

Biyokimyasal Özellikleri ile L - Karnitin

Halil YAVUZ¹, Firuze KURTOĞLU^{2*}

¹Hacıveyszade Mah. Ahmet Haşhaş İlköğretim Okulu, Karatay, Konya
²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

*Sorumlu Yazar: Firuze KURTOĞLU Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya
e-posta: kurtoglu@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 21.02.2011

ÖZET

Karnitin, organizmada yağların enerjiye dönüşümünü sağlayan bir maddedir. Karaciğer ve böbrekte sentezlenerek, iskelet kasları, kalp, beyin gibi dokularda depolanır. Genellikle canlı organizma kendisine yetecek oranda karnitini sentezleyebilir. Ancak bazı organizmalarda ise bu sentez miktarı ya da kullanılacak oranda karnitin dokulara transferi yeterli olamayabilir. Karnitin, oksidatif stresi azaltan bir faktör olarak değişik şartlarda tedavi edici bir faktör olarak etkindir ve doktor kontrollü olmak üzere geleneksel tedavide ilave ajanlar olarak kullanılabilir. Yorgunluk, fiziksel performansın artırılması, kalp - damar sisteminin korunması gibi farklı amaçlarla karnitin kullanımı güvenli ve pozitif etkilere sahip gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karnitin, biyokimyasal fonksiyon, medikal kullanım

ABSTRACT

L - CARNITINE AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS

Carnitine is a nutrient that helps the body turn fat into energy. It is produced by the body in the liver and kidneys and stored in the skeletal muscles, heart and brain. Usually, the body can make all the carnitine it needs. However, some organisms may be deficient in carnitine because their bodies cannot make enough carnitine or transport it into tissues so it can be used. Carnitine has been proposed as a treatment for many conditions because it helps reduce oxidative stress. Some of the conditions carnitine may help treat are serious, and it should be take the supplement under the supervision of doctor, as an adjunct therapy to conventional medicine. For other conditions, such as fatigue or improving exercise performance, protection of heart diseases, carnitine appears safe and seems to have positive effects.

Key Words: Carnitine, biochemical function, medical usage

Giriş

L-Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetil ammonio butaonate) canlı organizmada farklı dokularda fizyolojik olarak sentezlenen ve sitoplazmadan mitokondri matriksine transfer

edilecek uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondrial membrandan geçişinde görev alan amino asit benzeri bir maddedir (Kopec ve Fritz, 1973; Mroczkowska ve ark., 1997; Shug ve ark., 1982). Hidrofilik yapıda ve düşük molekül ağırlığına sahip olup, ilk olarak

1905 yılında Gulewitesh ve Krimberg adlı Rus asıllı araştırmacılar tarafından kas dokudan izole edilerek “carnis” (latince et anlamına gelir) teriminden hareketle karnitin adı verilmiştir. Carter ve ark. (1952) tarafından ise Tenebrio molitor adlı un kurtçuklarının büyümesi için gerekli olan bir yapı olduğundan vitamin benzeri bir etkiden hareketle aynı zamanda vitamin B₁₂ olarak da isimlendirilmiştir (Çitil, 2002).

Çevresel dokularda özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin, β-oksidasyon ile oksidatif fosforilasyon basamaklarını takiben ATP sentezi için mitokondri membranından geçişinde önemli rol oynar (Gülçin, 2006). Dolayısıyla enerji gereksinimleri için özellikle yağ asitlerini kullanan dokular açısından esansiyel bir metabolittir (Siliprandi, 1982).

Besinsel olarak başlıca karnitin kaynakları, kırmızı et ve süt ürünleri başta olmak üzere tüm hayvansal kaynaklı gıdalardır. Bitkisel gıdalar hayvansal besinlere oranla karnitin içerikleri yönünden yetersizdirler (Başpınar ve Kurtoğlu, 2003). Bu durum vejeteryan beslenmede endojen karnitin sentezinin önemini ortaya koyar (Bremer, 1983; De Vivo ve Tein, 1990; Deniz, 1999). Organizmada lizin ve metiyonin esansiyel aminoasitlerinden sentez edildiğinden normal beslenme şartlarında esansiyel bir yapı değildir. Ancak karnitin dokulardaki konsantrasyonu diyetle alınan miktara bağlı olarak değişir (Rebouche ve Paulson, 1986).

Bu derlemede, canlı organizmalarda başta lipit metabolizması olmak üzere pek çok metabolik yolda direk ve dolaylı etkileri bulunan karnitin biyokimyasal özellikleri, fonksiyonel ve medikal etkileri detaylı olarak sunulmuştur.

