşumunu azaltıcı etkisi vardır.

H1 L-kartinin kullanımının egzersiz yapan ratlarda oksidatif stres oluşumunu azaltıcı etkisi yoktur.

Sınırlılıklar

Bu çalışmada bir antioksidan olan L-karnitin kullanımının böbrek ve karaciğer dokuları üzerine olan olumlu veya olumsuz etkilerinin gösterilmesi amaçlanmaktadır. Deneysel çalışma olması, dokularda inflamasyon gibi parametrelerin bakılması, kan kreatinin seviyeleri ile antioksidanların bakılması sınırlılıklarıdır.

Sayıtlar

Bu çalışmanın oluşturulması sırasındaki temel sayıtlı sporcu pratiğinde ya da yapılan egzersizlerde sık ve olasılıkla bilinçsiz kullanılacak L-karnitin böbrek ve karaciğer dokuları üzerine olan olumsuz etkilerinin olabileceği düşüncesidir. Buna göre ratlarda L-karnitin kullanımının böbrek ve karaciğer dokularına hasar verebileceği varsayılmaktadır.

1.BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

İnsan bedenini en ihtişamlı hale getirmek için yüzyıllardır çaba sarf etmektedir. Her bir önceki yıllara göre beden algısı, gittikçe daha da önemli hale gelmiştir. Bu algı doğrultusunda sadece fiziksel hareketler ya da spor yapmak yeterli olmamış bunun yanı sıra yemeklerle ve her geçen gün yeniliklerle birlikte sporcu gıdalarıyla karşımıza çıkmıştır. Spor denildiği zaman ya da egzersiz çoğu insanın aklına gelen sporcu gıdaları birçok çalışmaya konu olmuştur. Sporcu gıdalarına, takviyelerine bakıldığında çeşitli formlarda karşımıza çıkmaktadır. En popüler olan akıllara gelen protein, L-karnitin, sporcu içeceği şeklinde sıralanabilir.

Sporcuların ve spor yapan insanların beslenmeye karşı olan ilgileri her geçen gün artış göstermektedir. Yapılan egzersiz anında maksimum verime ulaşılması diyet faktörlerine bağlı olup; istenilen performansa daha çabuk ulaşılması, güç ve dayanıklılığı artırması ve yaralanma riskini azaltılması, egzersiz sonrası toparlanmaya destek olacağı düşüncesi ile ergojenik destekler sporcular arasında çoğunlukla kullanılmaktadır (Bayram ve Öztürkcan, 2020).

Besinsel sporcu takviyelerinin birincil amacı performansı arttırmak, vücut yağ oranını dengelemek ve protein sentezini harekete geçirmektir. Ergojenik yardımcıları ise dayanıklılığı, kuvveti, beceriyi daimi olarak arttırmaya yönelik kullanılır. Ayrıca ergojenik yardımcıların kas fibrillerine doğrudan etkileyerek, yorgunluğa olan etki düzeyini azalttığı, kas kasılmaları için yakıt kaynağı oluşturduğu, kalp ve dolaşım sisteminin etkisini arttırdığı da düşünülmektedir. Sayılan bu çıkarımlar sporcu besin destek ürünlerinin yararlarını ortaya koymaktadır. Fakat doğru yardım ürünlerinin kullanılmadığı durumlarda sporcular ya çok az yarar görürler, ya da hiç görmez (Karakuş, 2014).

Bu bölümde sporcu gıdaları arasında yer alan L-karnitinden ve L-karnitinin etki ettiği düşünülen böbrek ve karaciğer dokusu üzerindeki etkilerinden detaylı olarak egzersiz, L-karnitin, L-karnitinin egzersizdeki rolünden, böbrek, böbrek dokuları, karaciğer ve karaciğer dokularının bilimsel tanımlara ve kavramsal bilgilere yer verilmiştir.

1.1 Egzersiz

Fiziksel aktivitenin bir alt kümesi olan egzersiz planlı, yapılandırılmış, tekrarlayıcı ve amaçlı bir faaliyet olarak tanımlanmaktadır. Egzersizin başlıca amacı fiziksel uygunluğun iyileştirilmesi veya sürdürülmesidir (Mburu-Matiba, 2015). Egzersiz, bireyin dinlenme halinin üzerinde bir yüklenmeyle vücudun enerji harcaması ile gerekli olan istenilen kasılmalar kas aktivitesi olarak tanımlanır. (Kenney vd., 2011). Egzersizin dayanıklılığı, esnekliği, kuvveti, vücut formunu koruma, kalp damar hastalıkları riskini azaltma ve vücut yağ oranını düşürme gibi birçok olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Lee ve ark., 2012).

Egzersiz planlanmış ve düzgün hareketlerin bireyin performansını yükseltmek ve korumak amacıyla kişide gerçekleşmesi beklediği durumu oluşturur. Kişinin gerçekleştirmesini beklediği durum egzersiz yapılmasıyla birlikte fit olma, ideal kiloya ulaşma, kişide kuvveti, dayanıklılığı artırmak başlıca beklenen durum içerisinde. Önerilen durumsa bireylerin sağlıklı yaşam için bireysel istek ve farklılıkları baz alarak egzersizin yapılmasıdır (Tel, 2017). Egzersizin yapılmasıyla birlikte kişiler uyguladıkları egzersiz programlarının yanısıra uyku düzenlerine, yemek yeme düzenlerine de dikkat ederler. Yapılan egzersizle birlikte ya da sonrasında bireylerin çoğu sporcu gıdaları olarak bilinen gıda takviyelerine de ihtiyaç duyarlar. Bireyin ihtiyacı kadar olan ve düzenli bir beslenme şeklinin egzersizdeki performansa yönelik olarak yeterli olduğu birçok çalışma da yer almasına karşın egzersiz yapan bireylerin gıda takviyesi tüketiminin hızla arttığı görülmektedir. Yeterli ve dengeli beslenmenin, spor performansının geliştirilmesinin yeterli olduğunu destekleyen birçok yayın olmasına rağmen spor yapan kişilerin gıda takviyesi kullanımı hızla artmaktadır (Costello ve ark., 2015). Alan yazına bakıldığında özellikle sporcuların en fazla kullandığı ek gıda takviyeleri; protein tozları, amino asitler, kolin, L-karnitin, kreatin şeklinde devam eden takviyeler sıralanmaktadır (Ersoy, 2013).

1.1.1 L-Karnitin

L-karnitin vücuda alınmasıyla birlikte metabolizmayı hızlandıran yağ yakıcı besin desteğidir (Bora, 2014). Suda eriyebilen bir yapıya sahip, vitamin benzeri olan L-karnitin %75 oranında vücuda diyetle alınmaktadır. Geriye kalan %25' lik kısmı ise karaciğer, böbrek, beyin, kalp ve iskelet kası benzeri organlarda esansiyel aminoasit olarak bilinen metionin ve lizinden endojen olarak bileşim sağlar (Demirci, 2013). Endojen bileşim ve besinlerle vücuda alınan L-karnitin yağ metanolizması ve enerji yapılmasında çok etkin bir görevi olduğu bilinmektedir (Yavuz ve Kurtoğlu, 2012). Hayvansal gıdalarda bulunan L-karnitin özellikle kırmızı et ve süt mamüllerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Bitkisel gıdalarda ise hayvansal gıdaların tersine L-karnitin içeriği yönünden düşük seviyededir (Başpınar ve Kurtoğlu, 2003).

L-karnitin yağ asitlerini hücredeki yağ yakma odası olarak ifade edilen mitokondriye taşır. Bu durum da vücutta oluşan kütle kaybının yağ dokusundan harcanmasını sağlamakta olduğu bilinmektedir (Demirci, 2013).

1.1.2 L-Karnitin ve Egzersiz

L-Karnitin gerekli bir besin ve mitokondriyal β -oksidasyonda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Sporcular için bir besin takviyesi olarak, L-karnitin, egzersiz sırasında β -oksidasyonu artırma potansiyeli ve sonuçta performansı iyileştirme potansiyeli üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar VO₂ max ve diğer performans ölçümleri üzerinde

olumlu bir etki gösterirken, bazı çalışmalarda bunun aksine sonuçlar ortaya koymuştur (Huang ve ark., 2012). Egzersizle birlikte kullanılan L-karnitin tüketiminin alan yazın tarandığında yapılan çalışmaların ikiye ayrıldığı görülmektedir. Egzersiz öncesi ve sonrası kullanılan L-karnitin egzersize katılan bireyin performansını uzun süreli olan egzersizlerde olumlu etkilediği ve yağ yakımına sebep olduğu bunun tam tersi olarak yapılmış olan bazı çalışmalarda egzersiz performansına ve yağ yakım sürecine herhangi bir katkısı olmadığı söylenmektedir. Bu sonuçlarla birlikte kesin olmayan bir durum söz konusudur (Şıktar ve ark.,2010; Yılmaz ve ark.,2006). L-karnitin birçok enzim için kas hücrelerinde yardımcı etken olduğu bilinmektedir (Brass, 2000). Düzenli yapılan egzersizin L-karnitin kullanımıyla birlikte enerji ve dayanıklılık kapasitesinde artış meydana getirebileceği ve L-karnitin artan serbest radikal üretimini baskılayabileceği söylenmektedir (Scholte ve Jonge, 1987; Zelnik ve ark., 1995). L-karnitin yağ asitlerini okside etmesi ve enerjiye dönüşümünü aktif hale getirmesi egzersiz alanında kullanılmasını sağlamıştır (Cerretelli ve Marconi, 1990; Heinonen, 1996). 30 yılı aşkın süredir sportif performansı artırmak için L-karnitin potansiyel bir ergojenik yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu süre zarfında insan ve ratlar üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların hem olumlu hem de olumsuz sonuçlarının olmasına rağmen son zamanlardaki egzersiz üzerine olan çalışmalarda substrat metabolizması üzerine olumlu gözlemlerin olması bu konuya olan ilgiyi yeniden arttırmıştır (Porter, 2014).

1.2. Böbrek

1.2.1 Böbrek Anatomisi ve Görevleri

Latince kökenli “ren, renis”, çoğul olarak ise “renes” olarak adlandırılan (Mesut & Çıkmaz, 2017) böbrekler, karın arka duvarının üstünde, vertebranın her iki yanında bulunan bir çift organdır. Üst kenarı 12. torakal vertebra, alt kenarı ise 3. lumbal vertebra seviyesinde bulunmaktadır. Sağ böbrek karaciğer ile olan ilişkisi nedeniyle, sol böbreğe nazaran daha aşağıdadır. Yetişkin bir insan böbreğinin ağırlığı erkeklerde 125-170 gr arasında, kadınlarda ise 115-155 gr arasında değişmektedir. İnsan böbreği yaklaşık 11-12 cm uzunluğunda, 5.0-7.5 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır (Yıldırım, 2018) (Arıncı ve Elhan, 2016). Organa üropoetica olarak tanımlanan böbrekler, filtrasyon, rezorpsiyon ve ekskresyon fonksiyonları ile günlük kendilerine gelen 1700 L kandan 1 – 1,5 L idrar oluşturduklarından ‘idrar üreten organ’ olarak tanımlanır (Yıldırım, 2000).

İnsan vücudunda böbrekler, homeostazın sağlanması ve sürdürülmesinde çeşitli görevleri olan önemli organlardan biridir. Temel görevleri filtrasyon, sekresyon ve reorbsorpsiyondur (Marieb ve ark., 2012). En önemli görevlerinin başında plazmayı filtre ederek atık maddeleri idrarla birlikte vücuttan uzaklaştırmak ve vücut için gerekli olan maddelerin de geri emilmesini sağlamaktır. Sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesini sağlamak primer olarak böbreklerin görevidir (Atherton, 2015). Vücuttaki homeostatik dengenin sürekliliği için alınan

suyun ve elektrolitlerin atılan miktarlarla uyumlu olması gereklidir. Bu dengeyi sağlamak için böbrekler su ve birçok elektrolitin atılma hızını alınan miktarlarına göre ayarlarlar. Bu dengeyi sağlarken endokrin sistem, sinir sistemi ve dolaşım sistemi ile birlikte görev yaparlar (Mcilroy ve ark., 2014).

Böbrekler lokal ve sistemik fonksiyonları olan bir çok hormon için kaynak organdır. Bazı hormonların direkt olarak üretim yeri iken bazılarının ise metabolize edildiği ana organlardan biridir. Bu hormonlardan bazıları doğrudan böbrekler üzerine etkilidirler ve vücut homeostazının sağlanıp sürdürülmesinde aktivasyon gösterirler (Yavuz ve Ankaralı, 2021). Birçok hormonun salgılanması, metabolize edilmesi ve atılmasını sağlamaktadırlar. Endokrin sistemin oluşturduğu hormonal yanıt sıvı-elektrolit dengesinde fazla miktarların vücuttan uzaklaştırılmalarını sağlar (Leeten ve Layton, 2019). Böbreklerin endokrin görevlerinde yer alan başlıca hormonlar ise prostaglandinler, renin, eritropoietin, anjiyotensin, D vitamini, antidiüretik hormon (ADH), parathormon, natriüretik peptitler, endotelin, kallikrein, insülin, ürotensin, gastrin ve trombopoietindir (Yavuz & Ankaralı, 2021). Böbreklerin vücut metabolizmasında atıkların ve ilaçların uzaklaştırılmasında, sıvı dengesinin sağlanmasında, hormonların salınımında, kan basıncının düzenlenmesinde, D vitamininin aktifleştirilmesinde kırmızı kan hücrelerinin üretiminin kontrolünde ve daha birçok olayda önemli rolleri bulunmaktadır (Souma ve ark., 2015). Böbrek, önemli işlevlerinden birini de aminoasit ve protein metabolizması üzerine göstermektedir (Kumar ve ark., 2012).

1.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemdeki en temel serbest radikaller, oksijen ile oluşan radikallerdir. Hücrelerin, DNA, enzim, protein, karbonhidrat ve lipid gibi bütün gerekli bileşiklerine serbest radikaller etki ederler. Süperoksit radikali ve OH⁻ sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır (Montgomery, 2000).

Serbest oksijen radikalleri hücre membranlarına hasar vermesiyle bir reaksiyonlar zinciri meydana gelir. Vücut, antioksidan sistem sayesinde, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stresten kendini korumaktadır. Serbest oksijen radikalının doğrudan ölçüm yapılması zor bir işlemdir. Bu sebepten dolayı serbest oksijen radikalleri seviyesini ölçebilmek için Malondialdehit (MDA)' in vücut sıvılarındaki seviyesi dolaylı olarak serbest oksijen radikallerinin seviyesini ortaya koymaktadır (Değirmenci, 2009).

1.2.3. Antioksidan

Antioksidanlar tüm vücut sıvılarında bulunur ve dokulara karşı korur. Endojen olarak oluşan serbest radikaller, genellikle elektron sızıntısı ile üretilen taşıma sistemidir. Vücut sıvısındaki

antioksidanlar kapsamlı bir şekilde karakterize edilir (Sculley ve ark., 2002- Canakci ve ark., 2009).

Serbest radikallerin var olan yıkıcı etkisine rağmen hücreler ve bütünsel olarak da organizma antioksidan sisteme sahiptir. Mekanizma serbest oksijen radikallerinin birincil maddelerini işlem dışı bırakarak serbest radikalleri temizlerler (Sempatovagal ve ark., 2007). Antioksidanlar aşırı miktarda olduğu zaman serbest radikal ve oksidanlar üretirler. Bu durumda başka bir deyişle oksidatif strese neden olmaktadır (Pacher ve ark., 2007). Çeşitli antioksidanlar sabit olan oksidanla savaşmak için savunmalar geliştirmiştir fakat serbest radikallerin neden olduğu hasarlar yaş aldıkça da kaçınılmaz bir şekilde şiddetlenir (Jamshidi-Kia, 2020).

1.2.4 Superoksit Dismutaz (SOD)

Endojen antioksidan savunma sisteminin en önemli bir parçası olan süperoksit dismutaz, oksidatif stresin önlenmesinde ve hafifletilmesinde rol oynar (Islam vd., 2021).

SOD enzimi, selüler bölümdeki süperoksit düzeylerini kontrol etmede etkin bir rol oynar. Süperoksit dismutazın fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Bu sebeple de lipid peroksidasyonunu engeller. Yüksek oksijen kullanımındaki dokularda enzim aktivitesi fazladır (Çıkrıkçıoğlu ve Duran, 2001).

1.2.5 Malondialdehit (MDA)

Oksidatif stresin bir göstergesi olan malondialdehit (MDA), düzey ölçümü vücuttaki yağların yükselmesi sonucu bozulmasının belirtisi olarak kullanılmaktadır (Irshad ve Chaudhuri, 2002).

MDA doymamış yağ asitlerinin non-enzimatik peroksidasyonu sonucu oluşabildiği gibi, eikazonoidlerin enzimatik metabolizması, prostaglandin biyosentezi, trombositlerde araşidonik asit katabolizması sonucunda da oluşabilmektedir (Tok, 2017). Non-enzimatik oksidatif lipid peroksidasyonu sonucu plazmada konsantrasyonu artan MDA'nın; proteinlerin amino gruplarına, fosfolipitlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkiye neden olduğu ve bunun sonucunda da birçok kronik hastalık başta olmak üzere, kanser, diyabet, akciğer, karaciğer ve parkinson hastalıklarının patogeneğinde etkili olduğu ve bu sekonder ürünün hastalık sürecinde önemli rolleri olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Imai ve ark 2008, Silverstein ve Febbraio 2009, Breusing ve ark 2010, Wu ve ark 2010, Chao ve ark 2012, Yuan ve ark 2013).

1.2.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Memeli hücrelerinde hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitleri metabolize edebilen birkaç protein vardır. Bu proteinler, vücudun farklı hücre fraksiyonlarında ve dokularında bulunan dört selenyum içeren glutasyon peroksidazı içerir (Arthur, 2001).

Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu olan enzim Glutasyon peroksidaz ve tetramerik yapıda, 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik olan bir enzimdir (Helle ve ark., 1997). Glutasyon hücrelerin çoğunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hidrojen peroksit birikimi hemoglobinin methemoglobine oksidasyon hızını artırır ve eritrosit ömrünü azaltabilir. Şayet canlıda yüksek miktarlarda peroksit açığa çıkarsa o zaman da katalaz enzimi devreye girer (Mayers, 1993).

1.2.7 İnflamasyon

İnflamasyon, dokularda fiziksel, patojenler ya da kimyasallar tarafından oluşan yara, hasar veya yıkım sebebiyle meydana gelen fizyolojik bir yanıttır. Çeşitli bağlantılarla koordine olmuş hücreler dokudaki hasara ve buna sebep olan uyarıcı (mediatörler, sitokinler, aktivatörler, inhibitörler, vs.) yapılara karşı durdurucu (inhibitör), azaltıcı (suprasör) veya bloke edici yanıtlar ortaya çıkarır (Arulselvan vd., 2016).

1.2.8 Vazokonjesyon

Damarların aşırı kanla dolma haline vazokonjesyon olarak tanımlanmaktadır , artan vasküler kan akışı ve kan basıncında lokalize bir artış nedeniyle vücut dokularının şişmesidir. İnsanlarda vazokonjesyonun tipik nedenleri menstrüasyon, cinsel uyarılma, REM uykusu, güçlü duygular, hastalıklar ve alerjik reaksiyonları içerir (Tıp Terimleri Sözlüğü, 2021).

1.3. Karaciğer

Karaciğer vücudun hemen hemen her türlü metabolik fonksiyonunda dolaylı ya da dolaysız rol alan bir organdır (Burroughs ve Westaby, 2005; Erickson, 2015; İnci, 1996; Sherlock ark. 1997). Karaciğerin ana merkez olarak kabul edildiği yer ise karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesindeki rolüdür. Karaciğer ve kaslar tokluk durumunda glikozu, glikojen halinde depo edip, açlık durumunda ya da enerji gereksinimi arttığında, depoladığı glikojeni parçalayarak tekrar kullanabilirler. Böylece serbest glikoz molekülleri kana vererek kan glikozunun sabit değerler arasında tutulması sağlanır. Glikoz dengesi ve kan şeker düzeyinin ayarlanması karaciğerin ana görevidir (Erickson, 2015). Protein Metabolizması; karaciğer bir kısım proteinler hariç dolasım sistemindeki bütün proteinler başlıca karaciğerde sentezlenirler (Transferrin, serüloplazmin, akut cevapta görevli ve diğer proteinler ile kan

pıhtılaşma faktörleri). Aminoasitlerin hücre içine alınarak protein sentezinin yapılması ve depolanması karaciğerde gerçekleşir (Erickson, 2015). Lipid metabolizması; karaciğer lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynar. Enerji sağlamak amacı ile yağ asitlerinin oksidasyonu karaciğerde gerçekleşir. Kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein sentezi ve metabolizması karaciğerde yapılır. Kolesterol sentezlendikten sonra karaciğerde depolanır. Depolanan kolesterol, lizozomal ve membran bağımlı esterazlarla etkileştiğinde tekrar serbest kalarak kullanılabilir hale geçer (Butterworth ve ark., 2015).