Karnitin Biyosentezi ve Metabolizması

Yağ metabolizması ve enerji üretiminde önemli bir role sahip olan karnitin, endojen sentezle ve besinlerle organizmaya alınır. Toplam beş basamakta şekillenen biyosentez, lizin aminoasitinin metilasyonu ile başlar, deoksikarnitin hidroksilaz katalizörlüğünde deoksikarnitin karnitine dönüşmesi ile

sonlanır. Enzimatik aktivite yönünden karaciğerde, insanlarda ise karaciğere ilaveten böbreklerde bu son basamak reaksiyonu aktif olup karnitin sentezi yapılırken, kas ve kalp dokusunda söz konusu enzim aktivitesi olmadığından karnitin sentezi yapılamaz (Bremer, 1990).

Biyosentez için; 4-butiro-betain hidroksilaz enzimi yanısıra, primer olarak lizin ve metiyonin, kofaktör olarak ise vitamin B₃, B₆, C, folik asit ve demire gereksinim vardır (Banji, 1984; Borum, 1983; Rebouche, 1987). Bu sentez işleminde metil grubu metiyoninden, karbon zincirleri ve azot grupları ise lizin amino asitinden sağlanır.

Ağız yolu ile alınan karnitin ince barsaklardan aktif transport ya da pasif difüzyon ile %80'lere varan oranda emilerek asetile edilir. İnsanlarda toplam karnitin oranının %75'i besinsel, %25'i ise endojen kaynaklıdır. Kanda bulunan karnitin %80'i serbest formda, %20'si ise ester (asil karnitin) formunda bulunur (Bremer, 1983). Bu metabolik düzenleme ile uyumlu olarak doku karnitin düzeylerinin kan düzeylerinden 100-500 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Harmeyer ve Schlumbohm, 1997; Scholte ve Jonge, 1987). Besinlerle organizmaya alınan ve endojen sentezlenen toplam karnitin primer filtrata geçerek %95'ten fazlası reabsorbe edilir. Bu geri emilim mekanizmasında bir bozukluk olmadığı takdirde karnitin yetersizliği canlılarda normal beslenme şartlarında ortaya çıkmaz. (Çitil, 2002; Rebouche, 1999). Diğer bir ifade ile tubuluslarda şekillenen bu geri emilme, besinlerle alınan karnitin miktarına, organizmanın karnitin gereksinimine ve de plazma karnitin düzeylerine göre düzenlenir (Li ve ark., 1992). Organizma karnitininin %98 i kalp ve iskelet kasında depo edilir. Çünkü sözü edilen bu dokular karnitin bağımlıdır (Engel ve Rebouche, 1983). Kalan %2'lik kısmı ise karaciğer, böbrek ve beyin gibi organlardadır. Plazma ve eritrositlerdeki kısım %1'in altındadır (%0,6). Diğer bir deyişle karaciğer ve böbrek gibi primer sentez bölgelerinden gelen ve emilimle elde edilen karnitin, karnitin bağımlı dokular olan kalp ve iskelet kaslarına yönlendirilerek depo edilir

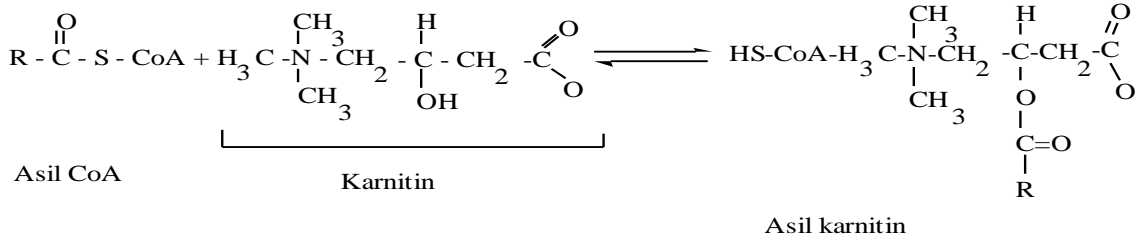
(Brevetti ve Perna, 1992; Visioli ve ark., 1992). L-karnitinin kas dokusundan plazmaya geçişi oldukça yavaş olmasına rağmen, karaciğerden kana geçişi daha kolaydır. Bu nedenlerle plazma karnitin seviyeleri doku düzeylerini yansıtmaktan uzaktır (Evans, 2003).

Karnitin Biyokimyası ve Fizyolojik Etkileri

Karnitin, "Gama-Trimetil amino beta hidroksi bütirik asit" yapısında ve $(CH_3)_3N-CH_2CH(OH)CH_2-COOH$ formülünde olup, suda iyi çözünen 161 Dalton moleküler ağırlıklı bir bileşiktir (Çitil, 2002). Bir asimetric karbon atomuna sahip olması nedeniyle D ve L formlarına sahiptir. Dokularda sadece L formu sentez edilir ve sadece bu formu metabolik olarak aktiftir (Da Torre ve ark., 1991). D formu metabolik olarak

L formu kadar bir aktiviteye sahip olmamasının yanısıra yüksek dozlarda toksik etkisinin olduğu bildirilmektedir (Meier, 1987).

Okside edilecek uzun zincirli yağ asitlerinin asil CoA esterleri ancak karnitin varlığında sitoplazmadan mitokondrilere girebilirler. Bu mekikte sorumlu enzim karnitin asil transferaz olup, karnitin asil transferaz I ve II olmak üzere iki ayrı formda bulunur. Karnitin, karnitin asil transferaz I in katalizi ile asetil CoA ile birleşerek asil karnitin oluşur. Bu şekilde mitokondri matriksine gelen asil karnitin, karnitin asil transferaz II enzimi etkisiyle karnitin ve asetil CoA şeklinde bileşenlerine ayrılır ve açığa çıkan asetil CoA' lar ise β -oksidasyonla enerji sentezine hizmet ederler (Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001; Rebouche, 1999).



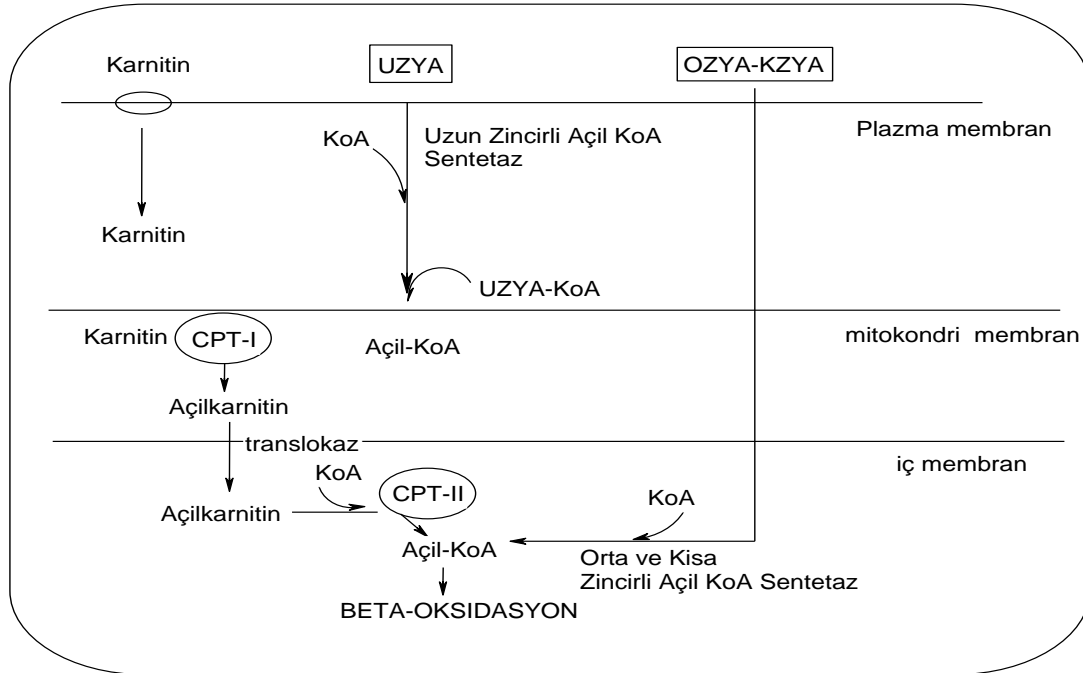
Karnitin yetersizliğinde yağ asitleri oksidasyonu azalır, bunun yerine yağ asitlerinden karaciğerde trigliserit sentezi gerçekleştirilir. Ayrıca karnitin yetersizliğinde mitokondride toksik asil CoA metabolitleri sentezlenir ve bu toksik metabolitin miktarındaki artış sitrat siklusunun, glikoneogenesisin, üre siklusunun ve yağ asiti oksidasyonunun yetersiz oluşmasına neden olur. Bu olgularda karnitin uygulamaları, toksik asil gruplarının idrar ile atılımını kolaylaştıran güvenli bir tedavi şeklini oluşturabilir (Bremer 1990; Mansour, 2006). Yağ asitlerinin yetersizliğinde vücutta depolanmış yağların β -oksidasyon oranı arttığından kaslarda ve karaciğerde karnitine olan gereksinim yükselir. Yağ asitlerinin fazla olması durumunda ise yağ asitlerinin bir bölümü vücutta birikirken, aşırı miktardaki yağ