1.3.1 Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %2 ila %3'ünü oluşturan en büyük organdır. Morfolojik anatomi ve fonksiyonel anatomi ile tipik olarak iki şekilde tanımlanan 2 loba sahiptir. Karın boşluğunun sağ üst kadranda, sağ hemidiyaframın altında bulunur, göğüs kafesi tarafından korunur ve ligamentöz ataşmanlar olarak adlandırılan peritoneal yansımalar yoluyla konumunu korur (Abdel-Misih, 2010). Karaciğer kan beslemesini iki kaynaktan alır: %80'i dalağı ve bağırsakları boşaltan portal ven tarafından verilir; kalan %20 oksijenli kan hepatic arter tarafından verilir (Sibulesky, 2013).

1.3.2 Karaciğer Fonksiyon Testleri

Bu testler karaciğer hastalıklarının teşhisinde kullanılmaktadır. Test değerlerinin yüksek çıkması karaciğerdeki hasarın nedenine göre değişir. Testleri karaciğerdeki hasta dokuların izlenmesin için kullanılmasının yanı sıra hastalığın tedaviye verdiği cevap, hasarın iyileşmesi, karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmektedir. Karaciğer çeşitli metabolik fonksiyonu eş zamanlı olarak yürütür, safra ve kana birçok metabolik madde karıştır. Karaciğer rahatsızlıklarına bağlı olarak bu maddelerin bir veya birkaçı artar. Karaciğerin genel sağlık durumunu ortaya koymak üzere bu testlere karaciğer fonksiyon testleri denir. Karaciğer fonksiyon testlerinden:

- AST ve ALT karaciğerdeki hasarını,
- GGT ve ALP karaciğer ve safra yollarındaki hasarı göstermektedir (Erişim Tarihi: <https://enfeksiyonhastaliklari.com/tag/karaciger-fonksiyon-testleri-01.11.2021>).

1.3.3. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Alanin aminotransferaz insanlarda karaciğerdeki deformasyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Viral enfeksiyonlar, NASH ve ilaç toksisitesi gibi karaciğerde deformasyona sebep olan birçok durumda ALT aktivitesinde belirgin bir artış görülmektedir.

ALT' nin karaciğer hastalığının en önemli göstergesi olarak kullanılmasının sebebi karaciğerde var olan ALT miktarının başka dokulara kıyasla daha çok bulunmasıdır. Karaciğer hasarı esnasında oluşan enzim kaçağı serumda ALT seviyesinin artmasına sebep olur (Goldie ve McConnell, 1990).

1.3.4. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Aspartat aminotransferaz (AST) organ spesifik olmayan bir enzimdir. Hepatositlerde, kalp kasında, iskelet kaslarında, böbrek dokusunda ve plasentada bulunur. Bu dokularda nekroz geliştiğinde serum aspartat aminotransferaz konsantrasyonunda artış görülür (Lenaerts vd, 2005, Mckenna vd, 2006). Karaciğer tarafından üretilen ve vücutta bir çok organda var olan enzime denir. Karaciğer başta olmak üzere kalp, beyin, böbrek, kas ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan, eritrositlerde de var olan protein, birçok kimyasal reaksiyonu tetikleyerek vücudun, sağlıklı olarak görevini yerine getirmesine katkı sağlar (Mohamed ve ark., 2009).

2. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Araştırma Grubu

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'n de gerçekleştirildi. Çalışmada, 8 haftalık ve erkek Wistar albino cinsi toplam 32 rat kullanıldı. Deneye başladıktan sonra 4 tane rat egzersiz esnasında ex oldu. Çalışma toplamda 28 rat ile tamamlandı.

Tablo 2.1. RATlara ait Histolojik ve Biyokimyasal Gruplandırma

Kontrol Grubu (1.Grup)		Egzersiz Grubu (2.Grup)		Egzersiz+L-Karnitin Grubu (3.Grup)		L-Karnitin Grubu (4.Grup)	
Karaciğer	Böbrek	Karaciğer	Böbrek	Karaciğer	Böbrek	Karaciğer	Böbrek
Histolojik İnflamasyon	Histolojik Ödem İnflamasyon Vazokonjesn Desquamasyon	Histolojik İnflama	Histolojik Ödem İnflamasyon Vazokonjesn Desquamasyon	Histolojik İnflama	Histolojik Ödem İnflamasyon Vazokonjes, Desquamasyon	Histolojik İnflama	Histolojik Ödem İnflamasyon, Vazokonjesn Desquamasyon
Biyokimyasal ALT AST	Biyokimya SOD GSH-PX MDA	Biyokimyasal ALT AST	Biyokimya SOD GSH-PX MDA	Biyokimyasal ALT AST	Biyokimya SOD GSH-PX MDA	Biyokimyasal ALT AST	Biyokimyal SOD GSH-PX MDA

Grup 1: Herhangi bir işlemin yapılmadığı kontrol grubu.

Grup 2: Egzersiz uygulaması yapılan grup.

Grup 3: Egzersiz uygulamasına ilave olarak 300 mg/kg/ gün L-karnitin verilen grup.

Grup 4: Normal gıdalarına ek olarak L-karnitin 300 mg/kg/gün.

Tüm ratlara işlem sonunda nefrektomi ve hepatektomi uygulanarak vena cava inferiorlarından kan alındı. Bu alınan örneklerde böbreğe ait dokuların histopatoloji (ödem, inflamasyon, vazokonjesyon, deskuamasyon) ve biyokimya (SOD, GSH-Px, MDA) laboratuvarlarında değerlendirildi. Karaciğer açısından ise genel histopatolojik değişiklikler, inflamasyon bakıldı ve biyokimyasal olarak (ALT ve AST) değerlerine bakıldı.

2.2. Egzersiz Programı

Ratlara Rico (1999)' nun koşu bandı (teradmill) egzersiz protokolü uygulandı. Ratlar, başlangıçta 10m/dk hızla koşmaya başlatıldı ve kontrollü olarak 14 günlük alışma periyodunun ardından 30 m/dk, %0 eğim, 30 dakika koşu protokolü uygulandı. 6 hafta

boyunca devam eden egzersiz programında benzer şekilde 5 gün süre ile ratlar egzersize tabi tutuldu.

2.3. Ratların Beslenme Protokolü

Örneklem grubundaki tüm ratlara standart olarak su ve yemlerini alması, grup 2 ile grup 4'deki ratlara ise 300 mg/kg/gün L-Karnitin ek gıda olarak verildi. 8 haftalık ve erkek Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Ratlara günlük 12 saat aydınlık; 12 saat karanlık olacak şekilde bir aydınlatma periyodu uygulandı. Ratlar, 22±2 oC sıcaklıkta, %55±5 nispi nem bulunan ortamda yaşatıldı.

2.4. Kan Numunelerinin Alınması

2.4.1. Biyokimyasal analiz

Sıçanların böbrek doku örnekleri soğuk (+4 oC) serum fizyolojik yıkandı. Böbrek dokuları homojenize edildi. Böbrek dokusunun homojenizasyonundan elde edilen, süpernatantlardan Süperoksit dismutaz (SOD) ve Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi, homojenatların malondialdehit (MDA) seviyesi incelendi. Doku protein konsantrasyonu, Lowry ve arkadaşları tarafından açıklanan prosedüre göre belirlendi (Lowry, Rosebrough, Farr, Randall, 1951).

SOD aktivitesi Sun ve ark. (22)'nin modifiye ettiği metotla belirlendi. Bu metodun prensibi nitroblue tetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantinoksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır (Sun ve Oberley Li, 1988).

GSH-px aktivitesi Paglia ve ark. 'nın metoduna göre çalışıldı. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP+'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı (Paglia ve Valentine, 1967).

MDA düzeyi lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak yapıldı. Tiyobarbutirik asit ile 90-95 0C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. On beş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okundu (Esterbauer, Cheeseman, 1990).

2.5. Doku Numunelerinin Alınması

2.5.1. Histolojik işlemler

Deney sonunda sıçanlar anestezik halede iken karaciğer ve böbrekleri çıkarılarak histolojik analizler için direkt olarak %4'lük tamponlu nötral (pH:7.2) formalin solüsyonunda konularak

72 saat süre ile fikse edildi. Karaciğer ve böbrekleri çıkarılan sıçanlar anestezik halde iken servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler.

Tespit işlemi böbrekler tam orta noktandan keskin bir bistrü ile enine tek hamlede iki kısma ayrılarak karaciğerler ise her ratta aynı lob olacak şekilde yapıldı. Tespit sonrasında gün boyu akarsuda yıkama, artan alkol serilerinde (%70, 80, 90, 96, 100) tutularak dehidrasyon, ksilen serilerinde şeffaflaştırma ve 600C deki 3 ayrı parafin serilerinde sırası ile bekletip temiz parafine böbreklerin hepsi aynı yönelimde ve uzun eksene dik olarak, karaciğerlerde hepsi aynı yönelimde olacak şekilde doku örnekleri gömülerek bloklandı. Bloklanan örneklerden rotary mikrotom (Leica RM2135, Germany) ile 5µm kalınlıkta ardışık ince seri kesitler alındı. Alınan karaciğer ve böbrek dokusu kesitleri hematoksilin eosin boyama için rodajlı frozen lamlara yerleştirilerek doku hasarlarının tespit edileceği histopatolojik analizlerin yapılacağı hematoksilin eozin boyama için hazır hale getirildiler.

2.5.2.Hematoksilen-Eozin Boyama

Formalinle fikse edilip parafin bloklara gömülen karaciğer ve böbrek dokularına ait 5µm kalınlıktaki doku kesitleri, deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden sonra 10 dk hematoksilinde bekletildi. Daha sonra 5 dk akarsuda yıkama, asit alkole daldırma ve tekrar akarsuda yıkama sonrası eosin boya solüsyonunda 3 dakika bekletilip distile suya alındı. Fazla boyanın uzaklaşması için distile suda birkaç değişim yapıldı. Sonra kesitler sırasıyla %80, %90, %95'lik ve absolu alkol serilerinde geçirildi. Kesilenlerde (3x15dak) tutulduktan sonra kesitler üzerine entellan damlatılıp lamel ile kapatıldı. Hazırlanan bu hematoksilin eozin boyalı böbrek ve karaciğer dokusu preparatları entellanı kuruduktan sonra mikroskopik analiz işlemlerine tabi tutuldu.

Hematoksilen eozin boyalı karaciğer ve böbrek dokusu preparatlarının histopatolojik analizleri araştırma ışık mikroskobu (Nikon Eclipse 200, Japan) ile gerçekleştirildi. Analizler her bir bireye ait ardışık ortalama 5-6 kesitte ve her kesitte rastgele beş farklı alanlarda gerçekleştirildi.

Böbrek dokusu mikroskopik analizleri tübüler hasar ve nekroz durumları semi kantitatif olarak derecelendirildi. Bu derecelendirmede kriterinde:

Grade 1: Hasar yok, Grade 2: Hafif hasar, Grade 3: Orta düzeyde hasar Grade 4: Şiddetli hasar (Liapis et al, 2017).

Karaciğerin histopatolojik değişim derecesini tespit etmek için tablo 1 deki sıfırdan 3 e kadar olan semikantitatif derecelendirme kriterleri kullanıldı.

Tüm bu işlemler grup bilgilerinden habersiz bir histolog tarafından kodlama sistemi ile kör çalışma şeklinde gerçekleştirildi.

2.5.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler Ortalama±Standart Sapma ve Ortanca şeklinde verilmiştir. Gruplar arası farklar parametrik durumlar gözetilerek Kruskal Wallis Varyans Analizi ile incelenmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için ise Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullandı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).



3. BÖLÜM

BULGULAR

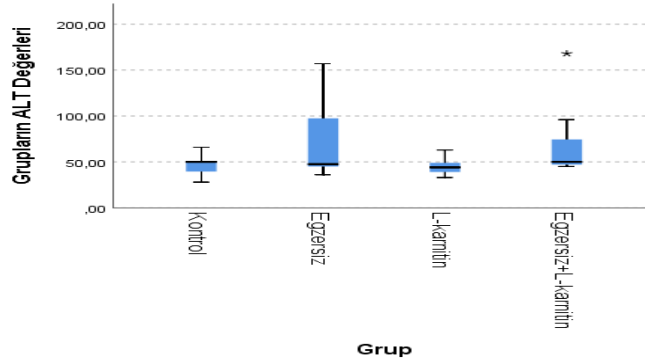
Bu bölümde ratlara uygulanan testlerin biyokimyasal ve histolojik istatistiksel analizlerine yer verilmiştir.

Tablo 3.1. Gruplara göre ALT ve AST Değerinin Dağılımı (n=28)

Grup	Kontrol		Egzersiz		L-karnitin		Egzersiz+L-karnitin		KW	p
	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED		
ALT	46,43±12,07	50	71,63±47,71	47,5	45,33±10,21	44	72,29±45,85	50	3,15	0,369
AST	131,29±65,58	109	422,00±554,73	168	165,33±55,81	140	222,14±148,43	147	6,938	0,074

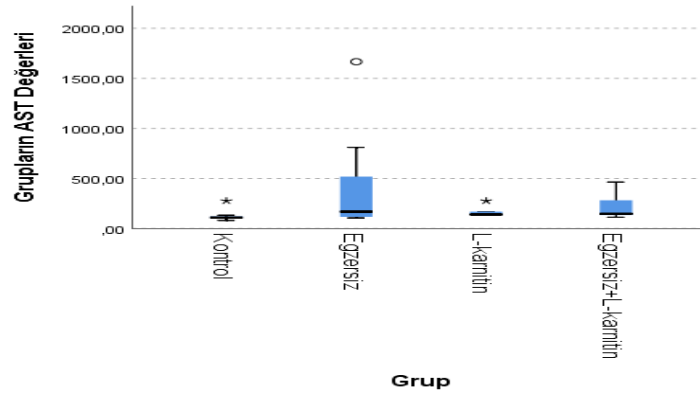
KW: Kruskal Wallis Varyans Analizi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı. Ratlara ait AST ve ALT değerleri egzersiz ve diyetle L-karnitin eklenmesinden bağımsızdır (p>0,05). Ratlara ait egzersiz grubu AST değerleri kontrol, L-karnitin ve egzersiz+L-karnitin gruplarında yer alan ratlarınkine oranla oldukça yüksektir.



Şekil 3.1. Grupların ALT değerleri

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki ALT medyan değeri 50 birim/L' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda ALT değeri çoğunlukla 50 birim/L' den azdır. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta ALT medyan değeri 47. 50 birim/ L'dir. Ratlardaki ALT değerinin 71,63±47,71 birim/ L arasında değişim gösterdiği belirlenmiştir. Egzersiz grubunda yer alan bazı ratlarda bu değer 150 birim/L' nin üzerine çıkmıştır. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda ALT medyan değeri 44 birim/L olarak ölçülmüştür. L- karnitin kullanımı gerçekleştirilen ratlarda ALT değeri bakımından çok büyük farklılıklar görülmemiştir. Egzersiz+L-karnitin ALT medyan değeri 50 birim/L'dir. Bu birimde yer alan ratların ALT değerleri 72,29±45,85 arasında değişkenlik göstermiştir.



Şekil 3.2. Grupların AST değerleri

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki AST medyan değeri 109 birim/L' dir. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda AST medyan değeri 140 birim/L olarak ölçülmüştür. Kontrol ve L-karnitin grubunda yer alan ratlarda AST düzeyinin sabit oranlarda seyrettiği görülmüştür. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta AST medyan değeri 168 birim/ L'dir. Ratlardaki AST değerinin $71,63 \pm 47,71$ birim/ L arasında değişim gösterdiği belirlenmiştir. Egzersiz grubunda yer alan bazı ratlarda bu değer 150 birim/L' nin üzerine çıkmıştır. Bu birimde yer alan ratların AST değerleri $422,00 \pm 554,73$ arasında değişkenlik göstermiştir. Egzersiz yapan bazı ratlarda AST düzeyinin 1500 üniteyi aştığı görülmüştür. Egzersiz+ L-karnitin AST medyan değeri 147 birim/L'dir. Egzersiz+L-karntin grubu AST düzeyinin ratların bir bölümünde artış gösterek 500 üniteye kadar çıkabildiği belirlenmiştir. Kontrol ve L-karnitin gruplarında yer alan ratların ortalama AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 3.2. Böbrek Doku için Gruplara göre SOD, GSH-PX ve MDA Değerinin Dağılımı (n=28)

Grup	Kontrol		Egzersiz		L-karnitin		Egzersiz+L-karnitin		KW	p	İkili Farklar
	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED			
SOD (U/gpro)	20,61 ±4,07 ^a	20,70	13,45 ±3,32 ^b	13,91	19,01 ±1,41 ^a	18,75	14,75 ±2,69 ^b	15,33	15,013	0,002*	1-2;1-4 2-3;3-4
GSH-PX (U/gpro)	5,91 ±0,73 ^a	5,98	3,76 ±0,48 ^b	3,76	6,54 ±1,30 ^a	6,54	4,62 ±0,80 ^b	4,76	19,013	0,001*	1-2;1-4 2-3;3-4
MDA (nmol/yaşdokupro)	5,63 ±1,13 ^a	5,18	9,04 ±2,17 ^b	8,47	4,78 ±0,35 ^a	4,87	5,66 ±1,07 ^b	5,22	16,251	0,001*	1-2;1-4 2-3;3-4

KW: Kruskal Wallis Varyans Analizi

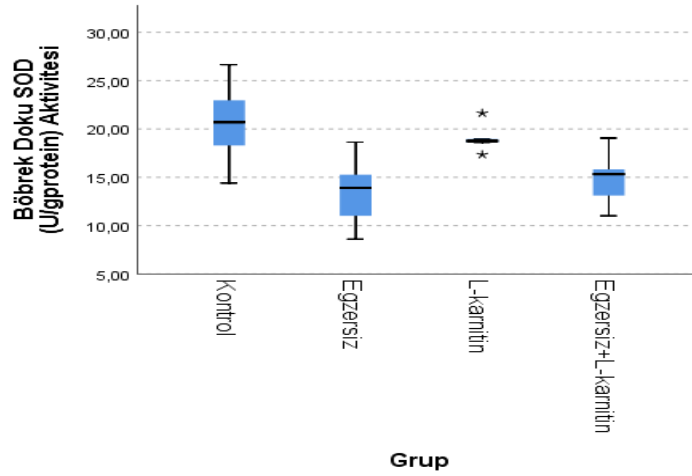
* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Aynı üst indisler arasında istatistiksel fark yoktur.