asitlerinin vücuttan atılması sırasında detoksifikasyonun sağlanması için karnitine olan gereksinim artar (Kalaycıoğlu ve ark, 2010). Bu önemli görevi yanı sıra karnitin lipolizis, termogenezis, ketogenesis, antioksidan etki ve azot metabolizmasında da birçok reaksiyona katılır (Başpınar ve Kurtoğlu, 2003). Örneğin özellikle kış uykusuna yatan hayvanların ve küçük vücutlu memelilerin kahverengi yağ dokularında, termogeneziste rol oynar (Borum, 1983).

Yağ asitlerinin katabolizması için ana yol yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı ve enerji amaçlı beta oksidasyonudur (Şekil 1). Kandan hücre içine alınan serbest yağ asitlerinin öncelikle hücre içinde asil-KoA derivelerinin şekillenmesi ile aktive edilmeleri gereklidir. Mitokondriyal iç membranda "asil-

KoA sentetaz" enzimi orta zincir yağ asitleri (4-10 karbonlu) ve kısa zincir yağ asitlerini (asetat ve propiyonat) aktive eder. Kısa zincir yağ asitleri sitoplazmadan mitokondriye serbestçe geçebilirlerken uzun zincir yağ asitleri (22 karbon ve yukarısı) geçemez. Dış membranın aşılabilmesi için adı geçen esterler karnitinle kombine olup asilkarnitine dönüşümü gereklidir (Arrigoni-Martelli ve Caso, 2001; McGarry ve ark., 1991; Pepine, 1991; Rebouche, 1999). Asilkarnitin oluşum reaksiyonu "Karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-I)" enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzim yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı teşkil eden uzun zincirli asil-koA'yı lipojenaz yolundan oksidasyon yoluna sevkeder (Kayaalp, 1993). Mitokondrial dış membranda bulunan bu

enzim uzun zincir asilkoA' yı asilkarnitine dönüştürür (Kudo ve ark., 1995). Asilkarnitinin mitokondriyal iç membrandan geçişine mitokondriyal translokaz enzimleri aracılık ederler. Bunlar hem serbest karnitinin hem de esterlerinin membranlarda her iki yöne transportunu sağlarlar. Karnitin-asilkarnitin translokaz enzimi iç membran karnitin değişim taşıyıcısı gibi hareket eder, asilkarnitin içeri taşınır. İç membran iç yüzeyinde bulunan "Karnitin palmitoyl tranferaz-II (CPT-II)" enzimi, bu yüzeye transloke olan asil grubunun KoA havuzundan çekilen KoA' ya transferini katalize eder, mitokondriyal matrikste tekrar asil-KoA şekillenir, karnitin açığa çıkar (McGarry ve ark., 1991).



Şekil 1. Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı.

Figure 1. Transportation of fatty acids into mitochondria.

KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri, OZYA: Orta zincirli yağ asitleri, UZYA: Uzun zincirli yağ asitleri, CPT: Karnitin palmitoil transferaz I, II.

Asil-KoA beta oksidasyona uğrar, oluşan asil-KoA krebs veya sitrik asit siklusuna dahil olur, bir seri reaksiyon sonucu enerji oluşur.

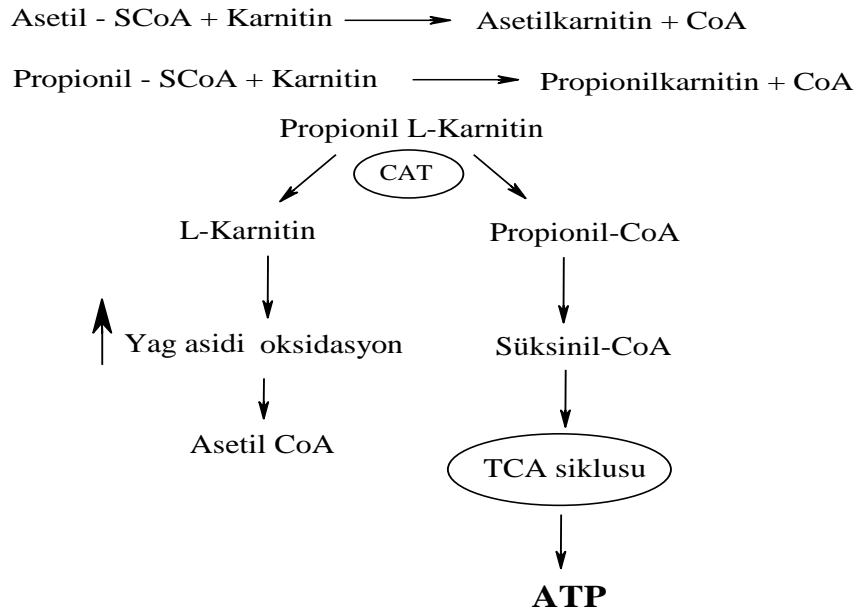
Serbest karnitin ise sonra plazmaya döner ve tekrar yeni bir uzun zincir asil-KoA ile reaksiyona girebilir. Yağ asidi oksidasyonu