İkili karşılaştırmalar için Beferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

(1-Kontrol; 2-Egzersiz; 3-L karnitin; 4-Egzersiz+L karnitin)

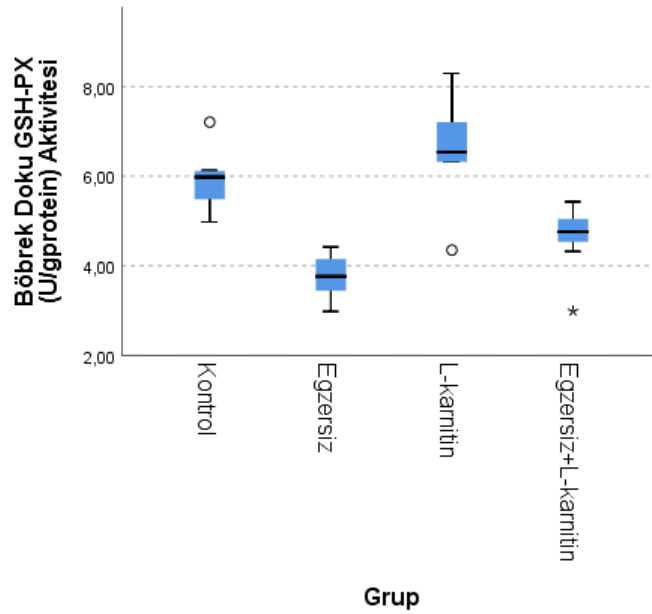
Ratlara ait böbrek dokusu SOD değerleri diyetle L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). Kontrol grubu ile egzersiz grubu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile egzersiz+L-karnitin grubu ($p<0.05$). Egzersiz grubu ile L-karnitin grubu ($p<0.05$). L-karnitin grubu ile egzersiz+L-karnitin grubu ($p<0.05$) arasındaki farktan oluşmuştur. Ratlara ait böbrek dokusu GSH-PX değerleri diyetle L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p\leq 0.001$). Kontrol grubu ile egzersiz grubu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile egzersiz+L-karnitin grubu ($p<0.05$). Egzersiz grubu ile L-karnitin grubu ($p<0.05$). L-karnitin grubu ile egzersiz+L-karnitin grubu ($p<0.05$) arasındaki farktan oluşmuştur. Ratlara ait böbrek dokusu MDA değerleri diyetle L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p\leq 0.001$). Kontrol grubu ile egzersiz grubu ($p<0.05$). Kontrol grubu ile egzersiz+ L-karnitin grubu ($p<0.05$). Egzersiz grubu ile L-karnitin grubu ($p<0.05$). L-karnitin ile egzersiz+L-karnitin grubu ($p<0.05$) arasındaki farktan oluşmuştur.



Şekil 3.3. Grupların Böbrek Doku SDO değerleri

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki böbrek dokusu SOD aktivitesi medyan değeri 20.7 U/g protein' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilen SOD değerlerinin $20,61\pm 4,07$ U/g protein olduğu belirlenmiştir. En yüksek böbrek dokusu SOD aktivitesi değeri kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilmiştir. Kontrol grubu ortalama böbrek dokusu SOD aktivitesi düzeyi egzersiz ve egzersiz+ L-karnitin ortalama SOD düzeyine göre yüksektir. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta SOD medyan değeri 13.91 U/g protein' dir. Egzersiz

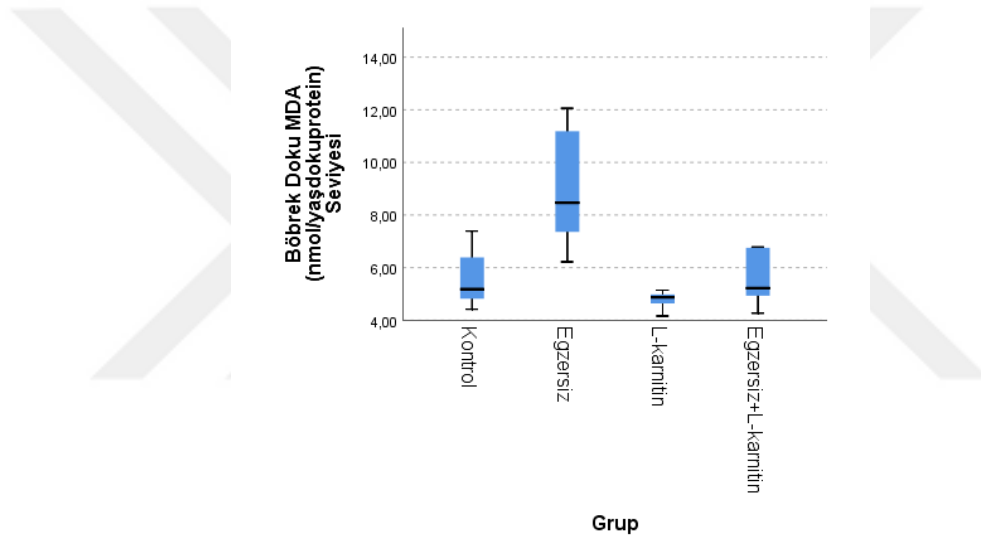
yapan ratlardaki böbrek dokusu SOD aktivitesi medyan değeri, kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+ L-karnitin grubunda yer alan ratların değerlerinden daha düşüktür. En düşük böbrek dokusu SOD aktivitesi değeri egzersiz yapan grupta tespit edilmiştir. Egzersiz grubunda yer alan ratlarda ölçülen böbrek dokusu SOD aktivitesi değer dağılımı kontrol grubu, egzersiz grubu ve egzersiz+ L-karnitin gruplarında yer alan ratlarınkine oranla düşüktür. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda SOD medyan değeri 18.75 U/g protein olarak ölçülmüştür. L-karnitin kullanımı gerçekleştirilen ratların böbrek dokusu SOD aktivitesi değeri tümünde benzer oranda yer almaktadır. Egzersiz+L-karnitin SOD medyan değeri 15.33 U/g protein' dir. Egzersiz+ L-karnitin grubu ortalama ve egzersiz grubu böbrek dokusu SOD aktivitesi düzeyi sonuçları ile kontrol, egzersiz, L-karnitin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



Şekil 3.4. Grupların Böbrek Doku GSH-PX değerleri

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki böbrek dokusu GSH-PX aktivitesi medyan değeri 5.98 U/g protein' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilen GSH-PX değerlerinin genel olarak 5-6 U/g protein arasında değiştiği görülmektedir. Kontrol grubunda yer alan bazı ratlarda bu değer 7' nin üstüne çıktığı belirlenmiştir. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta böbrek dokusu GSH-PX aktivitesi medyan değeri 3.76 U/g protein' dir. Egzersiz yapan ratlardaki böbrek dokusu GSH-PX medyan değeri, kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+ L-karnitin grubunda yer alan ratların değerlerinden daha düşüktür. En düşük böbrek dokusu GSH-PX değeri egzersiz yapan grupta tespit edilmiştir. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda

böbrek dokusu GSH-PX aktivitesi medyan değeri 6.54 U/g protein olarak ölçülmüştür. L-karnitin kullanımı gerçekleştirilen ratların böbrek dokusu GSH-PX aktivitesi medyan değeri kontrol grubu, egzersiz grubu ve egzersiz+L-karnitin grubuna oranla çok daha yüksektir. L-karnitin grubu ortalama GSH-PX düzeyi egzersiz ve egzersiz+ L-karnitin ortalama GSH-PX düzeyine göre anlamlı derecede yüksektir($p<0.05$). L-karnitin grubunda yer alan bazı ratların böbrek dokusu GSH-PX aktivitesi değerinin yaklaşık olarak 4 U/ g protein değerine kadar düştüğü bir kısım ratda ise bu değer 8 U/ g protein değerinin üstüne çıktığı görülmektedir. Egzersiz+ L-karnitin GSH-PX aktivitesi medyan değeri 4.76 U/g protein 'dir. Egzersiz+ L-karnitin grubu ortalama ve GSH-PX düzeyinin grupta bulunan tüm ratlar açısından belirli dağılıma sahip olması bakımından kontrol, egzersiz, L-karnitin gruplarında yer alan dağılımdan istatistiksel olarak farklıdır ($p<0.05$).



Şekil 3.5. Grupların Böbrek Doku MDA değerleri

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki böbrek dokusu MDA medyan değeri 5.18 nmol/ yaş doku protein ' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilen MDA değerlerinin genel olarak 4-8 nmol/ yaş doku protein arasında değiştiği görülmektedir. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta böbrek dokusu MDA medyan değeri 8.47 nmol/ yaş doku protein ' dir. Egzersiz yapan ratlardaki böbrek dokusu MDA düzeyinin dağılımı (~6-12 nmol/ yaş doku protein), kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+ L-karnitin grubunda yer alan ratların değerler dağılımına oranla oldukça geniş bir aralıkta yer almaktadır. En düşük böbrek dokusu MDA değeri L-karnitin grubunda yer alan ratlarda tespit edilmiştir. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda böbrek dokusu MDA medyan değeri 4.87 nmol/ yaş doku protein olarak ölçülmüştür. Bu grupta yer alan ratlara ait MDA değerleri çok küçük bir değer aralığında seyretmektedir. Bu açıdan L-karnitin grubunda yer alan ratların MDA değerleri kontrol grubu, egzersiz grubu ve

egzersiz+L-karnitin grubundan farklılaşmaktadır. Egzersiz+ L-karnitin böbrek dokusu MDA medyan değeri 5.22 nmol/ yaş doku protein 'dir. Egzersiz+ L-karnitin grubu MDA düzeyinin grupta bulunan ratların büyük bir çoğunluğu açısından medyan değerden daha yüksek seviyelerde olduğu, yalnızca bir kaç ratın MDA değerlerinin medyan değerinin altında seyrettiği görülmektedir.



Tablo 4. Serum için Gruplara göre SOD, GSH-PX ve MDA Değerinin Dağılımı (n=28)

Grup	Kontrol		Egzersiz		L-karnitin		Egzersiz+L-karnitin		KW	p	İkili Farklar
	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED	Ort±SS	MED			
SOD (U/gpro)	10,04 ±1,83 ^a	9,23	6,39 ±1,08 ^b	6,11	11,86 ±1,95 ^a	12,43	8,41 ±0,94 ^b	8,67	17,618	0,002*	1-2;1-4 2-3;3-4
GSH-PX (U/gpro)	1035,01 ±96,82 ^a	992,10	816,47 ±87,47 ^b	815,75	1028,98 ±102,07 ^a	987,75	891,47 ±47,35 ^b	878,50	18,783	0,001*	1-2;1-4 2-3;3-4
MDA (nmol/mgpro)	4,24 ±0,92 ^a	4,65	8,00 ±1,44 ^b	7,57	5,05 ±0,72 ^a	4,95	5,54 ±0,66 ^b	5,67	20,371	0,001*	1-2;1-4 2-3;3-4

KW: Kruskal Wallis Varyans Analizi

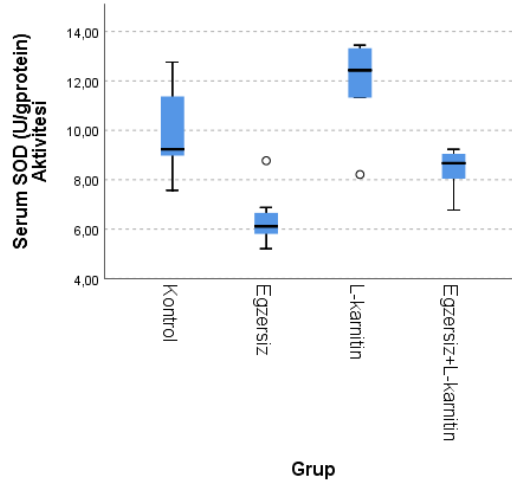
* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Aynı üst indisler arasında istatistiksel fark yoktur.

İkili karşılaştırmalar için Beferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

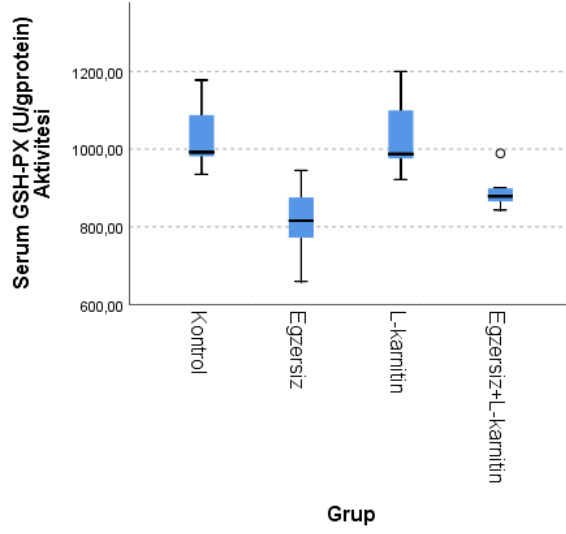
(1-Kontrol; 2-Egzersiz; 3-L-karnitin; 4-Egzersiz+L-karnitin)

Ratlara ait Serum SOD değerleri diyete L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001). kontrol grubu ile egzersiz grubu (p<0.05). Kontrol grubu ile egzersiz+ L-karnitin grubu (p<0.05). Egzersiz ile L-karnitin grubu (p<0.05). L-Karnitin grubu ile egzersiz+ L-karnitin grubu (p<0.05) arasındaki farklardan oluşmuştur. Ratlara ait GSH-PX değerleri diyete L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). kontrol grubu ile egzersiz grubu (p<0.05). Kontrol grubu ile egzersiz+ L-karnitin grubu (p<0.05). Egzersiz ile L-karnitin grubu (p<0.05). L-Karnitin grubu ile egzersiz+L-karnitin grubu (p<0.05) arasındaki farklardan oluşmuştur. Ratlara ait MDA değerleri diyete L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). kontrol grubu ile egzersiz grubu (p<0.05). Kontrol grubu ile egzersiz+ L-karnitin grubu (p<0.05). Egzersiz ile L-karnitin grubu (p<0.05). L-Karnitin grubu ile egzersiz+L-karnitin (p<0.05) arasındaki farklardan oluşmuştur.



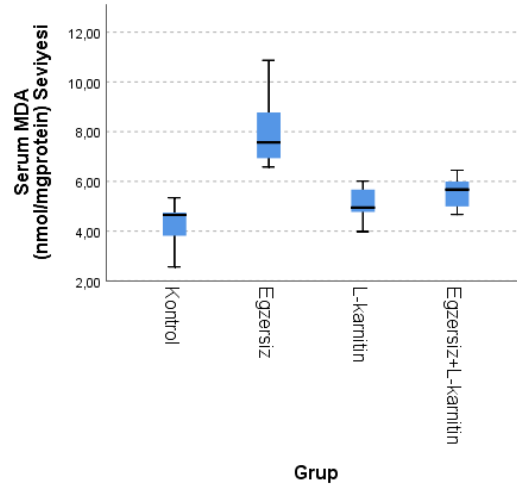
Şekil 3.6. Grupların Serum SOD aktivitesi

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki serum SOD aktivitesi medyan değeri 9.23 U/g protein' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilen SOD değerlerinin çok büyük çoğunluğu ~9-11 U/g protein aralığında seyretmektedir. Bazı ratlarda bu değer ~13 U/g protein'e kadar çıktığı, az bir bölümünde ise değer 8 bandının altına düştüğü görülmektedir. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta serum SOD medyan değeri 6.11 U/g protein' dir. Egzersiz yapan ratlardaki kan serumu SOD medyan değeri, kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+L-karnitin grubunda yer alan ratların değerlerinden daha düşüktür. En düşük serum SOD değeri egzersiz yapan grupta tespit edilmiştir. Egzersiz grubunda yer alan ratlarda ölçülen serum SOD aktivitesi değer dağılımı nispeten dar bir aralıkta seyretmektedir. Ancak grupta yer alan bazı ratlarda bu değer dağılımında çok daha yüksek seviyelerde (~9 U/g protein) serum SOD değeri olduğu görülmüştür. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda kan serumu SOD medyan değeri 12.43 U/g protein olarak ölçülmüştür. L-karnitin grubu medyan değeri, kontrol grubu, egzersiz grubu ve egzersiz+L-karnitin grubu değerlerine oranla oldukça yüksektir. L-karnitin kullanımı gerçekleştirilen ratların serum SOD değeri bir kaç istisna dışında tümünde benzer oranda yer almaktadır. Egzersiz+ L-karnitin kan serumu SOD medyan değeri 8.43 U/g protein 'dir. Egzersiz+ L-karnitin grubu serum SOD değerleri dağılımının genel olarak ~8-9.5 U/ gprotein arasında seyrettiği görülmektedir. Bazı ratlarda ise bu değer ~6.5-8 U/ g protein arasında değerler aldığı görülmektedir.



Şekil 3.7. Grupların Serum GSH-Px Aktivitesi

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki serum GSH-Px aktivitesi medyan değeri 992.10 U/g protein' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilen GSH-Px değerlerinin genel olarak 1000-1200 U/g protein arasında değiştiği görülmektedir. Kontrol grubunda yer alan bazı ratlarda bu değer 992 U/g protein' nin altında seyrettiği belirlenmiştir. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta serum GSH-Px aktivitesi medyan değeri 815.75 U/g protein' dir. Egzersiz yapan ratlardaki serum GSH-Px medyan değeri, kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+ L-karnitin grubunda yer alan ratların değerlerinden daha düşüktür. En düşük serum GSH-Px değeri egzersiz yapan grupta tespit edilmiştir. Egzersiz grubundaki serum GSH-Px değeri grup içi dağılımı bireysel farklılıklar içermektedir. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda serum GSH-Px aktivitesi medyan değeri 987.75 U/g protein olarak ölçülmüştür. L- karnitin kullanımı gerçekleştirilen ratların serum GSH-Px aktivitesi maksimum değeri egzersiz grubu ve egzersiz+L-karnitin grubuna oranla çok daha yüksektir. L-karnitin grubu serum GSH-Px düzeyindeki değerler genellikle 1000 bandının üzerinde seyretmektedir. Egzersiz+ L-karnitin serum GSH-Px aktivitesi medyan değeri 878.50 U/g protein 'dir. Egzersiz+ L-karnitin grubu ortalama ve GSH-Px düzeyinin grupta bulunan tüm ratlar açısından belirli dağılıma sahip olması bakımından kontrol, egzersiz, L-karnitin gruplarında yer alan dağılımdan istatistiksel olarak farklıdır. Egzersiz+L-karnitin grubunda istisna bir kaç ratda bu değer 1000 bandına yakın seyrettiği görülmektedir.



Şekil 3.8. Grupların Serum MDA aktivitesi

Kontrol grubunda yer alan ratlardaki serum MDA aktivitesi medyan değeri 4,65 mmol/mg protein' dir. Kontrol grubunda yer alan ratlarda analiz edilen MDA medyan değeri egzersiz, L-karnitin, egzersiz+L-karnitin grubuna oranla düşüktür. Egzersiz yapan ratların yer aldığı grupta serum MDA aktivitesi medyan değeri 7,57 U/g protein' dir. Egzersiz yapan ratlardaki serum MDA medyan değeri, kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+ L-karnitin grubunda yer alan ratların değerlerinden daha yüksektir. L-karnitin grubunda yer alan ratlarda serum MDA aktivitesi medyan değeri 4,95 mmol/mg protein olarak ölçülmüştür. Egzersiz+ L-karnitin serum MDA aktivitesi medyan değeri 5,67 mmol/mg protein 'dir.