sonucu ATP oluşur, bu oksidasyonda başlangıçta yağ asidinin aktifleştirilmesi esnasında ATP'ye ihtiyaç duyulur iken, yağ asidi aktifleşip mitokondriye girdikten sonra ATP harcanmaz (Pepine, 1991).

Karnitin, yağ asitlerini oksidasyona sevk ederek birikimini önler ve trigliserit sentezini azaltır. Kalp damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi de temelde bu prensibe dayanır. Özellikle böbrek hastalarında karnitin sentezinin azalmasına bağlı olarak hipertrigliserideminin gelişimi bununla ilişkilendirilebilir. Vacha ve ark. (1983) tarafından hipertrigliseridemili hemodiyaliz hastalarında i.v. 20 mg/kg L-karnitin uygulamasının kan trigliserit düzeyini düzenleyerek düşük HDL düzeyini yükseltmeye

yeterli olduğu, belirtilen dozun 60 mg/kg düzeyine kadar yükseltilebileceği tespit edilerek, bu dozun hastalarda zamanla ortaya çıkabilecek bir komplikasyon olan aterosklerozisin oluşumunu engelleyebileceği belirtilmiştir.

Karnitin tampon görevinden de söz etmek mümkündür. Kısa zincirli yağ asitlerinin (asetat ve propiyonat) karnitin tarafından aktifleşmesine gerek olmasa da, tampon görevi yapan karnitin, bu yağ asitlerini asil karnitin (ester formu) haline dönüştürerek depo edilmelerine ve yedek enerji kaynağı olarak gerektiğinde kullanılmalarına olanak sağlar (Şekil 2) (Bremer, 1983; Feller ve Rudman, 2002).



Şekil 2. Propionil L-karnitin metabolik profili.

Figure 2. Metabolic pathway of propionyl L-carnitine

Benzer şekilde karnitin, bazı bileşikler (özellikle zararlı metabolitler) ile ester kompleksler oluşturarak antitoksikite etkinliği gösterir ve hücre zarlarını olası zararlı etkilerden korur. Örneğin, endojen ve eksojen bazı bileşiklerin (amonyak, glutamin gibi) konjugasyonunda görev alırlar ve özellikle olası amonyak toksisitesine karşı beyin dokusunu

korurlar (Baruksal, 2010; Brooks, 1979). Bu fonksiyonu ile karnitin üremide artan kan üre ve amonyak düzeylerinin dengelenmesinde aktif rol alır.

Intramitokondriyal olarak oluşan kısa zincir asil rezidülerinin ve fizyolojik olmayan bazı bileşiklerin (benzoik, pivalik asitler) elenmesi

ile yakalanmasında da rol oynayan karnitin, ayrıca mitokondri içinde pirüvatın sitrik aside dönüşümünü sağlayan "pirüvat dehidrogenaz" enzimi ile yine mitokondri içinde ATP/ADP değişimini kontrol eden "adenin nükleotid translokaz" enzimlerinin aktivitelerini de düzenler (Marcus ve Coulston, 1990). Buna bağlı olarak piruvatın laktik asite dönüşümü bloke edilir, aerobik piruvat mekanizması uyarılır.

Beyin dokusunda β -oksidasyon oranı düşük olmasına karşın, karnitin kan-beyin bariyerini geçerek, sinir hücrelerinde birikir (Shug ve ark., 1982). Bazı araştırmacılar (Nalecz ve Nalecz, 1996; Shug ve ark., 1982) tarafından karnitin beyin dokusunda asetil kolin sentezi için asetil gruplarının transferini sağlayarak sinirsel fonksiyonlarda birincil rolü olduğu tanımlanmıştır. Benzer şekilde sinyal iletimi ve gen ekspresyonunda da önemli rolü vardır (Binienda ve Ali, 2001).