Tablo 3.5. Değerlerin Dağılımı (n=28)

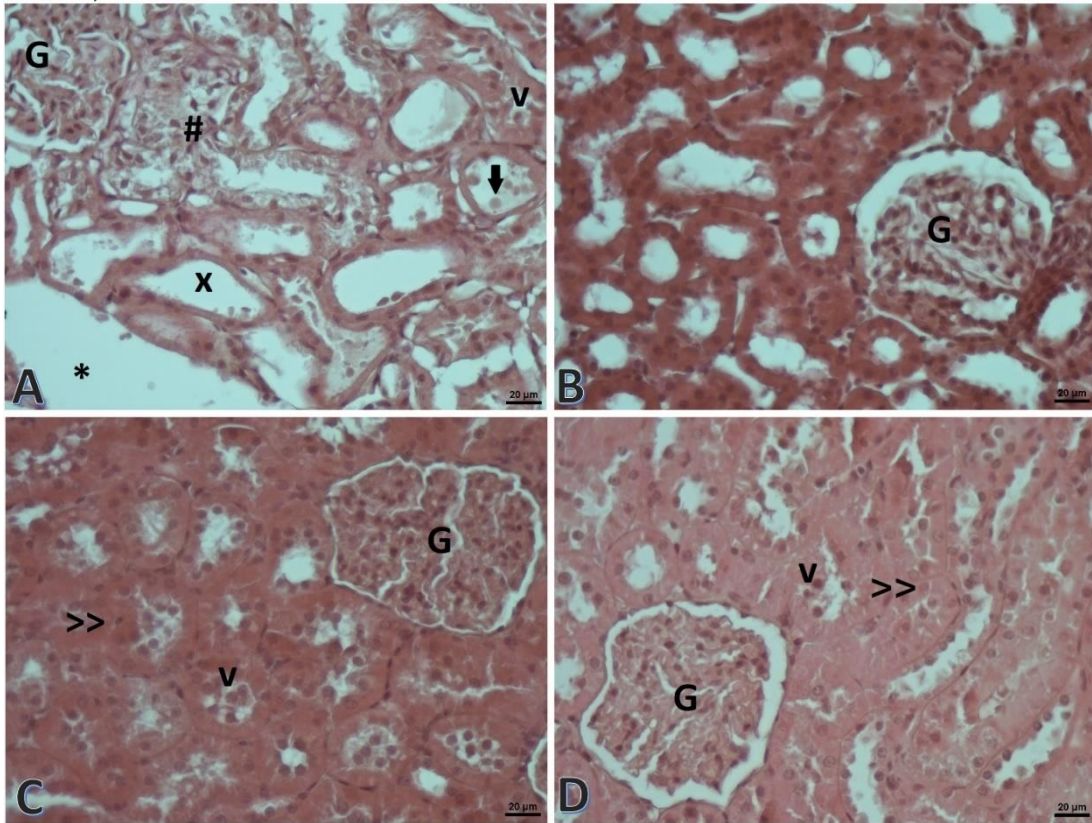
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
ALT	59,86	35,83	47,50	28,00	168,00
AST	244,36	316,85	138,00	81,00	1666,00
SOD (U/gprotein)	12,87	5,21	12,43	5,21	26,64
GSH-PX (U/gprotein)	470,25	477,50	333,95	2,98	1200,10
MDA (nmol/mgprotein)	6,12	1,99	5,51	2,56	12,06

3.1. Histopatolojik Bulgular

Böbrek dokusu histopatolojik analizleri sonucunda G2 grubunda böbrek parankim ve stromal alanların normal histolojik görünümde ve doku hasarı gözlemlenmedi. G3 ve G4 gruplarında doku hasarları sırası ile gittikçe artmıştı. G1 grubu böbreklerinde ise doku hasarlarının en yüksek düzeyde olduğu tespit edildi. Histolojik hasarlar epitelial düzleşmeler, tübüler

dilatasyon ve düzensizlikler, nuklear ayrılma, fırçamsı kenar kaybı, fokal koagulatif nekrozisler, glomerüler deformiteler, az da olsa yer yer doku kayıpları şeklinde idi. Tüm gruplar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

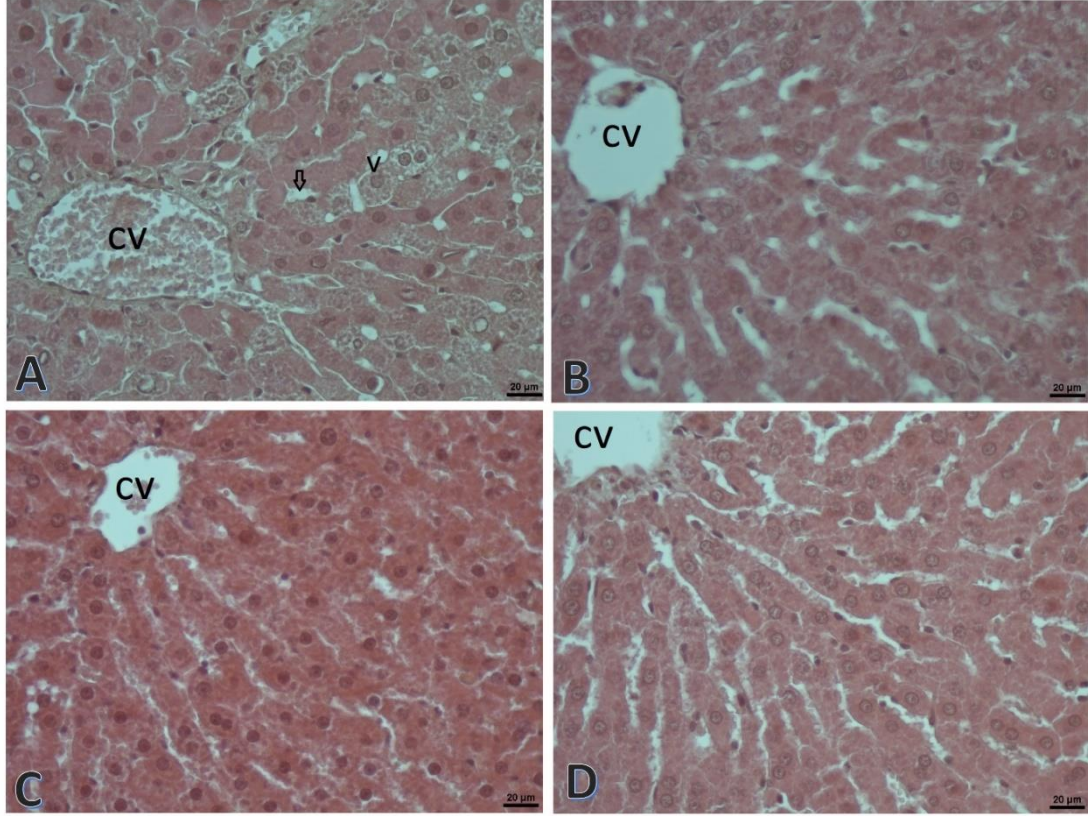
Karaciğer doku kesitlerinin histopatolojik analizleri sonucunda doku hasarının istatistiksel olarak tüm gruplardan belirgin olarak farklı olacak şekilde ($p<0.05$) en fazla G1 en az G3 grubunda olduğu tespit edildi. G2 ve G4 gruplarında ise histolojik hasarlar G3 ile istatistiksel olarak benzerlik gösterecek şekilde ($p>0.05$) sırası ile azalmıştı. Karaciğerde gözlemlenen histopatolojik hasarlar küçük sınırlı sayıda yağ damlacıkları, orta düzeyde yağ infiltrasyonları, hepatosit lezyonlar, hepatosit balonlaşmalar, hepatosit kordonu deformiteleri, sinüzoidal dilatasyonlar, geniş yer kaplayan yağ infiltrasyonları ve belirgin karaciğer parankimal lezyon, nekroz ve fibröz alanların varlığı şeklinde idi.



Şekil 3.9. Çalışma gruplarından böbrek dokusuna ait temsili mikroskopik resimler.

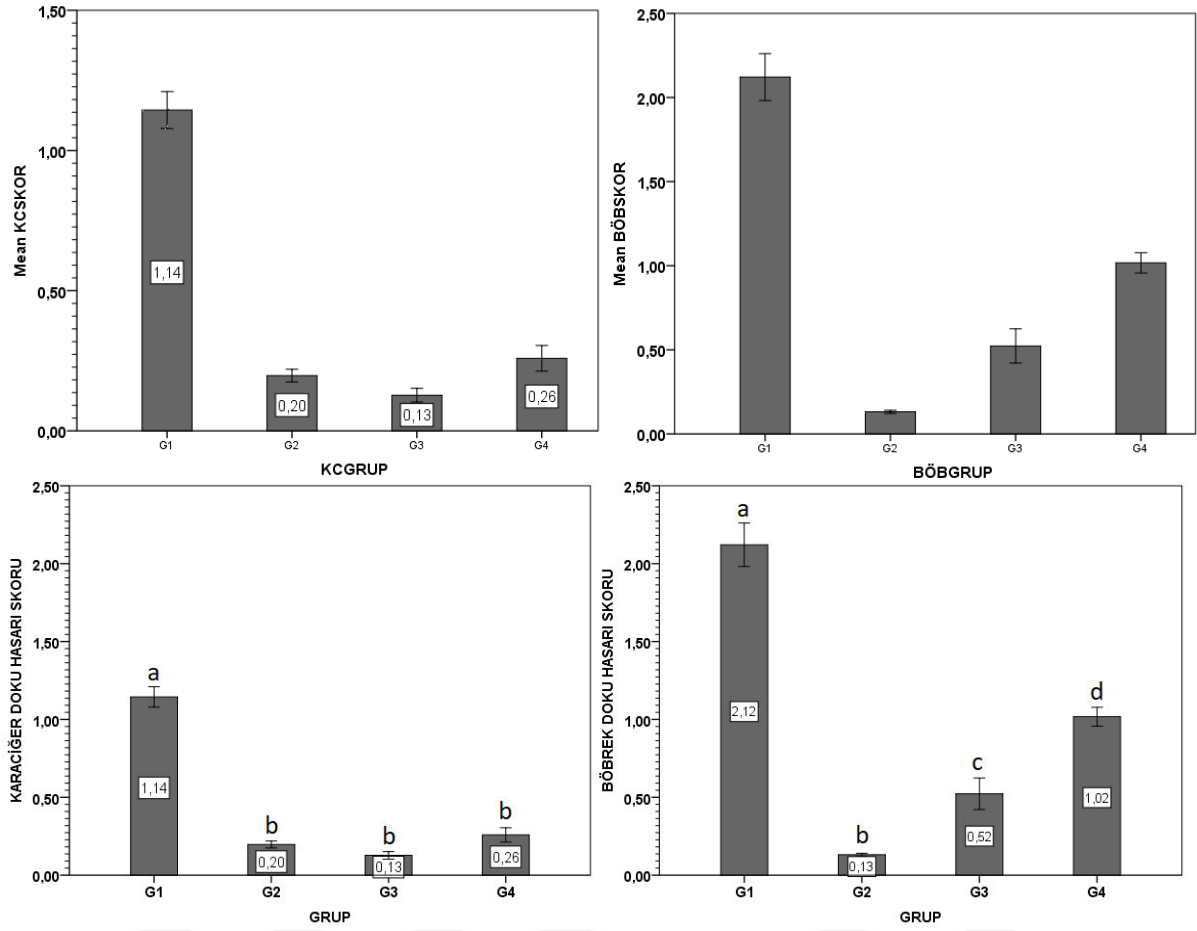
Resimler üzerindeki G:glomerül, *:doku kaybı, x: dilate tübül, ok: koagulasyon, #: nekroz, >>: epitelial düzlemde, V: nuklear atılımı alanlarını temsil edmektedir. A:G1 grubu;doku hasarı en fazla görülmekte. B:G2 grubu; normal böbrek dokusu görüntüsü. C: G3 grubu; epitelial düzleşmeler, nuklear atılım ve fırçamsı kenar kaybı görüldüğü hafif hasarlar görülmektedir. D:G4 grubu; epitelial düzleşme, nuklear atılma, fırçamsı kenar zayıflığı ve soluk boyanma gibi

hafif hasarlar görülmektedir (Hematoksilen eozin, Skale bar:20µm). (G1:Egzersiz, G2:Kontrol, G3: Kontrol/L-karnitin, G4: Egzersiz+L-karnitin).



Şekil 3.10. Gruplardan karaciğer dokusuna ait temsili mikroskobik resimler.

Resimler üzerindeki CV:sentral ven, ok: yağ birikimleri, V: hepatosit balonlaşması alanlarının birer örneğini temsil eder. A:G1 grubu ;yağ birikimi ve infiltrasyonun belirgin olduğu steatoz alanlar, hepatosit balonlaşmaları, parankimal nekrotik alanlar ve sinüzoidal yoğun kanlanmalar gibi doku hasarı en fazla görülmektedir. B:G2, C:G3 ve D:G4 gruplarında hasar minimal düzeyde olup normal karaciğer dokusu görüntüsündedir (Hematoksilen eozin, Scale bar:20µm) (G1: Egzersiz, G4: Egzersiz+L-karnitin, G2:Kontrol G3: Kontrol/L-karnitin).



Şekil 3.11. Karaciğer ve böbrek doku hasarı skoru değerlerinin grafiksel karşılaştırmalı görüntüsü.

Barlar üzerindeki aynı harfler istatistiksel benzerlik ($p > 0.05$) farklı harfler farklılığı ($p < 0.05$) gösterir (Tamhane test). (G1: Egzersiz, G2: Kontrol, G3: Kontrol/L-karnitin, G4: Egzersiz+L-karnitin)

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, L-karnitin kullanımının kan parametreleri, böbrek ve karaciğer dokuları üzerine etkilerini görmektir. Bu doğrultuda yapılan analizler sonucunu literatürde yapılan çalışmalarla birlikte desteklenerek ve karşılaştırılarak bölümde yer verilmiştir. Cerretelli ve Marconinin (1990) L-karnitin üzerinde yapmış oldukları çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar; L-karnitin kaslar için doğal bir bileşendir. Egzersiz esnasında alınan L-karnitin hayvanlar ve insanlar açısından zararsızdır. L-karnitin belirli aerobik ve anaerobik şartlar altında destekleyici niteliktedir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından geçişini sağlamaktadır, şeklinde sıralanmıştır. Retianol L-karnitin oral alımını sağlayan maddedir ve egzersiz performansını artırıcı niteliktedir. Ancak daha ayrıntılı çalışmalar gerçekleştirildiğinde bu durumu destekleyecek veriler zayıf kalmaktadır. L-karnitin farmakokinetik özellikleri, kas içerisindeki suprafizyolojik içeriğinin kasları metabolizma ve fizyolojik alanlarda ne kadar etkilediği ve ayrıca hangi durumlarda L-karnitin tedavisi uygulanması gerektiği konusunda herhangi bir netlik bulunmamaktadır (Brass,2004). L-karnitin farklı alanlarda kullanılması ile direk ilişkili olarak yan etki profilin değerlendirilmesi oldukça önemli hale gelmektedir. Geçmiş dönemde yapılan klinik araştırmalarda L-karnitin, önerilen günlük dozlarda (0,5-2 gr/gün) alındığında birçok birey tarafından iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Literatürde istenmeyen etkilerin çok büyük bir bölümünün 3 gr/gün ve üzeri dozlarda ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Bulantı-kusma, baş ağrısı, huzursuzluk, uyku güçlüğü, abdominal kramplar, diyare ve vücutta koku değişikliği en sık izlen yan etkiler arasındadır (Koyuncu ve ark., 2019). Tüm bu nedenlerle L-karnitin egzersiz düzeyindeki toksik etkisini araştırmak çalışmamızın primer amacı olarak ele alınmıştır.

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için sabit bir egzersiz modeli oluşturulmuştur. Karaciğer ve böbrek dokusunda meydana gelebilecek zararlı etkilerin belirlenebilmesi için hayvan modeli uygulamasının avantajlarından faydalanılmıştır. Çalışmada kullanılan toplam 28 rat kontrol, egzersiz grubu, L-karnitin grubu ve egzersiz+L-karnitin grubu olmak üzere dört gruba eşit şekilde ayrılmıştır. Tüm gruplarda yer alan hayvanlarda görülebilecek dejeneratif tablonun ortaya çıkarılması için ALT, AST, SOD, GSH-Px ve MDA analizleri hem böbrek hemolizati hem de serum numuneleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Yapısal olarak ortaya çıkabilecek

hasar profilinin belirlenmesi için ise böbrek ve karaciğer dokusundan kesitler alınarak hemotoksilen eozin boyama ile incelemeye alınmıştır.

Bu doğrultuda ortaya konan çalışmanın ilk hipotezi L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların böbrek dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi vardır' olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda edindiğimiz sonuçlar bu hipotezi doğrulamaktadır. Şekil 3, 4 ve 5' te verilen böbrek dokusu SOD, GSH-Px ve MDA analizleri incelendiğinde, egzersiz ile birlikte SOD aktivitesinin düştüğü ve bu değer L-karnitin takviyesi ile birlikte bir miktar normalize olduğu görülmektedir. Şekil 3' te bunun yanı sıra L-karnitin egzersiz olmaksızın diyetle eklenmesinin SOD aktivitesi üzerinde etkisinin olmadığı görülmektedir ($p < 0.05$). Şekil 4' te verilen GSH-Px aktivitesinin gruplardaki dağılımı egzersizle azalan ve L-karnitin ile artış gösteren bir desen çizmektedir. Bu iki maddeden farklı olarak oksidatif stresle bağlantılı olarak seviyesinde artış gözlenen MDA maddesinin aktivasyonunun L-karnitin uygulaması ile birlikte düştüğü gözlenmiştir (Şekil 5). Koohpeyma ve arkadaşlarının (2021) katalaz enziminin ekspresyonunun artışı nedeni ile düşen SOD ve GPx düzeylerinin L-karnitin aracılığı ile normal düzeylere yaklaştığını bildirmişlerdir. L-karnitin ile ilgili olarak gerçekleştirdikleri monosodyum glutamat böbrek hasarı modelinde de çalışmamızla benzer şekilde tedavi edici bir sonuç elde edilmiştir. Buna ek olarak MDA seviyesinin düşürülmesinde de etkisi olduğu belirlenmiştir. Modanloo ve Shokerzadeh (2019) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise L-karnitin' in etki ettiği SOD, GSH ve GPx gibi antioksidan maddelerin aynı zamanda pro-apoptotik yolak üzerinde etkili oldukları belirtilmiştir. Yaptıkları çalışma ile birlikte L-karnitin mitokondrial süreçlerde meydana getirdikleri değişimin ekstrinsik apoptotik yolağı aktive ederek dejenerasyona yol açabileceği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda egzersiz planı uygulanan ratlarda kontrol grubuna oranla SOD aktivasyonunda gerçekleşen düşüş anlamlıdır ($p=0.02$). İlgili değerler tablo 3' de gösterildiği gibidir ve gruplar arasındaki farklılıklar Şekil 3 ile ifade edilmiştir. Tabloda verilen bilgilerden yola çıkılarak kontrol grubu ile egzersiz grubu arasındaki SOD düzeyi farklılıklarının çok büyük düzeyde olduğu görülmektedir. Benzer şekilde glomerular böbrek hasarı modeli çalışılan bir başka çalışmada hasar oluşturulduktan 1 ve 5 hafta sonrasında SOD analizleri gerçekleştirilmiş ve kontrol grubuna oranla ilk hafta içerisinde anlamlı düzeyde düşüş görüldüğü belirlenmiştir. Aynı çalışmada 5. Haftanın sonunda gerçekleştirilen analizlerde SOD düzeyinin bir miktar daha düştüğü ama ilk haftaya oranla çok büyük farklılıkların gözlenmediği ifade edilmiştir (Tan ve ark., 2015). Kronik böbrek hastalığında egzersiz durumunda SOD düzeylerindeki aktivasyonun hem kontrol hem de sedanter hastalık grubundan çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (De Souza ve ark., 2012). Basha ve arkadaşlarının (2012) yapmış oldukları toksikolojik çalışmada böbrek dokusunda incelenen SOD düzeylerinde 25°C' nin üzerinde gerçekleştirilen egzersiz programında büyük artış gözlendiği bildirilmiştir. Toksik madde varlığında ise artış devam etmektedir. Çalışmamız neticesinde literatürden farklı olarak egzersiz ile birlikte SOD aktivasyonundaki düşüşün sıcaklık dengesi ile ilgili olarak ortaya çıkmış olabileceği ve ya egzersiz planının farklılıkları ile ilişkili olarak meydana gelmiş

olabileceği düşünülmektedir. Araştırma kapsamında yapılan analizlerle Şekil 3' te belirtildiği gibi egzersiz grubundaki ratlardaki SOD düzeyi ile L-karnitin grubunda yer alan ratların SOD düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$). Bu farklılık temel olarak egzersiz grubunda yer alan ratlardaki SOD seviyesindeki düşüşten kaynaklanmaktadır. Ancak Tablo 2' deki veriler dikkate alındığında elde edilecek bir başka sonuç L-karnitin lipidemik süreçleri etkilemesi ve ya immünreaktif davranışlar sergilemesi gibi nedenlerle kontrol grubundan daha aşağı düzeylerde SOD aktivasyonu gözlenmesidir. Egzersiz grubu SOD değerleri ile egzersiz+ L-karnitin grubu arasındaki değerler arasındaki farklılıklar gözlenmektedir (Şekil 3). Bu farklılaşmanın egzersiz uygulanan ratlarda çok büyük oranda SOD aktivasyon düzeyindeki düşüşe neden olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda Tablo 3 ile ifade edilen değerlerle birlikte 300 mg L-karnitin uygulamasının belirli bir oranda fizyolojik düzenlemeye katkıda bulunduğugörülmektedir. Ancak oranın kontrol düzeyinden düşük kalması doz bağımlı çalışma gerçekleştirilmesi, L-karnitin farklı formlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması veya desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Böbrek dokusu GSH-Px antioksidan düzeyinin gruplar arasındaki dağılımı şekil 4 ile özetlenmiştir. Tablo 3 verileri yer alan grupla arasında kontrol grubu ile egzersiz grubu arasındaki GSH-Px düzeyi arasındaki fark yüksek düzeydedir. Kontrol grubunda yer alan bazı hayvanlarda bu değer çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. En düşük böbrek dokusu GSH-Px değeri egzersiz yapan grupta tespit edilmiştir. 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada hipertroidli ratlarda çalışmamızla paralel olarak böbrek GSH değerinin egzersiz uygulanan ratlarda belirli bir oranda düştüğü görülmektedir (Üstündağ ve ark., 2021). Chiş ve arkadaşlarının (2016) gerçekleştirmiş oldukları diyabet modelinde de benzer şekilde kontrol grubuna oranla egzersiz grubundaki GSH düzeylerinde düşüş olduğu kaydedilmiştir. Sonuç olarak egzersiz ile bağlantılı olarak böbrek dokusunda meydana gelen glutatyon düzeyi açısından çalışmamız literatürle paralellik göstermektedir. Bir başka antioksidan maddenin çalışıldığı çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak GPx düzeyinde egzersizle bağlantılı olarak artış gözleendiği bildirilmiştir (Tung ve ark., 2015). Ancak bu çalışmada yaşlı ratların kullanılmış olması ve egzersizin 6 hafta gerçekleştirilmiştir. Yaşla birlikte antioksidan madde salınımında gözlenen azalma araştırmalarımız sonucunda edinmiş olduğumuz veriler ile bu çalışmadaki verilerin farklılaşmasının temel sebebi olarak verilebilir. Böbrek dokusu L-karnitin grubu ortalama GSH-Px düzeyi egzersiz ve egzersiz+ L-karnitin ortalama GSH-Px düzeyine göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$). Şekil 5' te yer değerlere göre L-karnitin grubu GSH-Px değerlerinin kontrol grubundan da yüksek olduğu ancak bu farklılığın anlamlı düzeyde olmadığı görülmektedir. Hasar modeli olarak *Cis platin* hasarı ile çalışılan bir araştırma makalesinde çalışmamızla paralel olarak L-karnitin grubunda yer alan ratlarda glutatyon seviyesinin en yüksek düzeyde ölçüldüğü ve L-karnitin böbrek antioksidan GSH salınımını arttırdığı ifade edilmiştir (Yürekli ve ark., 2011). Sepand ve arkadaşlarının (2016) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada, edindiğimiz verilerden farklı olarak L-karnitin grubunda

yer alan ratlarda kontrol grubuna göre azalmış bir GSH düzeyinden bahsedilmektedir. Ancak bu böbrek dokusu glutasyon düzeyindeki düşüş anlamlı değildir. Ayrıca, Egzersiz+ L-karnitin GSH-Px aktivitesi medyan değeri 4.76 U/g proteindir. Egzersiz+ L-karnitin grubu ortalama ve GSH-Px düzeyinin grupta bulunan tüm hayvanlar açısından belirli dağılıma sahip olması bakımından kontrol, egzersiz, L-karnitin grublarında yer alan dağılımdan istatistiksel olarak farklıdır ($p<0.05$). Bu durumda L-karnitin etkisi ile böbrek dokusunda değişiklik yaptığının bir göstergesidir. Bu olumlu değişim egzersiz varlığında çok daha belirgin hale gelmektedir.

Kontrol grubunda yer alan hayvanlardaki böbrek dokusu MDA medyan değeri 5.18 nmol/yaş doku proteindir. Egzersiz yapan hayvanların yer aldığı grupta böbrek dokusu MDA medyan değeri 8.47 nmol/yaş doku protein' dir. Egzersiz yapan hayvanlardaki böbrek dokusu MDA düzeyinin dağılımı (~6-12 nmol/yaş doku protein), kontrol grubu, L-karnitin grubu, egzersiz+ L-karnitin grubunda yer alan hayvanların değerler dağılımına oranla oldukça geniş bir aralıkta yer almaktadır (Şekil 5). Egzersiz grubunda MDA grubunda meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$). Yüzme egzersizi ile gerçekleştirilen bir araştırmada ise sonuçlarımızdan farklı olarak MDA düzeyinde egzersiz ile birlikte düşüş gözlemlendiği belirlenmiştir (Farzanegi ve ark., 2020). Ancak gerçekleştirilen çalışmada egzersiz programında derecelendirme yapılmış olması gerçekleştirilen antioksidan analizlerin hiçbiri için anlamlı düzeyde bir değişim elde edilememesine neden olduğu düşünülmektedir. Bir başka yüzme egzersizi ile gerçekleştirilen çalışmada yine benzer şekilde MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş olduğu gözlemlenmiştir (Elshaid ve ark., 2019). Farzanegi ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları çalışma ile Elshaid ve ekibinin gerçekleştirdikleri karşılaştırıldığında egzersiz ortamındaki sıcaklık derecesi bakımından da farklılıklar olduğu görülmektedir. Aerobik egzersiz ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise MDA düzeyinde artış olduğu ancak bu artışın böbrek dokusu için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (Zeynali ve ark., 2015). Aerobik egzersiz uygulaması sonucunda gerçekleştirmiş olduğumuz MDA analizi bu çalışma ile paralel düzeydedir. Literatürde farklı sonuçlara ulaşılmasının sebebi egzersiz programı uygulamalarında meydana gelen farklılaşmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle egzersiz programlarının standardize edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçların yanı sıra uygulanan egzersizin yoğunluk ve yorucu olması da MDA seviyelerindeki değişimi etkilemektedir. Li ve arkadaşları (2015) ratlar üzerinde sorunun üzerinde durarak egzersiz öncesi, hemen egzersizden sonra ve egzersizden 24 saat sonra MDA ile ilgili analizler gerçekleştirmişlerdir. Bu analizler neticesinde programın yoğunluğunun ve yoruculuk düzeyinin MDA seviyelerinde hemen egzersiz sonrası değerlendirmelerde çok yüksek düzeyde çıktığı belirlenmiştir. Bu yükselişin 24 saat sonraki analizlerde fizyolojik olarak tolere edilmeye başlandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna oranla her iki grupta da MDA genel düzeyinde bir artış olduğu görülmektedir. Bu noktada MDA seviyesinin toksik analizi için aerobik egzersizlerin daha uygun olduğu sonucuna ulaşmak mümkündür. Ayrıca ratların böbrek fonksiyonlarına dejeneratif olarak etki eden maddelerin kullanımı da MDA seviyelerinde farklı

değerlendirmelerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Örneğin kronik böbrek yetmezliği olan ratlarda egzersiz sonucunda MDA' nın seviyesinde meydana gelen değişimin normalden çok daha fazla olabileceği Seifi ve arkadaşları (2018) tarafından ortaya konulmuştur.

Araştırma sonuçlarımızda en düşük böbrek dokusu MDA değeri L-karnitin grubunda yer alan hayvanlarda tespit edilmiştir. L-karnitin grubunda yer alan hayvanlarda böbrek dokusu MDA medyan değeri 4.87 nmol/yaş doku protein olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Bu grupta yer alan hayvanlara ait MDA değerleri çok küçük bir değer aralığında seyretmektedir. Bu açıdan L-karnitin grubunda yer alan hayvanların MDA değerleri kontrol grubu, egzersiz grubu ve egzersiz+L-karnitin grubundan farklılaşmaktadır ve bu farklılaşma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$). 2018 yılında Edres ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırma ile MDA seviyesinde L-karnitin (200 mg) uygulaması sonucunda azalma görüldüğü belirlenmiştir. MDA seviyesindeki bu düşüş kontrol grubu ve şam grubuna göre anlamlı derecededir. Tousson ve arkadaşlarının (2019) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ise 300 mg L-karnitin uygulamasının kontrol grubuna göre MDA değerlerinde artış görüldüğünü tespit etmişlerdir. Literatürdeki bu farklılaşmalardan böbrek dokusunda L-karnitin bağımlı MDA değişiminin doz bağımlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Egzersiz+ L-karnitin böbrek dokusu MDA medyan değeri 5.22 nmol/yaş doku proteindir (Tablo 2). Egzersiz+ L-karnitin grubu MDA düzeyinin grupta bulunan hayvanların büyük bir çoğunluğu açısından medyan değerden daha yüksek seviyelerde olduğu, yalnızca bir kaç hayvanın MDA değerlerinin medyan değerinin altında seyrettiği görülmektedir (Şekil 5). MDA ile ilgili olarak egzersiz ve L-karnitin uygulamalarının etkileri incelendiğinde L-karnitin egzersiz sırasında meydana gelen oksidatif belirteçleri azaltmak açısından belirli bir düzeyde etkili olduğu ortaya çıkmaktadır.

L-karnitin ile ilgili olarak çalışmamızda yer verilen bir diğer hipotez L-karnitin uygulamasının oksidatif stresi azaltması ile ilgilidir. Böbrek dokusu materyali kullanılarak elde edilen tüm analiz sonuçları bu durumu doğrulamaktadır (Tablo 3, Şekil 3, 4, 5). Edinmiş olduğumuz sonuçlarla paralel olarak Kelek ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada uygulama sonrası L-karnitin düzeyinde artış olmasının total antioksidant kapasiteyi arttırdığı belirlenmiştir. Bu değişimin rat vücudunda özellikle karın boşluğunda tespit edildiği, bu alanı böbrek ve karaciğer dokularının izlediği ifade edilmiştir. Benzer şekilde 2015 yılında L-karnitin oral kullanımının toksik etkilerinin lipidemik parametreler ve inflamatuvar belirteçler ile analiz edildiği çalışma neticesinde böbrek ve hepatik dokuda cinsiyetten bağımsız olarak olumlu gelişmeler olduğu vurgulanmıştır (Liu ve ark., 2015).

L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların böbrek dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi vardır olarak belirlenmiş olan hipotezin doğrulanmasındaki bir diğer araç ise doku kesitlerinin hemotoksilen eozin ile boyanmasıdır. Doku incelemesi ile birlikte aynı zamanda böbrek dokusunda L-karnitin uygulaması ile birlikte farklılaşma görüldüğünü ve uygulama sonucunda böbrek hasarının görülmediğini ifade eden hipotezler de doğrulanmıştır. İncelenen böbrek doku örnekleri ile birlikte egzersiz uygulamasına tabii olan hayvanlarda Şekil 9' da belirlendiği

gibi epitelial hücrelerde nekrotik bozulmalar, distal alanlarda epitelial düzleşme, ciddi doku kayıpları, kapiller hemoraji, proksimal ve distal tübüllerde dilatasyon ve nükleer infiltrasyon varlığı görülmektedir. Egzersiz ile birlikte gerçekleştirilen L-karnitin uygulaması sonrasında incelenen kesitlerde ise glomerüler alan yakınındaki epitel hücrelerinde nükleer infiltrasyon ve epitelial düzleşmelerin varlığı gösterilmiştir. Bu durumda L-karnitinin böbreğin yalnızca fizyolojik olarak değil histolojik yapısının da korunmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Bazı noktalarda gözlenen düzleşme ve nükleer infiltrasyon gibi durumların varlığı ise L-karnitinin hangi düzeyde ve hangi şartlara bağlı olarak etki düzeyin geliştirilebileceğinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu konuda farklı maddelerle kıyaslama yapılarak L-karnitinin hem etkinliğinin hangi düzeyde olduğu hem de kombine tedavilerin gerçekleştirildiği bir çok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri 2018 yılında Alabi ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmadır (Alabi ve ark., 2018). Bu çalışmada cis-platin etkisi ile dejenere olan böbrek dokusunun L-karnitin, C vitamini ve bu iki maddenin kombine tedavisi ile ne düzeyde iyileşme gözlenebileceği araştırılmıştır. Böbrek dokusundan alınan kesitler hemotoksilen eozin ile boyandıktan sonra incelemeye alınmıştır. Çalışmanın sonucunda L-karnitin ve C vitamini ile gerçekleştirilen protektif yaklaşımın az düzeyde etki ettiği ancak bu iki maddenin kombine tedavisinde etkili bir sonucun alındığı üzerinde durulmuştur. 2021 yılında ise metabolik sendrom idüklenmiş renal komplikasyon durumunda L-karnitin etkinliğinin omega-3 ile karşılaştırıldığı bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada her iki maddenin de benzer şekilde SOD, MDA ve GSH üzerinde etkili oldukları ifade edilmiştir. Bununla birlikte enfeksiyon ve immünolojik aktivasyon üzerinde de L-karnitin etkinlik düzeyinin yadsınamayacağı ortaya konulmuştur (Zayed ve ark., 2021).

L-karnitin uygulamasının ratlar üzerindeki etkinliğinin analiz edilmesi için ele alınan ikinci hipotez karaciğer dokusu ile ilişkilidir. Oluşturulan hipotez 'L-karnitin takviyesinin egzersiz yapan ratların karaciğer dokusu ve kan değerleri üzerine etkisi yoktur' şeklinde kurulmuştur. Bu hipotezin doğrulanması için kan serum örneğinde ALT, AST, SOD, GSH-Px ve MDA değerleri incelenmiştir. Bunun yanı sıra hepatektomi gerçekleştirilmiş ve hemotoksilen-eozin boyama uygulaması sonrasında mikroskopik olarak değerlendirilmiştir.

Ratlardaki ALT ve AST değerlerinin değerlendirilmesi ile ilgili sonuçlar Tablo 2' de yer almaktadır. Bu tablodan elde edilen veriler neticesinde kontrol grubunda yer alan ratlar ile egzersiz ve diyetine L-karnitin eklenen ratlar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları görülmektedir ($p>0.05$). Ratlardaki ALT değerleri egzersizden etkilenmeyen bir parametre olarak değerlendirilebilir. AST değerleri incelendiğinde egzersizin düşük düzeyde bu değere etkisi olduğu ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). 2015 yılında dişi ratlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ELISA yöntemi ile çalışılan bir modelle egzersizle birlikte kan serumu ALT ve AST değerlerinin baskılandığı bildirilmiştir (Pósa ve ark., 2015). Gerçekleştirilen bir başka deneyde ise ratların nispeten sıcak bir ortamda egzersiz yapmaları sonucunda kan serumu ALT ve AST parametresinde gözlenen artışın istatistiksel olarak

anlamli olduğu ifade edilmiştir (Li ve ark., 2014). Benzer şekilde Chang ve arkadaşlarının (2013) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ratlardaki kan serum ALT dőzeyinde artış gőrőldőđő ve egzersiz sonrası ratlara elektrik akımı tedavisi uygulanarak tekrar anlamli bir fark yaratıldığı ifade edilmiştir. Akut egzersiz modelinin uygulandığı bir başka çalışmada ise ALT ve AST değerlerinde egzersiz sonrası anlamli bir farklılık gőrőlmediđi bildirilmiştir (Wang ve ark., 2012). Yapılan alışmalar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde kan serum ALT ve AST değeri üzerinde gerçekleştirilebilecek herhangi bir hőkőm için egzersizin gerçekleştirildiği ortam sıcaklığı, ratın cinsiyeti ve egzersiz uygulamasının ne kadar zaman uygulandığı gibi yőntemsel yaklaşımın önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Uzun dőnemli egzersiz uygulaması gerçekleştirildiğinde karaciğer parametrelerinden biri olan ALT ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamli bir farklılık gőrőlmediđi ortadadır. Dolayısı ile ALT ve AST değeri gőz önüne alınarak ilgili hipotez hakkında net bir sonuca varmak mőmkőn değildir. Tablo 2' den ALT ve AST ile ilgili çıkarılabilecek ikinci önemli sonuç ise L-karnitin' in beslenme sőrecine eklenmesinin ALT dőzeyine etkisinin bulunmamasıdır. Bu durumda L-karnitin' in hepatik alanda dejeneratif bir etki gőstermediđi sonucuna varmak mőmkőndür. Ali ve arkadaşlarının (2010) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada sonuçlarımızla paralel olarak L-karnitin uygulamasının ALT ve AST değerinde azalmayı sağladığı ve böylece karaciğer dokusuna faydalı etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Egzersiz, ALT ve AST değerleri ve L-karnitin arasındaki bu ilişki şekil 1 ve şekil 2 ile de desteklenmektedir.

Karaciğerde antioksidan etki gösteren enzimlerin etkinliğindeki değişimler egzersiz ve uygulanan L-karnitinin zarar verici etkilerini ortaya koymak açısından incelenmiş olan diğer parametrelerdir. Bunun için kan serum SOD, GSH-Px ve MDA değerleri analiz edilmiştir. Tablo 4' te ifade edilen verilerden yararlanarak Ratlara ait serum SOD, GSH-Px ve MDA değerlerinde diyete L-karnitin eklenmesine bağlı olarak gruplar arasında meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p \leq 0.001$).

SOD verileri ile ilgili olarak elde edilen analiz sonlarında egzersizin çok bőyők oranda serum değerine etki ettiği gőrőlmektedir. Kan serum SOD değerinde egzersizle birlikte gerçekleşen dőřüş istatistiksel olarak anlamlidir ($p=0.01$). Daha önce yőksek kalori ile beslenen ratlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma ile aort ve mezenterik alanlarda SOD-1 ekspresyonunun anaerobik egzersiz bağımlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (De Moraes ve ark., 2008). Albumin ile taşınan SOD hőcre zararını geçememektedir ve ayrıca 6 saat içerisinde degrade olmaktadır. Yangı alanında dőřük pH dőzeylerinin olduğu bőlgede toplanan SOD eksternal hőcresel alanda etkinliğini hőcrenin bőtőnlőđő açısından sağlamaktadır. Daha yorucu bir egzersiz modeli olan koşu ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada kaslardaki SOD izoenzimlerinde ciddi dőzeyde artış gözlendiği bildirilmiştir. 1995 yılında gerçekleştirilen bu çalışmada eksternal olarak ratlara enjekte edilen SOD enzimlerinin oksidatif ve immőnreaktif etkilerinin hemen gözlendiği bildirilmiştir. Aynı alışmada GSH-Px değerinin ise koşu egzersizinden 24 saat sonrasında işlevsellik kazandığı bildirilmiştir (Radak ve ark., 1995). 2015 yılında gerçekleştirilen bir başka çalışma yine egzersizin SOD aktivasyonunu tetiklediğini

bildirmektedir. Kalp dokusu ve eritrosit lizat örneği ile gerçekleştirilen çalışma sonucunda elde edilen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Naderi ve ark., 2015). Ekstraselüler SOD düzeyi süperoksit anyonunu izole edebilen tek madde olması ve kronik kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, kardiovasküler hastalıklar, inme, ateroskleroz gibi bir çok majör hastalıkta etkin olduğu için insan çalışmalarında da büyük bir hassasiyetle çalışılmaktadır (Yan ve Spaulding, 2020). Kan serum örneğinde insan ekstraselüler SOD düzeyinin akut egzersizle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (Berzosa ve ark., 2011). Bir diğer çalışmada ise farklı yaş gruplarında akut egzersiz çalışmasının SOD düzeyindeki etkisinin yaş bağımlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Genç bireylerde yapılan analizlerde ilk 10 dakikalık süreçte SOD aktivasyonu artmakta daha sonra başlangıç düzeyine yakın bir değere düşüş gözlenmektedir. Yaşlı bireylerde ise SOD düzeyinin egzersiz öncesi duruma göre ilk 10 dakika düştüğü bu sürecin geriye kalan 20 dakikası sonrasında ise değerlerde bir miktar yükselişin saptandığı ifade edilmiştir (Nordin ve ark., 2014). Çalışmamızla paralel sonuçlara sahip olan bir araştırma 1978 yılında Dillard ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma akciğer dokusunu ele alarak egzersizle birlikte lipid peroksidasyon düzeyinde artış gözlendiği ve bunun maksimum oksijen kapasitesinin kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkabileceği ifade edilmiştir. Sonuç olarak egzersizin SOD aktivasyonunu arttırdığını ifade eden bir çok hayvan ve insan çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalar egzersiz süresi, farklı dokuların SOD düzeylerine odaklanması, SOD degradasyon süresinin ve yaş farklılıklarının gözardı edilmesi gibi farklı planlamalardan kaynaklı olarak değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda SOD düzeyinin egzersizle birlikte anlamlı düzeyde düştüğünün gözlenmesinin nedeni olarak bu farklılaşmaların temel nedenler arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

Tablo 4' te yer alan bir başka anlamlı farklılık L-karnitin eklenen beslenme düzenine sahip olan ratlardaki SOD düzeyinin egzersiz yapanlarınkine oranla çok daha yüksek olması ile ilişkilidir. L-karnitinin kontrol grubu, egzersiz grubu ve egzersiz+L-karnitin grubuna oranla SOD düzeyinde artış görüldüğü saptanmıştır (Şekil 6). Gruplar arasındaki bu farklılık özellikle egzersiz grubu ile L-karnitin grubu arasında derinleşmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$). SOD aktivasyonunun egzersiz ile olan değişim ile L-karnitin eklenmesi sonucunda gerçekleşen değişim birçok araştırmacı tarafından diyabetik ratlarda ele alınmıştır. Jabbari ve arkadaşlarının (2020) gerçekleştirmiş oldukları araştırma neticesinde egzersiz ve L-karnitin uygulaması sonucunda SOD düzeylerinde artış gözlendiği ancak bu iki grup arasında anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Sonucun farklılaşmasında egzersiz grubunda uygulanan programın yapısı ve L-karnitin dozunun etkili olduğu üzerinde durulmuştur. Shoil Pour ve arkadaşlarının (2019) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ise anaerobik egzersizin SOD düzeyini L-karnitin uygulamasından çok daha büyük oranda arttırdığı ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerle literatür arasındaki bu farklılığın diyabetik rat seçimi ile alakalı olduğu düşünülmektedir.