Karnitin bunlardan başka, valin, löysin ve izolöysin gibi dallanmış zincire sahip aminoasitlerin gerekli şartlarda oksidasyonunda, keton cisimlerinin enerji metabolizmasında kullanımında, peroksizomal oksidasyonda ve eritrosit membran fosfolipid yapılanmasında fonksiyoneldir (Chen ve ark., 1998).

Karnitin'in Antioksidan Mekanizma Üzerine Etkisi

Organizma içerisinde alfa tokoferol, askorbik asit ve L-karnitin güçlü antioksidan özellikteki bileşiklerdir ve özellikle lipid peroksidasyonunu belirgin şekilde inhibe etmektedirler. Potansiyel antioksidan özelliklerinden dolayı bu yapıların oksidatif strese bağlı kronik hastalıkların önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir (Balercia ve ark., 2005). Karnitin'in, kalp kasında lipit esterlerinin birikimi ve lipit peroksidasyon ürünü malonyl dialdehid (MDA) yapımını önleyerek ATP sentezini artırdığı düşünülmektedir (Rodrigues ve ark., 1988). Ayrıca, radikal oksijen türlerinin (ROS) sentezini hızlandıran Fe^{++} 'le kompleksler oluşturarak lipit peroksidasyonunu azaltmaktadır (Arduini, 1992). L-karnitin

antioksidan kapasiteyi artırarak doku bozulmasını azaltabilir. Gençlere oranla yaşlı ratlardaki lipid peroksidasyonun artması ve antioksidan etkiye sahip olan SOD, glutatyon ve katalaz, C ve E vitaminlerinin azalması ve karnitin ilaveleri ile artış gösterebilmeleri bu görüşü desteklemektedir (Gülçin, 2006; Schnackenberg ve Wilcox, 2001). Arockia Rani ve Panneerselvam (2001), araştırmalarında karnitin ilavelerinin askorbik asit düzeyini artırdığını tespit etmişler ve bunun olası iki yoldan olabileceğini belirtmişlerdir;

1. Askorbik asit karnitin sentezinde önemli bir kofaktör olduğundan karnitin ilavesi organizmada askorbik asitin daha az harcanmasına olanak verir ve kandaki oranı Rebouche ve Engel (1980) tarafından da vurgulandığı gibi yüksek düzeylerde kalır.

2. Karnitin aynı zamanda bir şelatör olarak fonksiyon yapar (Koudelová ve ark., 1994; Rauchova ve ark., 1998) ve lipid peroksidasyonuna neden olabilecek demiri bağlayarak düzeyini azaltır; böylelikle antioksidan olarak gerekli askorbik asit düzeyi azalmış olur. Arockia Rani ve Panneerselvam (2001), araştırmalarında yaşlı beyin dokusunda antioksidan kapasiteyi karnitin ilavelerinin artırdığını saptamışlardır. Bu antioksidanlar Se, GSH ve vitamin E olup, aktivitelerinin artması ile özellikle hücre membranları için lipid peroksidasyon riski azalmış olur. Diğer bir deyişle de L-karnitin aynı zamanda bir antioksidandır ve lipid peroksidasyonunun zararlı son ürünlerini yok eder (Fabriello ve Calabrese, 1988).

Karnitin'in Fertilité Üzerine Etkileri

Asil karnitin, sperm enerji metabolizmasında ve sperm hareketinde önemli rolü olan başlıca kaynaktır (Burns ve Casillas, 1989). Sperm motilitesi bozuk hastalarda asil-L-karnitin/L-karnitin oranında azalma olduğu belirtilmiştir (Bartelloni ve ark., 1987). Matalliotakis ve ark. (2000) tarafından karnitin yoğun olarak epididimide bulunduğu, sperm metabolizmasında karnitin asil karnitine dönüşümünün önemli bir yer tuttuğu ve asil karnitin normal spermatozoada karnitinden çok daha yüksek oranlarda bulunduğu tespit

edilmiştir. İnfertil erkeklerde L-karnitin tedavisi sonrası sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinde (Abd-Allah ve ark., 2009), sperm miktarında (Moradi ve ark., 2010) artış gözlenmiştir.