Egzersiz ve L-karnitin birlikte uygulanmasının SOD düzeyindeki artışı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$). Çalışma sonucunda egzersizin meydana getirmiş olduğu SOD düzeyindeki düşüşün L-karnitin uygulaması ile birlikte neredeyse normal seviyeye geldiği görülmektedir. Bu sonuç hem tablo 4 hem de şekil 6' da ayrıntıları ile gösterilmiştir. Kontrol grubu ile gerçekleştirilen karşılaştırmalı çalışmalar genel olarak farklı L-karnitin formlarının uygulandığı ya da kimyasal bileşenlerle desteklenmiş olduğu çalışmalardır. Bu çalışmalardan birinde L-karnitin farklı formlarının uygulanmıştır. Araştırma sonucunda çalışmamızla paralel olarak SOD aktivasyonunda farklılıklar ortaya çıktığı belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan asetil L-karnitin uygulamasının kontrol grubuna oranla küçük düzeyde artış gösteren SOD düzeylerinin tespit edildiği bildirilmiştir (Sepand ve ark., 2016). Benzer şekilde asetat ile birlikte L-karnitin uygulamasının gerçekleştirildiği El-Sherbini ve arkadaşlarının (2017) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada en yüksek SOD enzimi aktivasyonunun asetat ile birlikte kullanımı olan grupta olduğu ifade edilmiştir. Bu durumda L-karnitin etkinliğinin SOD açısından sınırlı olduğu ve farklı formlarının kullanılarak ve ya destekleyici organik madde kullanımı ile birlikte etkinliğin artırılabilirliği sonucu çıkmaktadır. Bu araştırmalara ek olarak Sung ve arkadaşlarının (2016) yapmış oldukları literatür taramasında L-karnitin etkisinin bir bağlamda ironik kabul edilebileceği bildirilmiştir. Bunun sebebi lipid metabolizmasının artışına neden olmasıdır. Böylelikle ortaya çıkabilecek lipid peroksidasyon düzeylerinde artış görülebileceği bildirilmektedir. Çalışmamız bu bağlamda literatürden L-karnitin etkinliğinin egzersizin dejeneratif etkisini standart düzeylere çekebilecek kadar güçlü olduğunu ifade etmesi açısından farklılaşmaktadır. Araştırmamız neticesinde L-karnitin takviyesi uygulanan ratlarda egzersiz+L-karnitin grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde SOD antioksidan artışı olduğu ortaya çıkmaktadır ($p=0.01$). Bu durum egzersiz sırasında ortaya çıkan oksidatif maddedeki etki düzeyinin L-karnitin aracılığı ile düzenlendiğinin bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 4 ile verilen analiz sonuçlarından bir diğer kategori ise glutatyon peroksidaz ile ilişkili dağılımdır. GSH-Px sonuçlarının dağılım paterni kontrol grubu> L-karnitin grubu> egzersiz+ L-karnitin grubu> egzersiz grubu şeklindedir. Gruplar arasındaki bu farklılaşma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Çalışmamız neticesinde serum GSH-Px düzeyinin egzersiz ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ortaya konmuştur. Çalışma sonuçlarımız literatürle uyumludur. Toksik madde etkisinin aerobik egzersiz ile azaltılabileceği ile ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada karaciğer dokusunda gerçekleştirilen antioksidan madde analizleri neticesinde egzersizle birlikte GSH-Px seviyelerinde 4. haftaya kadar artış görüldüğü 6. hafta itibari ile GSH-Px seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (Li ve ark., 2017). Bu durumda aerobik egzersiz 6. hafta sonuçları ile 8 hafta sonunda yapmış olduğumuz GSH-Px değerleri benzer sonuçları ifade etmektedir. Egzersizin GSH-Px salınımı üzerinde akut düzeyde etki sunduğu bu iki çalışmanın karşılaştırılması ile varılabilecek sonuçlardan biridir. 2016 yılında gerçekleştirilen yüzme egzersizi sonucu total antioksidan analiz sonuçlarında farklı şekilde geç tekrarlanan egzersiz

durumunda arttığı görülmektedir (Kilic-Erkek ve ark., 2016). Bu noktada GSH-Px düzeyinin analiz edilmesi istenen durum ön plana çıkmaktadır. Araştırmamızda olduğu gibi madde etkinlik durumunun analiz edilmesi planlanan deneysel uygulamalarda aerobik egzersiz seçiminin doğru sonuca ulaşılması için en uygun araç olduğu ortaya çıkmaktadır. Delwilng De-Lima ve arkadaşlarının (2018) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ise diyabetik ratlarda beslenme şekli ve egzersiz yoğunluğunun GSH-Px düzeyine etki ettiği görülmektedir.

L-karnitin grubunda yer alan ratlarda serum GSH-Px aktivitesi medyan değeri 987.75 U/g protein olarak ölçülmüştür. L-karnitin kullanımı gerçekleştirilen hayvanların serum GSH-Px aktivitesi maksimum değeri egzersiz grubu ve egzersiz+L-karnitin grubuna oranla çok daha yüksektir. L-karnitin grubu serum GSH-Px düzeyindeki değerler genellikle 1000 bandının üzerinde seyretmektedir. Unsal ve arkadaşlarının (2020) L-karnitin etkinliğinin karşılaştırılması için gerçekleştirmiş oldukları çalışma sonucunda serum GSH-Px düzeyini arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde GSH-Px düzeyi kontrol grubuna oranla daha düşük bir düzeyde seyretmektedir. Etanol toksikasyonu ile incelenen L-karnitin aktivasyonunu inceleyen bir başka çalışmada da veriler benzer şekilde kontrol grubuna oranla GSH-Px düzeyinde düşüş olduğu belirlenmiştir (Augustyniak ve Skrzydlewska, 2010). L-karnitin oksidatif etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise uygulama sonucunda ulaşılan GSH-Px değerinin arttığı ve kontrol grubunda yer alan ratlarınkinden daha yüksek oranda seyrettiği sonucuna varılmıştır (Wang ve ark., 2020). Bu araştırmada asetil L-karnitin formunun uygulanmış olması sonuçlar arasındaki meydana gelen farklılıkların bir sebebi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, Tablo 4 ve Şekil 7' deki veriler incelendiğinde kontrol grubu ile L-karnitin GSH-Px değerlerinin yakın seviyelerde oldukları görülmektedir. Bu durumda belirli bir eşik değere kadar L-karnitin emiliminin sınırlı olmasından bahsedilebilir. Bu durumun açıklanması için bir başka yaklaşım ise glutasyon düzeyine L-karnitin etkisinin belirli seviyelerin altına düşmesi ile ilişkilendirilebileceği görülmektedir. L-karnitin uygulaması sonucunda ölçülen GSH-Px düzeyi egzersizle birlikte diyete L-karnitin eklenen grubunkine oranla yüksek kaydedilmiştir. Şekil 7' de egzersizin neden olduğu GSH-Px düzeyindeki düşüşün L-karnitin ile birlikte belirli bir oranda tolere edilebildiği görülmektedir.

Şekil 8 ile ifade edilen MDA düzeyinin gruplar arasındaki dağılım farklılıklarını göstermektedir. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Tablo 4 ile elde edilen bilgilerden yola çıkarak egzersiz uygulaması gerçekleştirilen ratlarda MDA düzeyinde artış görüldüğü belirlenmiştir. Xiao, 2015 yılında yayınlanan çalışmasında çalışmamızla paralel olarak malondialdehit düzeyinde egzersiz ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş olduğunu belirlemiştir. Çalışmamızdan farklı olarak Elmas ve arkadaşları (2019) egzersiz ile MDA değerinde bir miktar düşüş olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ifade edilmiştir. Elmas ve arkadaşları çalışmalarında yüzme programı uygulamışlardır ancak program standart bir egzersiz programı şeklinde işlemektedir. Xiao tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise ratlara ağırlık eklenerek yüzme programı yorucu hale getirilmiştir. Çalışmamızda ise aerobik egzersiz çok daha uzun bir süreye yayılarak gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle analiz

edilen MDA düzeylerinin yorgunlukla bağlantılı olarak artış gösterdiğini ifade etmek mümkündür.

L-karnitin MDA düzeyi üzerindeki etkisi oksidatif maddenin inhibe edilmesine yöneliktir. Çalışmamız neticesinde MDA değerinin beslenme rutinine eklenen L-karnitin ile birlikte bir miktar artış gösterdiği belirlenmiştir. L-karnitin grubu MDA medyan değeri kontrol grubuna oranla daha yüksek kaydedilmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Oral yolla beslenme düzenine katılan L-karnitin MDA üzerindeki etkisi farklı fizyolojik mekanizmalar tarafından kontrol altına alındığı düşünülebilir. Tablo 4 ile belirlenen bir başka sonuç ise L-karnitin grubu ile egzersiz grubu arasında MDA düzeyi arasında meydana gelen farklılaşmadır. L-karnitin grubunda analiz edilen MDA değerleri egzersiz grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p=0.01$). Araştırma sonuçlarımızla paralel olacak şekilde Aziz ve arkadaşları (2018) oksidatif stres kaynaklı olarak MDA düzeyinde artış görüldüğünü ve L-karnitin hem yüksek doz hem de düşük doz uygulamalarında MDA değerini dengede tutan fizyolojik etkileri sağladığını ifade etmişlerdir.

Şekil 10' da gruplardan karaciğer dokusuna ait temsili mikroskobik resimler yer almaktadır. Bu şekiller incelendiğinde karaciğer dokusunda egzersiz ile meydana gelen hasar oranı kontrol, L-karnitin ve egzersiz+ L-karnitin gruplarına oranla anlamlı dercede yüksektir bulunmuştur. Egzersiz grubuna dahil edilen ratların karaciğer dokusunda sentral vende hemoraji, yağ birikimi, hepatosit balonlaşmaları ve doku yoğunluğunda bozulma gözlenebilmektedir (A). Karaciğer akut ve programlanmış uzun dönem egzersiz için adapte olmalıdır. Karaciğer dokusu kasların egzersiz esnasında ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamak için bir takım fizyolojik değişimlerin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Bu nedenle hem akut egzersiz hem de düzenli uzun dönem egzersiz için adapte olmayı gerektirmektedir (Trefts ve ark., 2015). Egzersiz sonrası meydana gelen hormon değişimleri, sitokin üretimi gibi sebeplerle lokal inflamasyon gelişir. Daha sonra bu inflamatuvar yanıtların karaciğer dokusuna da ulaşarak burada immün yanıt oluşmasına sebep olmaktadır (Pillon Barcelos ve ark., 2017). Egzersiz sonrası gerçekleştirilen histopakimyasal analizler neticesinde karaciğerde yapısal olarak çok büyük değişimlerin meydana gelmediğini söylemek mümkündür. Bu durum yüzme sonrası alınan bir değerlendirme ile Huang ve arkadaşları (2015) tarafından gösterilmiştir. Kurşun asetat ile gerçekleştirilen bir başaka dejeneratif modelde dejenerasyon kapsamında nekrotik hepatosit ve fibröz doku proliferasyonunun gözlemlendiği bildirilmiştir (Soliman ve ark., 2015). Bu durumda aerobik egzersiz modelinin histolojik yapının bozunmasına neden olacak düzeyde dejeneratif etki göstermeyebileceği sonucunu çıkarmak mümkündür. Çok az düzeyde karaciğer doku bozunması görülmesi diğer organlarla karşılaştırıldığında karaciğer dokusunun daha geç etkilenmesinin ve ya rejenerasyon hızının daha fazla olmasının bir sonucu olarak da yorumlanabilir.

Şekil 10 ile temsil edilen alanda L-karnitin varlığında doku yoğunluğunda artış ve sentral ven çapının normal olduğu gözlenebilmektedir. Egzersiz+L-karnitin grubundaki verilerin incelendiği D ile temsil edilen alanda karaciğer dokusu üzerindeki etkileri gözlenmektedir. Bu alanda egzersiz dolayısı ile meydana gelebilecek tüm doku hasarlarının L-karnitin aracılığı ile bertaraf edildiği görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda L- karnitinin egzersiz ile meydana gelen dejeneratif etkiyi normalize ettiği görülmektedir. Benzer şekilde Arsenik dejenerasyonu ile gerçekleştirilen bir çalışma ile L-karnitin' in 200 mg ve 300 mg uygulamaları karşılaştırılmıştır. Yalnızca arsenik uygulaması ile meydana gelen nekrotik alanlar ve hepatosit dejenerasyonunun 300 mg asetil L-karnitin uygulaması ile birlikte inhibe edilmiş olduğu görülmektedir (Bodaghi-Namileh ve ark., 2018). L-karnitin etkinliğinin selenyum ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise uygulama ile birlikte ışık mikroskobu altında incelenen karaciğer dokusunda sentral venlerin çap olarak hemen hemen kontrol ile benzer ölçeklerde olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkinin selenyum ile birlikte uygulanan tedavi sonucunda daha etkin olduğu ifade edilmiştir (Abu-El-Zahab ve ark., 2019). Hamza ve arkadaşlarının (2019) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ise 10mg/kg L-karnitin uygulamasının esozinofilik bir stoplazma ile birlikte normal bir karaciğer dokusu ve hücrelerine ulaşıldığını belirlemişlerdir. Cis platin dejenerasyon modeli çalışılan bir başka çalışmada ise L-karnitin direkt uygulamasının kontrol ile benzer bir yapısal form meydana getirirken Cis-platin dejeneratif etkisinin inhibisyonunda başarılı olduğu ve karaciğer dokusunu koruduğu tespit edilmiştir (Elkomy ve ark., 2020). Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak yapmış olduğumuz araştırma ile literatürde yer alan L-karnitin karaciğer dokusu üzerindeki etkisinin olumlu olduğu ve dejeneratif herhangi bir süreci desteklemediği bilgisi desteklenmiştir. Ayrıca yapılan karşılaştırmalarla birlikte L-karnitin bir çok dejeneratif madde için etkin olduğu çıkarımı yapılabilir.

Karaciğer ve böbrek hasarı karşılaştırmaları ile ilgili veriler Şekil 11 ile ifade edilmiştir. Bu şekle göre karaciğer hasarı düzeyinin yüksekliği egzersiz grubunda yer alan ratlarda kontrol, L-karnitin ve egzersiz+L-karnitin gruplarında yer alanlara oranla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu durum antioksidan ölçümleri ile de doğrulanmıştır. İlgili veriler Tablo 2, 4 ve Şekil 1,2,6,7,8 de mevcuttur. Bu verilerin herbiri egzersiz ile birlikte AST ve ALT düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemesi, SOD ve GSH-Px seviyesinde azalma ile gözlenirken MDA düzeyinde artışın olması ile desteklenmektedir. Bu noktada süreç ile ilgili hipotezlerden karaciğer dokusu ve kan değerlerinin L-karnitin uygulaması sonucunda değişiklik gözlendiği hipotezini doğrulamaktadır. Ancak karaciğer dokusu üzerinde dejeneratif bir etki olmadığında L-karnitin yapılandırıcı etkilerinin gözlenmesi ve karşılaştırılması mümkün olamamıştır ve doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu verilerle varılabilecek en net sonuç olarak ise L-karnitin yapısal ve ya oksidatif düzeyde karaciğer dokusuna zarar verici hiç bir etkisinin görülmemiş olmasıdır. Şekil 11 ile ifade edilen diğer bir sonuç olarak kontrol grubu, L-karnitin grubu ve egzersiz+L-karnitin grupları arasında karaciğer hasarı düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olmasıdır ($p > 0.05$). Bu durum

hem L-karnitin faydalı etkinliği olduğunu doğrulamakta hem de etkinlik düzeyinin dejeneratif etkileri ortadan kaldıracak kadar iyi olduğuna işaret etmektedir.

Böbrek hasarı düzeyinin yüksekliği egzersiz grubunda yer alan ratlarda kontrol, L-karnitin ve egzersiz+L-karnitin gruplarında yer alanlara oranla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Daha önce incelemiş olduğumuz Tablo 3,4 ile Şekil 3,4 ve 5,6,7,8 ile ifade edilen veriler bu istatistiksel değerlendirmeyi farklı açılardan desteklemektedir. Tablo 3 ile verilen böbrek dokusu SOD, GSH-Px, MDA değerleri ile serumda analiz edilen miktarlar arasında bazı düzey farkı olmasına rağmen gruplardaki dağılımları aynı deseni çizmektedir. Histolojik değerlendirmeler bu fizyolojik etkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır.

Böbrek hasarı düzeyinin yüksekliği egzersiz+L-karnitin grubunda yer alan hayvanlarda kontrol ve L-karnitin gruplarında yer alanlara oranla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Daha önce incelemiş olduğumuz Tablo 2 ve 3 ile Şekil 1,2, 3,4 ve 5 ile ifade edilen veriler bu istatistiksel değerlendirmeyi farklı açılardan desteklemektedir. Çalışmanın başlangıcında ortaya konan hipotezlerden biri de L-karnitin uygulaması ile birlikte böbrek hasarına ve ilgili kan parametrelerine etkisi olduğudur. Bu hipotez tüm bu veriler aracılığı ile doğrulanmaktadır. Çalışmamızla birlikte egzersiz ile dejenere olan dokuda yapılandırmanın sağlandığı ve desteklendiğine dair kanıt sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarla birlikte L-karnitin böbrek yapısı üzerinde protektif etkisi olduğuna ilişkin değerlendirmeler daha önce yapılan çalışmalarla da ifade edilmiştir (Alabi ve ark., 2018; Zayed ve ark., 2021). Bu bağlamda literatür desteklenmiştir.

Böbrek hasarı düzeyinin yüksekliği L-karnitin grubunda yer alan hayvanlarda kontrol grubunda yer alanlara oranla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Karaciğer dokusunda egzersiz grubu haricinde gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılaşma görülmemesine rağmen böbrek dokusunda böyle bir farklılaşmanın gözlenmesi bu organın çok hassas olması ile ilişkilidir (Cohen ve ark., 2006). Ağır metal toksisitelerinin de benzer şekilde en büyük hasarı böbreğe verdiği görülmektedir (Yadav ve ark., 2009). Bu nedenle L-karnitin için zararlı etkileri bulunmaktadırlar denemez. Bu durumda ancak böbreğin L-karnitin kullanımından etkilenmemesi adına doz çalışması yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Literatürde L-karnitin uygulamasının dejeneratif etkilerinden bahseden yayınlardan birinde L-karnitin fareler üzerinde aşırı dozda uygulanmasının MDA, AST ve ALT değerlerinde artış, SOD ve GSH-Px değerlerinde azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (Li ve ark., 2016). Ancak bu durum fareler için uygulanan dozun ve metabolik süreçlerin farklılaşmaları ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca toksik etkiler baz alındığında diyabet gibi böbrek hasarına yol açan hastalık varlığında bile tam olarak ortaya konmuş değildir. Diyabetli ratlarla gerçekleştirilen çalışmaların neredeyse tamamında iyileşmeye dair veriler elde edilmiş olduğu ortadadır (Bene ve ark., 2018; Rolim ve ark., 2019). Ancak diyabetik hastalarda minimum %20' lik doz ayarlaması yapılması gerekliliği ortaya konmuştur (Lambrova ve Diepinsh, 2015). Çalışmaların bir bölümü direkt olarak kronik böbrek hastalığı modelinde çalışılmış olmakla birlikte bu modelde

de herhangi bir yan etkinin tam olarak ortaya konamadığı görülmektedir (Ahmad ve ark., 2016; Gholipur-shahraki ve ark., 2018).

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada öne sürülen bir diğer hipotez ise L-karnitin uygulamasının oksidatif stresi azaltıp azaltmadığının ortaya konmasıdır. Tablo 3,4 ile Şekil 3,4 ve 5,6,7,8, ve de histolojik karaciğer ve böbrek bulguları ile ifade edilen veriler doğrultusunda oksidant markırların bir bölümü ile ilgili olarak gerekli analizler gerçekleştirilmiştir. Oksidatif etkinin çalışılması için araştırmamızda en çok çalışılan SOD, GSH-Px ve MDA analizleri yapılmış ve ilgili hipotez doğrulanmıştır. Literatürde bu enzimlerle ilişkili olarak oksidatif süreçlerle ilgili yayınlar da mevcuttur. Bunlardan en önemlisi oksidatif süreci reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkili olarak ortaya konanlardır. L- karnitin ROS sentezini azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Borgne ve ark., 2017; Shafiei ve ark., 2020). Bunun yanı sıra İNOS ile ilgili çalışmaları da bulmak mümkündür. Bu çalışmalar L-karnitin uygulaması ile birlikte İNOS aktivasyonunun inhibe edildiği görülmektedir (Bayrak ve ark., 2020). Analizlerimiz ile birlikte bu çalışmalar L-karnitin diyetle eklenmesi ile birlikte oksidatif stres etkilerinin azaltıldığını ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmuştur.

L-Karnitin antioksidan kullanımında yetersizlikler yağ asidi oksidasyonu başta olmak üzere bir çok metabolik süreçte ve özellikle enerji metabolizmasında yola çıkarak oksidatif stres üzerine etkileri olmaktadır.

Çalışmamızda L-karnitin uygulamasının antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığı oksidatif stresi de lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA seviyelerini ise azaltıcı ya da oksidan denge yönüne çekici rol üstendiği görülmektedir.

L-karnitin güncel hayatta rahat kullanımı için daha geçiş çafta metabolik enzimler/aktiviteler ve birçok oksidatif stres/immunité parametreler ile sitotoksik deneyler ile birlikte değerlendirilmesi, organlardaki yükü ve etkinliğini net ortaya konulması, hangi miktarda etkinliği ya da toksisitesi var ise onun ortaya konulması açısından ekstra çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda gerçekleştirilen tüm bu değerlendirmeler ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşmak mümkündür;

L-karnitin uygulaması böbrek dokusu ve kan değerlerine olumlu etki etmektedir.

L-karnitin uygulaması karaciğer dokusu ve kan değerlerine olumlu etki etmektedir.

L-karnitin uygulaması böbrek dokusunda hasara neden olmamaktadır.

L-karnitin uygulaması karaciğer dokusunda hasara neden olmamaktadır.

L-karnitin oksidatif etkilerin azaltılması için avantaj sağlamaktadır.

Öneriler;

Daha fazla denek sayısı kullanılarak çalışmaların yapılması,

Farklı dozlarda L-karnitin kullanarak çalışmaların yapılması,

L-karnitin kullanılarak farklı egzersiz protokollerinin uygulanması,

Diğer organlar üzerinde L-karnitin etkisinin incelenmesi,

L-karnitin etkileri üzerinde gerçekleştirilen analizlerin genetik bazlı çalışmalarla desteklenmesi,

Sıklıkla L-karnitin kullanan sporcular ile kullanmayan sporcular arasındaki etki düzeyi üzerine çalışmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Misih, S. R. ve Bloomston, M. (2010). Liver Anatomy. *The Surgical clinics of North America*, 90(4), 643.
- Abu-El-Zahab, H. S., Hamza, R. Z., Montaser, M. M., El-Mahdi, M. M., ve Al-Harthi, W. A. (2019). Antioxidant, antiapoptotic, antigenotoxic, and hepatic ameliorative effects of L-carnitine and selenium on cadmium-induced hepatotoxicity and alterations in liver cell structure in male mice. *Ecotoxicology and environmental safety*, 173, 419-428.
- Adamczak, M. ve Wiecek, A. (2013). The Adipose Tissue As an Endocrine Organ. *In Seminars in nephrology*, 33(1), 2-13.
- Ağırbaş, Ö., Kishali, N.F.. ve Kıyıcı, F. (2015). Yoğun Egzersizle Oluşan Oksidatif Stres ve DNA Hasarı Üzerine Askorbik Asidin Etkisi. *Ankara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 13(1), 65-72.
- Ahmad, N. A., Armaly, Z., Berman, S., Jabour, A., Aga-Mizrachi, S., Mosenego-Ornan, E., ve Avital, A. (2016). l-Carnitine improves cognitive and renal functions in a rat model of chronic kidney disease. *Physiology and behavior*, 164(1) 182-188.
- Alabi, Q. K., Akomolafe, R. O., Olukiran, O. S., Nafiu, A. O., Adefisayo, M. A., Owotomo, O. I., ... ve Olamilosoye, K. P. (2018). Combined administration of L-carnitine and ascorbic acid ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(5), 387-398.
- Ali, S. A., Faddah, L., Abdel-Baky, A., ve Bayoumi, A. (2010). Protective effect of L-carnitine and coenzyme Q10 on CCl4-induced liver injury in rats. *Scientia Pharmaceutica*, 78(4), 881-896.
- Arıncı, A. ve Elhan, A. (2016). *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Arthur, J.R. (2001). The Glutathione Peroxidases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 57(13), 1825-1835.
- Arulselvan, P., Fard, M.T., Tan, W.S, Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M.E. ve Kumar, S.S. (2016). Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative Medicine and Celluler Longevity*, 5276130.
- Aslan, M. ve Orhan, N. (2010). Obezite Tedavisine Yardımcı Olarak Kullanılan Doğal Ürünler. *Diyet ve Obezite -Mised*, 23(24), 104-105.
- Atherton, J.C. (2015). Role of The Kidney in Acid-Base Balance. *Anesth Intensive Care Medicane*, 16(6), 275-7.

- Augustyniak, A., ve Skrzydlewska, E. (2010). The influence of L-carnitine supplementation on the antioxidative abilities of serum and the central nervous system of ethanol-induced rats. *Metabolic Brain Disease*, 25(4), 381-389.
- Aziz, R. L. A., Abdel-Wahab, A., El-Ela, F. I. A., Hassan, N. E. H. Y., El-Nahass, E. S., Ibrahim, M. A., ve Khalil, A. T. A. (2018). Dose-dependent ameliorative effects of quercetin and l-Carnitine against atrazine-induced reproductive toxicity in adult male Albino rats. *Biomedicine ve Pharmacotherapy*, 102(1), 855-864.
- Bahçecioğlu, H., Çelebi, S., Akfırat M., Cihangiroğlu, M. ve Dönder, E. (1998). Yağlı Karaciğerde L- karnitin Tedavisi. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 9(2), 101-104.
- Basha, P. M., ve Sujitha, N. S. (2012). Combined influence of intermittent exercise and temperature stress on the modulation of fluoride toxicity. *Biological Trace Element Research*, 148(1), 69-75.
- Başpınar, N. ve Kurtoğlu, F. (2003). *Vitaminler*. Konya: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi.
- Bayram, H.M. ve Öztürkcan, S.A. (2020). Sporcularda Ergojenik Destekler. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 5(3), 641-652.
- Bene, J., Hadzsiev, K., ve Melegh, B. (2018). Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutrition and Diabetes*, 8(1), 1-10.
- Berzosa, C., Cebrian, I., Fuentes-Broto, L., Gómez-Trullén, E., Piedrafita, E., Martinez-Ballarín, E., ve García, J. J. (2011). Acute exercise increases plasma total antioxidant status and antioxidant enzyme activities in untrained men. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*.
- Bodaghi-Namileh, V., Sepand, M. R., Omidi, A., Aghsami, M., Seyednejad, S. A., Kasirzadeh, S., ve Sabzevari, O. (2018). Acetyl-l-carnitine attenuates arsenic-induced liver injury by abrogation of mitochondrial dysfunction, inflammation, and apoptosis in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 58(1), 11-20.
- Bora, Z. (2014). *Spor salonunda çalışan vücut geliştirme ile ilgilenen spor hocalarının beslenme ve takviye destek ürün tüketim durumlarının saptanması*. (Yüksek Lisans Tezi), Ankara: Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Brass, E. P. (2000). Supplemental Carnitine and Exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2), 618-623.
- Brass, E. P. (2004). Carnitine and sports medicine: use or abuse. *Ann NY Acad Sci*, 1033(1), 67-78.
- Breusing, N., Grune, T., Andrisic, L., Atalay, M., Bartosz, G., Biasi, F., Borovic, S., Bravo, L., Casals, I., Casillas, R., Dinischiotu, A., Drzewinska, J., Faber, H., Fauzi, N.M., Gajewska, A., Gambini, J., Gradinaru, D., Kokkola, T., Lojek, A., Luczaj, W., Margina, D., Mascia, C., Mateos, R., Meinitzer, A., Mitjavila, M.T., Mrakovcic, L., Munteanu, M.C., Podborska, M., Poli, G., Sicinska, P., Skrzydlewska, E., Vina, J., Wiswedel, I., Zarkovic, N., Zelzer, S. ve Spickett, C.M. (2010). An İnterlaboratory Validation of Methods of Lipid Peroxidation Measurement in UVA-Treated Human Plasma Samples. *Free Radical Research*, 44(10), 1203-15.

- Can, S., Arslan, E. ve Ersöz, G. (2014). Güncel Bakış Açısı ile Fiziksel Aktivite. *SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 12(1), 1-10.
- Canakci, C.F., Cicek, Y., Yildirim, A., Sezer, U. ve Canakci V. (2009). Increased Levels Of 8-Hydroxydeoxyguanosine and Malondialdehyde and Its Relationship with Antioxidant Enzymes in Saliva Of Periodontitis Patients. *European Journal of Dentistry*, 3(2),100–106.
- Cerretelli, P. ve Marconi, C. (1990). L-Carnitine Supplementation in Humans. The Effects on Physical Performance. *International Journal of Sports Medicine*, 11(01), 1-14.
- Chang, Q., Miao, X., Ju, X., Zhu, L., Huang, C., Huang, T., ... ve Gao, C. (2013). Effects of pulse current on endurance exercise and its anti-fatigue properties in the hepatic tissue of trained rats. *PloS one*, 8(10), e75093.
- Chao, J., Leung, Y., Wang, M. ve Chang, R.C. (2012). Nutraceuticals and Their Preventive or Potential Therapeutic Value in Parkinson's Disease. *Nutrition Reviews*, 70(7), 373-86.
- Chiş, I. C., Mureşan, A., Oros, A., Nagy, A. L., ve Clichici, S. (2016). Protective effects of Quercetin and chronic moderate exercise (training) against oxidative stress in the liver tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 103(1), 49-64.
- Cohen, S. M., Arnold, L. L., Eldan, M., Lewis, A. S., ve Beck, B. D. (2006). Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(2), 99-133.
- Costello, R.B., Dwyer, J.T., Bailey, R.L., Saldanha, L. ve French, S. (2015). Use of Highly Fortified Products Among US Adults. *Nutrition Today*, 50(6),294-300.
- Çekin, A.H., Gür, G., Türkoğlu, S., Aldemir, D., Yilmaz, U., Gürsoy, M., Taşkoparan, M. ve Boyacıoğlu, S. (2013). The Protective Effect Of L-Carnitine On Hepatic İschemia-Reperfusion İnjury İn Rats. *Türk Journal Gastroenterol*, 24(1), 51-56.
- Çelik, A., Varol, R., Taner, O. N. A. T., Dağdelen, Y. ve Tugay, F. (2007). Akut Egzersizin Futbolcularda Antioksidan Sistem Parametrelerine Etkisi. *Sportmetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 5(4), 167-172.
- Çelikleş, D., Aral, A., İnan, M.D. ve ark.(2016). Uprarenal Kros Klempe Bağlı Oluşan Renal Hasarın İskemik Önkoşullanma ve Karnitin ile Önlenmesi: Deneysel Çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi*, 24(3), 522-531.
- Çıkrıkçıoğlu, M. ve Duran E. (2001). Koroner Dolaşım, İskemi ve Reperfüzyon. *İnsizyon- Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 4(4), 119-26.
- Çolakoğlu, M., Menekay, S., Turgay, F. ve Karamızrak, O. (2000). L-Karnitin Kullanımının 4.0 Mm Laktat Eşiğinde Antioksidan Etkisi Var Mı?. *Spor Hekimliği Dergisi*, 35(1) 119-128.
- Dambrova, M., ve Liepinsh, E. (2015). Risks and benefits of carnitine supplementation in diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology ve Diabetes*, 123(02), 95-100.

- De Moraes, C., Davel, A. P. C., Rossoni, L. V., Antunes, E., ve Zanesco, A. (2008). Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. *BMC physiology*, 8(1), 1-8.
- de Souza, P. S., da Rocha, L. G. C., Tromm, C. B., Scheffer, D. L., Victor, E. G., da Silveira, P. C. L., ... ve Pinho, R. A. (2012). Therapeutic action of physical exercise on markers of oxidative stress induced by chronic kidney disease. *Life Sciences*, 91(3-4), 132-136.
- Degirmenci, G. (2009). *Efor Öncesi Ve Sonrası Serum Süperoksid Dismutaz, Katalaz, Glutatyon Peroksidaz Ve Malondialdehit Düzeylerinin İncelenmesi* (Doktora Tezi), Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demirci, N. (2013). Egzersiz Esnasında Enerji Tüketiminde Leptin Mi Karnitin Mi Daha Etkilidir. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 396-409.
- Dillard, C. J., Litov, R. E., Savin, W. M., Dumelin, E. E., ve Tappel, A. L. (1978). Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *Journal of Applied Physiology*, 45(6), 927-932.
- Dökmeci, D. ve Akpolat, M. (2004). Karnitinin Antioksidan Etkisi. *Demet Sag Bilimleri Tıp Dergisi*, 2(8), 28-36.
- Edres, H. A., Taha, N. M., Mandour, A. E. W. A., ve Lebda, M. A. (2018). Impact of L-Carnitine on Bisphenol A-Induced Kidney Damage in Rats. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 56(1).
- Elkomy, A., Abdelhiee, E. Y., Fadl, S. E., Emam, M. A., Gad, F. A. M., Sallam, A., ... ve Aboubakr, M. (2020). L-carnitine mitigates oxidative stress and disorganization of cytoskeleton intermediate filaments in cisplatin-induced hepato-renal toxicity in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
- Elmas, M. A., Cakıcı, S. E., Dur, I. R., Kozluca, I., Arınc, M., Binbuga, B., ... ve Ercan, F. (2019). Protective effects of exercise on heart and aorta in high-fat diet-induced obese rats. *Tissue and Cell*, 57(1), 57-65.
- Elsaid, F. H., Khalil, A. A., Ibrahim, E. M., Mansour, A., ve Hussein, A. M. (2019). Effects of exercise and stevia on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*, 18(3).
- Ersoy, G. (2013). *Fiziksel Uygunluk (Fitnes) Spor ve Beslenme ile İlgili Temel Öğretiler*. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık.
- Esterbauer, H. ve Cheeseman K.H. (1990) Determination of Aldehydic Lipid Peroxidation Products: Malonaldehyde and 4- Hidroksynonenal. *Methods Enzymol*, 186(1), 407-421.
- Farzanegi, P., Abbaszadeh, H., Farokhi, F., Rahmati-Ahmadabad, S., Hosseini, S. A., Ahmad, A., ... ve Azarbayjani, M. A. (2020). Attenuated renal and hepatic cells apoptosis following swimming exercise supplemented with garlic extract in old rats. *Clinical Interventions in Aging*, 15, 1409.
- Gholipur-Shahraki, T., Feizi, A., Mortazavi, M., ve Badri, S. (2018). Effects of carnitine on nutritional parameters in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 7(2), 57.

- Goldie, D.J. ve McConnell, A.A. (1990). Serum Alanine Transaminase (ALT) Reference Ranges Estimated from Blood Donors. *Journal Clinical Pathology*, 43(1),929-931.
- Görür, S., Bağdatoğlu, O.T. ve Polat, G. (2005). Protective Effect of L-Carnitine on Renal İschaemia-Reperfusion İnjury in The Rat. *Cell Biochem Function*, 23(1), 151-155.
- Guyton, A.C. ve Hall, J.E. (2013). *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Yayıncılık.
- Gültük, S., Demirkazık, A. ve Erdal, S. (2007). Sıçanlarda Karnitinin Yüzme Egzersizi Dayanıklılık Süresine Etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 29(1), 101-105.
- Gürkan, Y. ve Serkan, İ. (2006). L-Karnitinin Sportif Performansa Etkileri. *Spor ve Tıp*, 4(1), 103-105.
- Gürses, V.V., Baydil, B., Akgül, M,Ş. Ve Ceylan, B. (2018). Akut Aerobik Egzersiz Öncesi L-Karnitin Alınımının Kan Yağları Üzerine Etkisi. *International Journal of Cultural and Social Studies*, 4(1), 2458-9381.
- Hamza, R. Z., Al-Eisa, R. A., Mehana, A. E., ve El-Shenawy, N. S. (2019). Effect of l-carnitine on aspartame-induced oxidative stress, histopathological changes, and genotoxicity in liver of male rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 30(2), 219-232.
- Hatanaka, Y., Higuchi, T., Akiya, Y., Horikami, T., Tei, R., Furukawa, T., Takashima, H., Tomita, H. ve Abe, M. (2019). Prevalence of Carnitine Deficiency and Decreased Carnitine Levels in Patients on Hemodialysis. *Blood Purification*, 47(2), 38-44.
- Heinonen, O.J. (1996). Carnitine and Physical Exercise. *Sports Medicine*, 22(2), 109-132.
- Helle, R.A., Jesper, B.N., Fleming, N., (1997). Antioxidative Enzyme Activities In Human Erythrocytes. *Clin Chem*, 43(4): 562-68.
- Hosgorler, F.U., Atila, K., Terzi, C., Akhisaroglu, S.T., Oktay, G., Kupelioglu, A., Ergor, G. ve Saydam, S. (2010). Carnitine protects the intestine against reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research*, 159(1), 603-610.
- Huang, A. ve Owen, K. (2012). Role of Supplementary L-Carnitine in Exercise and Exercise Recovery. *In Acute Topics in Sport Nutrition*, 59(1),135-142.
- Huang, W. C., Chiu, W. C., Chuang, H. L., Tang, D. W., Lee, Z. M., Wei, L., ... ve Huang, C. C. (2015). Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. *Nutrients*, 7(2), 905-921.
- Imai, Y., Kuba, K., Neely, G. G., Yaghubian-Malhami, R., Perkmann, T., van Loo, G., ... ve Penninger, J. M. (2008). Identification of Oxidative Stress and Toll-Like Receptor 4 Signaling As A Key Pathway of Acute Lung İnjury. *Cell*, 133(2), 235-249.
- Irshad, M. ve Chaudhuri, P.S. (2002). Oxidant-Antioxidant System: Role And Significance İn Human Body. *Indian Journal Export Biology*, 40(11), 1233-1239.
- Islam, M.N., Rauf, A., Fahad, F.I., Emran, T.B., Mitra, S., Olatunde, A., ... ve Mubarak, M. S. (2021). Superoxide Dismutase: an Updated Review on İts Health Benefits and İndustrial Applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-19.