Karnitin ve Egzersiz

Karnitinin yağ asitlerinin oksidasyonunu, dolayısı ile enerjiye dönüşümünü aktive etmesi, egzersiz ve sportif çalışmalarda kullanımını gündeme getirmiş, son yıllarda bu konudaki çalışmaların yoğunlaşmasını sağlamıştır (Cerretelli ve Marconi, 1990; Heinonen, 1996). Nitekim Coşkun ve ark. (2000) ile Sahlin (1990) tarafından yapılan çalışmalarda farklı kapasitede yapılan egzersizlerde organizma karnitin düzeylerinin değiştiği, özellikle yoğun egzersizlerde karnitin düzeyinin azalarak laktat seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Düzenli egzersiz ve L-karnitin ilavelerinin bir arada uygulanması ile organizmanın dayanıklılık ve enerji kullanım kapasitesinin artabileceği, aynı zamanda artan serbest radikal üretiminin de karnitin etkisi ile baskılanabileceği ifade edilmektedir (Scholte ve Jonge, 1987; Zelnik ve ark., 1995).

Sportif çalışmalarda, özellikle de tükenme egzersizlerini kapsayan çalışmalar için L-karnitin oral kullanımına oranla intravenöz uygulamasının doğal olarak daha kısa sürede etki sağladığı ve bu nedenle tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Şıktar, 2008).

Karnitin Yetersizliği

Karnitin biyosentezinde gerekli olan lizin ve metiyonin aminoasitlerinin, bunun yanı sıra özellikle ko faktör olarak fonksiyonel olan askorbik asit yetersizliklerinde, vejeteryan beslenme alışkanlığı durumlarında ya da kalıtsal olarak aktarılan enzim defekti olgularında karnitin yetersizliği oluşur. Temel olarak bu yetersizlik primer ve sekonder olmak üzere iki formda şekillenir: (Fujisawa ve ark. 1992; Treem ve ark. 1998).

a. Primer karnitin yetersizliğinde, renal reabsorpsiyonda ve kas hücrelerine karnitin tranferinde bozukluklar şekillenmiştir. Bu bozukluklar sonucunda kaslarda aşırı miktarda

yağ depolanması gerçekleşerek özellikle kardiyak ve iskelet kaslarında fonksiyonel bozukluklar şekillenir (Scholte ve ark., 1990). Serum ve doku karnitin seviyelerine göre de bu yetersizlik iki farklı formda tanımlanır:

1. Miyopatik form: Bu formda serum karnitin seviyesi normal, ancak kaslardaki seviyesi düşüktür. Kas liflerinde lipid birikimine bağlı deformasyon ve zayıflık şekillenir (Bremer, 1983; Marcus ve Coulston, 1990).

2. Sistemik form: Serum ve doku karnitin seviyeleri anormal oranda düşüktür. Öncelikle kardiyomiyopati ile karakterizedir, ayrıca ensefalopati, iskelet kası ve karaciğer dokusunda yağ depolanması dikkat çeker. Bu sendromun gelişiminde renal tübüler, intestinal mukoza ve kasta karnitin membran transportundaki bir yetersizlik sorumlu tutulmaktadır (Marcus ve Coulston, 1990). Normalde karnitin başlıca idrar yolu ile atılır ve %98'i geri emilir, reabsorpsiyon bozulduğunda karnitinün üriner yoldan dışarı atılımı artar, geri emilim azalır, plazma-doku karnitin düzeyi düşer.

b. Sekonder karnitin yetersizliği ise bir çok metabolik hastalıkta tanımlanmıştır. Daha çok karnitin atılımının aşırı olduğu tübüler rahatsızlıklar ve kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır. Muhtelif dokulardaki eksikliğine rağmen serum karnitin seviyeleri normaldir (Duran ve ark., 1990). Kronik üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan pivalat içeren antibiyotikler ve anti epileptik olarak kullanılan valproik asit yapısındaki ilaçlar uzun süreli tedaviler sonucunda sekonder karnitin yetersizliğine yol açabilmektedir (Zelnik ve ark., 1995).

Karnitin'in Medikal Tedavide Uygulama Alanları

L-karnitin enerji metabolizmasındaki önemli görevi ve sağladığı faydalardan dolayı, insan sağlığı çalışmalarında ve hekimlikte son yıllarda yaygın olarak kullanılan alternatif bir tedavi ajanıdır. L-karnitin en çok; yaşlanmayı geciktirme (Costell ve ark., 1989), hafızanın (özellikle Alzheimer ve Parkinson gibi

hastalıklardan korunmada) geliştirilmesi (Hagen ve ark., 2002; Pettegrew ve ark., 1995), kalp krizi ve diğer kalp rahatsızlıklarının önlenmesinde koruyucu olarak (Lopaschuk, 2002), perifer damar hastalıklarının (Brevetti ve ark., 1999) ve kronik böbrek yetmezliğinin (Vesela ve ark., 2001), sinirsel rahatsızlıklar ve depresyonun (Garzya ve ark., 1990) tedavilerinde, dengeli beslenme, diyet, obezite çalışmaları ve diyabet tedavisi (Malone ve ark., 1999), sperm olgunluğu ve hareketliliğini geliştirme (Moradi ve ark., 2010) ile sporcu sağlığı ile ilgili konularda (Wächter ve ark., 2002) fonksiyonel ve tedaviye destek preparatları amacı ile kullanım alanı bulunmaktadır.