- Jabbari, S., Gholami, M., Nikbakht, H., Shakeri, N., ve Ghazalian, F. (2020). Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Hepatic Oxidative Stress Factors in Diabetic Rat. *Iranian journal of diabetes and obesity*.
- Jamshidi-Kia, F., Wibowo, J.P., Elachouri, M., Masumi, R., Salehifard-Jouneghani, A., Abolhasanzadeh, Z. ve Lorigooini, Z. (2020). Battle Between Plants As Antioxidants with Free Radicals in Human Body. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 9(3),191-199.
- Karakuş, M. (2014). Sporcularda Ergojenik Destek. *Spor Hekimliği Dergisi*, 49(4), 155-167.
- Karant, J. ve Jeevaratnam K. (2005). Oxidative Stress and Antioxidant Status in Rat Blood, Liver and Muscle: Effect of Dietary Lipid, Carnitine and Exercise. *International Journal For Vitamin And Nutrition Research*, 75(1), 333-9.
- Katircioğlu, S.F., Grandjean, P.A., Kucuker, S., Saritaş, Z., Yavaş, S., Tasdemir, O., ve Beyazit, K. (1997). Effects of Carnitine on Preconditioned Latissimus Dorsi Muscle at Different Burst Frequencies. *Journal of Cardiac Surgery*, 12(1), 120-5.
- Kelek, S. E., Afşar, E., Akçay, G., Danışman, B., ve Aslan, M. (2019). Effect of chronic L-carnitine supplementation on carnitine levels, oxidative stress and apoptotic markers in peripheral organs of adult Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 134, 110851.
- Kilic-Erkek, O., Kilic-Toprak, E., Caliskan, S., Ekbic, Y., Akbudak, I. H., Kucukatay, V., ve Bor-Kucukatay, M. (2016). Detraining reverses exercise-induced improvement in blood pressure associated with decrements of oxidative stress in various tissues in spontaneously hypertensive rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 412(1-2), 209-219.
- Koeth, R.A., Wang, Z., Levison, B.S., Buffa, J.A., Org, E., Sheehy, B.T., Britt, E.B., Fu, X., Wu, Y., Li, L., Smith, J.D., DiDonato, J.A., Chen, J., Li, H., Wu, G.D., Lewis, J.D., Warriar, M., Brown, J.M., Krauss, R.M., Tang, W.H., Bushman, F.D., Lusis, A.J., & Hazen, S.L. (2013). Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, A Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 576-585.
- Koohpeyma, F., Siri, M., Allahyari, S., Mahmoodi, M., Saki, F., ve Dastghaib, S. (2021). The effects of L-carnitine on renal function and gene expression of caspase-9 and Bcl-2 in monosodium glutamate-induced rats. *BMC nephrology*, 22(1), 1-11.
- Koyuncu, O., Urfalı, S., Polat, S., Hakimoğlu, S. ve Akkurt, Ç.Ö. (2019). Oral L-Karnitin Kullanan Hastada Tedavi Yaklaşımımız. *MKÜ Tıp Dergisi*, 10(38), 105-107.
- Kumar, R., Tebben, P.J. ve Thompson, J.R. (2012). Vitamin D and the Kidney. *Arch Biochem Biophys* 523(1), 77-86.
- Le Borgne, F., Ravaut, G., Bernard, A., ve Demarquoy, J. (2017). L-carnitine protects C2C12 cells against mitochondrial superoxide overproduction and cell death. *World Journal of Biological Chemistry*, 8(1), 86.
- Lee, I.M., Shiroma, E.J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S.N. ve Katzmarzyk P.T. (2012). Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, 380(9838),219-29.

- Leete, J. ve Layton, A.T. (2019). Sex-Specific Long Term Blood Pressure Regulation: Modeling and Analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 104(1), 139-48.
- Lenaerts, A.J., Johnson, C.M., Marrieta, K.S., Gruppo, V. ve Orme, I.M. (2005). Significant Increases in The Levels of Liver Enzymes in Mice Treated with Anti-Tuberculosis Drugs. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(2) 152-158.
- Li, D., Wang, X., Liu, B., Liu, Y., Zeng, Z., Lu, L., ... ve Zheng, Z. (2014). Exercises in hot and humid environment caused liver injury in a rat model. *PloS one*, 9(12), e111741.
- Li, K., Zhu, X., Wang, Y., Zheng, S., ve Dong, G. (2017). Effect of aerobic exercise intervention on DDT degradation and oxidative stress in rats. *Saudi journal of biological sciences*, 24(3), 664-671.
- Li, W., Zhang, R., Guo, J., Shao, H., ve Yang, X. (2016). Protective effect of R. glutinosa oligosaccharides against high L-carnitine diet-induced endothelial dysfunction and hepatic injury in mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 85(1), 285-293.
- Li, X. D., Sun, G. F., Zhu, W. B., ve Wang, Y. H. (2015). Effects of high intensity exhaustive exercise on SOD, MDA, and NO levels in rats with knee osteoarthritis. *Genet Mol Res*, 14(4), 12367-76.
- Liu, L., Zhang, D. M., Wang, M. X., Fan, C. Y., Zhou, F., Wang, S. J., ve Kong, L. D. (2015). The adverse effects of long-term l-carnitine supplementation on liver and kidney function in rats. *Human ve Experimental Toxicology*, 34(11), 1148-1161.
- Liu, Y., Yan, S., Ji, C., Dai, W., Hu, W., Zhang, W. ve Mei, C. (2012). Metabolomic Changes and Protective Effect of (L)-Carnitine in Rat Kidney Ischemia/Reperfusion Injury. *Kidney and Blood Pressure Research*, 35(5), 373-381.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. ve Randall R.J. (1951). Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem*, 193(1),265-75.
- Malaguarnera, M., Gargante, M.P., Cristaldi, E. ve ark. (2008). Acetyl-L-Carnitine Treatment in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(1),3018-3025.
- Malaguarnera, M., Vacante, M., Avitabile, T., Malaguarnera, M., Cammalleri, L. Ve Motta, M. (2008). L-Carnitine Supplementation Reduces Oxidized LDL Cholesterol İn Patients With Diabetes. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 89(1), 71-76.
- Marieb, E.N., Wilhelm, P.B. ve Mallatt, J. (2012). *The Urinary System*, Ed. Larson,S ve Cutt,S, 708-4. San Francisco: Pearson Cumings Human Anatomy.
- Mastaloudis, A., Leonard SW., ve Traber MG. (2001). Oxidative Stress in Athletes During Extreme Endurance Exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(7), 911-922.
- Mayers P.A. (1993). *Pentoz Fosfat Yolu ve Heksoz Metabolizmasının Diğer Yolları*, Ed. Menteş G., Ersöz B, (237-248), İstanbul: Barış Kitapevi.
- Mburu-Matiba, L. (2015). THE IMPACT OF EXERCISE (PHYSICAL ACTIVITY) AND HEALTHY LIFESTYLE (EATING) AMONG THE YOUTH:: A LITERATURE REVIEW.

- McIlroy, D. A. V. I. D. ve Sladen, R. N. (2015). Renal Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Miller's Anesthesia*, 8(1), 545-88.
- Mckenna, M.C., Hopkins, I.B., Lindauer, S.L. ve Bamford, P. (2006). Aspartate Aminotransferase in Synaptic and Nonsynaptic Mitochondria: Differential Effect of Compounds That Influence Transient Hetero- Enzyme Complex (Metabolon) Formation. *Neurochemistry International*, 48(7), 629-636.
- Mesut, R. ve Çıkmaz. (2017). *Tıbbi Terminoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Modanloo, M., ve Shokrzadeh, M. (2019). Analyzing mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis: potential role of L-carnitine. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 13(2), 74.
- Mohamed, S.S., Nallasamy, P., Muniyandi, P., Periyasami, V. ve Carani V.A. (2009). Genistein Improves Liver Function and Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in A Rat Model of Insulin Resistance. *Journal of Diabetes*, 1(4), 278-287.
- Montgomery, R., Dryer, R., Conway, T. ve Specter A. (2000). *Biyokimya*, Ed. Altan N, (ss 68-94), Ankara: Palme Yayınevi.
- Naderi, R., Mohaddes, G., Mohammadi, M., Ghaznavi, R., Ghyasi, R., ve Vatankhah, A. M. (2015). Voluntary exercise protects heart from oxidative stress in diabetic rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(2), 231.
- Nordin, T. C., Done, A. J., ve Traustadóttir, T. (2014). Acute exercise increases resistance to oxidative stress in young but not older adults. *Age*, 36(6), 1-9.
- Önal, A., Astarçioğlu, H, Örmən, M. ve ark. (2004). Sıçandaki Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarında L-Karnitinin Koruyucu Etkisi. *Ulusal Travma Dergisi*, 10(3), 160-167.
- Özgün, G.S., Eskiocak, S. ve Süt, N. (2012). Diyabetik Sıçanlarda L-karnitinin Karaciğer Protein Oksidasyonu Üzerine Etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 10(1), 21-28.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. (2007). Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Review*, 87(1), 315-424.
- Paglia, D.E. ve Valentine, W.N. (1967). Studies on the Quantitative and Qualitative Characterisation of Erythrocyte Glutathione Peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70(1), 158-169.
- Parandak, K., Arazi, H., Khoshkharesh, F. ve Nakhostin-Roohi, B. (2014). The Effect of Two-Week L-Carnitine Supplementation on Exercise-Induced Oxidative Stress and Muscle Damage. *Asian Journal of Sports Medicine*, 5(2), 123.
- Pillon Barcelos, R., Freire Royes, L. F., Gonzalez-Gallego, J., ve Bresciani, G. (2017). Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise. *Free Radical Research*, 51(2), 222-236.
- Pósa, A., Szabó, R., Kupai, K., Csonka, A., Szalai, Z., Veszélka, M., ... ve Varga, C. (2015). Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.

- Powers, S.K. ve Jackson, M.J. (2008). Exercise-induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiological Reviews*, 88(4), 1243-1276.
- Rico, H., Gervas, J., Hernandez, E.R., Seco, C., Villa, L.F., Revilla, M., ve Sanchez-Atrio A. (1999). Effects of alprazolam supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. *Calcified Tissue Research*, 65(2), 139-14.
- Rolim, L. C., da Silva, E. M., Flumignan, R. L., Abreu, M. M., ve Dib, S. A. (2019). Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Sansar, D.D. ve Yeşilkaya, B.Y. (2021). The Relation Between L-Carnitine Metabolism and Nutritional Therapy. *Bosphorus Medical Journal*, 8(1), 54.
- Scholte, H.R. ve De Jonge, P.C. (1987). *Metabolism, Function and Transport of Carnitine in Health and Disease*. Schattauer, Stuttgart, New York: Carnitin in der Medizin.
- Sculley, D.V. ve Langley-Evans, S.C. (2002). Salivary Antioxidants and Periodontal Disease Status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61(1), 137-143.
- Seifi, B., Sajedizadeh, A., Kadkhodae, M., ve Ranjbaran, M. (2019). Long-term exercise restores hydrogen sulfide in the kidney and contributes to exercise benefits in 5/6 nephrectomized rats. *Clinical and Experimental Hypertension*, 41(1), 87-91.
- Sepand, M. R., Razavi-Azarkhiavi, K., Omidi, A., Zirak, M. R., Sabzevari, S., Kazemi, A. R., ve Sabzevari, O. (2016). Effect of acetyl-l-carnitine on antioxidant status, lipid peroxidation, and oxidative damage of arsenic in rat. *Biological Trace Element Research*, 171(1), 107-115.
- Shafiei, G., Almasi, M., Nikzad, H., Miyan, J., Mahabadi, J. A., ve Moshkdanian, G. (2020). l-Carnitine reduces the adverse effects of ROS and up-regulates the expression of implantation related genes in in vitro developed mouse embryos. *Theriogenology*, 145(1), 59-66.
- Shang, X.J., Wang, L.L., Mo, D. S., Cai, H. C., Zheng, D. D. ve Zhou, Y.Z. (2015). Effect and Safety of L-carnitine in the Treatment of Idiopathic Oligoasthenozoospermia: A Systemic Review. *Zhonghua nan ke xue=National Journal of Andrology*, 21(1), 65-73.
- Sibulesky, L. (2013). Normal Liver Anatomy. *Clinical Liver Disease*, 2(1), 1.
- Silverstein, R.L. ve Febbraio, M. (2009). CD36, A Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis, and Behavior. *Science Signaling*, 2(72), re3-re3.
- Simi, B., Mayet, M.H., Sempore, B. ve Favier, R.J. (1990). Large Variations in Skeletal Muscle Carnitine Fail to Modify Energy Metabolism in Exercising Rats. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 97(1), 543-549.
- Soheil Pour, M., Shakeri, N., ve Ebrahim, K. (2019). The Effect of Aerobic Exercise ve L-Carnitine Consumption on Diabetes-Induced Apoptosis ve Oxidative Stress Factors in Rat. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, 11(4), 249-256.

- Soliman, M. M., Baiomy, A. A., ve Yassin, M. H. (2015). Molecular and histopathological study on the ameliorative effects of curcumin against lead acetate-induced hepatotoxicity and nephrototoxicity in Wistar rats. *Biological Trace Element Research*, 167(1), 91-102.
- Souma, T., Suzuki, N. ve Yamamoto, M. (2015). Renal Erythropoietin-Producing Cells in Health and Disease. *Front Physiology*, 6(1), 167.
- Sun, Y., Oberley, L.W. ve Li, Y. (1988). A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497-500.
- Sung, D. J., Kim, S., Kim, J., An, H. S., ve So, W. Y. (2016). Role of l-carnitine in sports performance: Focus on ergogenic aid and antioxidant. *Science and Sports*, 31(4), 177-188.
- Şiktar, E., Şiktar, E., Gülçin, İ. ve Günay, M. (2010). Effect Of L-Carnitin And Thermal Stress On Free Radical And Antioxidant Levels in Rats During The Exhaustive Swimming Exercises at Hypothermic and Hyperthermic Water Temperatures. *Science, Movement And Health*, 10(1), 19-29.
- Tan, R. J., Zhou, D., Xiao, L., Zhou, L., Li, Y., Bastacky, S. I., ... ve Liu, Y. (2015). Extracellular superoxide dismutase protects against proteinuric kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), 2447-2459.
- Taş, R., Soslu, R., Taş, M., Akyüz, M. ve Akdemir F.N.E. (2018). Farklı Sürelerdeki Koşu Bandı Egzersizinin Sıçan Kas Dokusundaki Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi. *CBÜ Beden Eğitimi Spor Bilimleri Dergisi*, 13(1), 115-124.
- Tel, A. (2017). *Egzersiz Uygulanan Ratlarda Çinko Pikolinat Takviyesinin Glikoz ve Lipid Metabolizması ile Çinko Taşıyıcıları Üzerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi)*, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Therrien, G., Rose, C., Butterworth, J. ve Butterworth, R.F. (1997). Protective Effect of L Carnitine in Ammonia-Precipitated Encephalopathy in The Portacaval Shunted Rat. *Hepatology*, 25(1), 551-556.
- Tıp Terimleri Sözlüğü. (2021). Erişim adresi: <https://www.katalay.org/sozluk/tip-terimleri>. Erişim tarihi: 25.07.2021
- Tok, M. (2017). *Malondialdehit Tayinine Yönelik Biyosensör Tasarlanması Ve Mevcut Analiz Yöntemleri İle Karşılaştırılması* (Yüksek Lisans Tezi), Selçuk Üniversitesi, Konya: Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Tousson, E., Keshta, A. T., Hussein, Y., Fekry, R. M., ve Abo-Ghaneima, W. K. (2019). Renal protective effect of ginkgo biloba and l-carnitine extracts against pentylenetetrazol induced toxicity, oxidative stress, injury and proliferation alternation in epileptic rats. *Annual Research ve Review in Biology*, 1-13.
- Trefts, E., Williams, A. S., ve Wasserman, D. H. (2015). Exercise and the regulation of hepatic metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 135(1), 203-225.
- Trupp, R.J. ve Abraham, W.T. (2002). Congestive heart failure. In: Rakel R. E., Bope, E. T., eds, *Rakel: Conn's Current Therapy*. 54th ed. New York, W. B. Saunders Company, 306-313.

- Tung, B. T., Rodriguez-Bies, E., Thanh, H. N., Le-Thi-Thu, H., Navas, P., Sanchez, V. M., ve López-Lluch, G. (2015). Organ and tissue-dependent effect of resveratrol and exercise on antioxidant defenses of old mice. *Aging Clinical and Experimental Research*, 27(6), 775-783.
- Türkay, I.K. (2020). Düzenli Egzersizle Birlikte Obezitede ve Diğer Hastalıklarda L-Karnitin Kullanımı. *Spor Eğitim Dergisi*, 4(1), 88-96.
- Unsal, V., Deveci, K., Ozmen, Z. C., ve Tumer, M. K. (2020). Research on the effects of L-carnitine and trans-chalcone on endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in high-fructose corn syrup-fed rats. *Nutrition ve Food Science*.
- Üstündağ, H., Yıldırım, S., Şentürk, E., Aliyev, E., ve Yıldırım, A. (2021). Effect of Exercise on Oxidant and Antioxidant Systems in Rat Kidney Tissue with Hyperthyroidism.
- Volek, J.S., Kraemer, W.J., Rubin, M.R., Gómez, A.L., Ratamess, N.A. ve Gaynor, P. (2002). L-Carnitine L-Tartrate Supplementation Favorably Affects Markers of Recovery from Exercise Stress. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 282(1), 474-482.
- Wall, B.T. ve Porter, C. (2014). *Carnitine Metabolism and Human Nutrition*. London: CRC Press.
- Wang, S. Y., Huang, W. C., Liu, C. C., Wang, M. F., Ho, C. S., Huang, W. P., ... ve Huang, C. C. (2012). Pumpkin (*Cucurbita moschata*) fruit extract improves physical fatigue and exercise performance in mice. *Molecules*, 17(10), 11864-11876.
- Wang, S., Xu, J., Zheng, J., Zhang, X., Shao, J., Zhao, L., ve Hao, J. (2020). Anti-inflammatory and antioxidant effects of acetyl-L-carnitine on atherosclerotic rats. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26.
- Wilmore, J.H., Costil, D.L. ve Kenney, W.L. (2011). *Physiology of Sport and Exercise*. United States: Human Kinetics Publishers.
- Wu, R.P., Hayashi, T., Cottam, H.B., Jin, G., Yao, S., Wu, C.C., Rosenbach, M.D., Corr, M., Schwab, R.B. ve Carson, D.A. (2010). Nrf2 Responses and The Therapeutic Selectivity of Electrophilic Compounds in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(16), 7479-84.
- Xiao, N. N. (2015). Effects of resveratrol supplementation on oxidative damage and lipid peroxidation induced by strenuous exercise in rats. *Biomolecules ve Therapeutics*, 23(4), 374.
- Yan, Z., ve Spaulding, H. R. (2020). Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biology*, 32(1), 101508.
- Yavuz, H. ve Ankaralı, S. (2021). Böbreklerin Endokrin Fonksiyonları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 265-272.
- Yavuz, H. ve Kurtoglu, F. (2012). Biyokimyasal Özellikleri ile L-karnitin. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 38(2), 207-218.
- Yıldırım, M. (2000). *İnsan Anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Yıldırım, M. (2018). *İnsan Anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

- Yılmaz, G. ve İbiş S. (2006). L-Karnitinin Sportif Performansa Etkileri. *Spor ve Tıp*, 103-105.
- Yuan, L., Lan, Y., Han, M., Bao, J., Tu, W. ve Dai, Z. (2013). Label-free and Facile Electrochemical Biosensing Using Carbon Nanotubes for Malondialdehyde Detection. *Analyst*, 138(11), 3131-4.
- Yuan, Y., Gua, H., Zhang, Y., Zhou, D., Gan, P., Liang, D.M. ve Chen, J.Y. (2011). Protective Effects of L-Carnitine on İntestinal Ischemia/Reperfusion Injury in A Rat Model. *Journal Clinical Med Res*, 3(1), 78-84.
- Yürekli, Y., Ünak, P., Yenisey, Ç., Ertay, T., Müftüler, F. Z. B., ve Medine, E. İ. (2011). L-carnitine protection against cisplatin nephrotoxicity in rats: comparison with amifostin using quantitative renal Tc 99m DMSA uptake. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 20(1), 1.
- Zayed, E. A., Shoka, A. A. A., El-Shazly, K. A., El-Mosallamy, A. E., Zayed, A. A., ve Abd El-Latif, H. A. (2021). Treatment with Omega-3 and L-Carnitine Improve Cardiac and Renal Complications in Metabolic Syndrome-Induced Rats. *Asian Journal of Cardiology Research*, 27-37.
- Zelnik, N., Fridkis, S. ve Gruener N. (1995). Reduced Carnitine and Antiepileptic Drugs Cause Relationship or Co-Existence?. *Acta Paediatrica*, 84(1), 93-95.
- Zeynali, F., Nematbakhsh, M., Mojtahedi, H., Poorshahnazari, A., Talebi, A., Pezeshki, Z., ... ve Moslemi, F. (2015). Protective role of aerobic exercise against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Asian Journal of Sports Medicine*, 6(3).

EKLER



EK 1. Etik kurul onay



GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 51879863-43
Konu :Karar

04.03.2020

Sayın: Prof.Dr. Fikret ERDEMİR

HADYEK'na değerlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz "Egzersiz Modeli Oluşturulan Ratlarda Karnitin Kullanımının Böbrek ve Karaciğer Dokusu Üzerine Etkisi" başlıklı 2019 HADYEK-48 nolu projeniz kurulumuz tarafından değerlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.