Veteriner Hekimlikte Karnitin

Kanda %20 oranında bulunan asilkarnitin klinik olarak özellikle yüksek verimli hayvanlarda yüksek seviyelerde olması durumunda enerji açısından söz edilebilir. Çünkü, asilkarnitin düzeyinin belirgin olarak artması genellikle lipolize bağlı olarak kanda karnitini bağlayabilecek serbest yağ asidi düzeyinin artması olarak yorumlanabilir, dolayısı ile artan lipoliz, enerji açığını ve artan lipid yıkımını ifade eder (Çitil, 2002). Keza abomazum deplesmanlı, ketozisli ve retensiyonlu sekondinarumlu hayvanlarda klinik olarak ester karnitin seviyeleri normal hayvanlara oranla yüksek tespit edilmiştir. Bu tür klinik vakalarda karnitin (3 g/gün) verilmesi ile serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ve keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanımı artmış, kanda glikoz düzeyleri yükselmiştir. Dolayısı ile ketozisli hayvanlarda özellikle erken evrede karnitin uygulamalarının tedavi edici etkisinin olabileceği vurgulanmıştır (Erfler ve ark., 1971).

Verim performansı açısından ekonomik önem arz eden süt ineği, yumurta tavuğu, ve broylerlerde yapılan farklı çalışmalarda da günlük olarak uygulanan karnitinin et, süt ve yumurta verim performanslarında belirgin artışlar sağladığı, bu hayvan türlerine özgü şekillenen ve metabolik olarak sık görülen bozuklukları engelleyerek metabolizmayı desteklediği belirtilmiştir (Çitil, 2002;

Harmeyer ve Schlumbohm, 1997; Newton ve Burtle, 1992).

Sonuç olarak; organizmada sentezi yapılan ve hayvansal kaynaklı gıdalarla organizmaya alınan L-karnitin, başta lipid metabolizması olmak üzere tüm biyokimyasal reaksiyonlarda direk ve dolaylı etkisi olan, lipid birikimini önleyen, lipidlerden enerji kazanımını sağlayan önemli bir bileşiktir. Yetersizliğinde özellikle lipid birikimine ve enerji yetersizliğine bağlı olarak önemli metabolik ve klinik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Normal yaşam fonksiyonları için organizmada endojen sentezlenebilen karnitin miktarı yeterli olabilmekle birlikte, gereksinimin arttığı durumlarda yetersizlik olabileceği ve bu yetersizlik belirtilerinin de etkili olduğu biyokimyasal mekanizmalarla ilişkili olarak kısa zamanda ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abd-Allah, A.R., Helal, G.K., Al-Yahya, A.A., Aleisa, A.M., Al-Rejaie, S.S., Al-Bakheet, S.A., 2009.** Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2, 73-81.
- Arduini, A., 1992.** Carnitine and its acetyl esters as secondary antioxidants? *American Heart Journal* 123, 1726-1727.
- Arockia Rani, P.J., Panneerselvam, C., 2001.** L-carnitine as a free radical scavenger in aging. *Experimental Gerontology* 36, 1713-1726.
- Arrigoni-Martelli, E., Caso, V., 2001.** Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 27(1), 27-49.
- Balercia, G., Regoli, F., Armeni, T., Koverech, A., Mantero, F., Boscaro, M., 2005.** Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility* 84, 662-671.

- Banji, M.S., 1984.** Nutrition and health implications of lysin-carnitine relationship. *World Review of Nutrition and Dietetics* 44, 185-211.
- Bartelloni, M., Canale, D., Izzo, P.L., Giorgi, P.M., Meschini, P., Menchini-Fabris, G.F., 1987.** L-Carnitine and acetylcarnitine in human sperm with normal and reduced motility. *Acta Europaea Fertilitatis* 18, 29-31.
- Baruksal, G., 2010.** L-Karnitinin yaşlı sıçanlarda kalp, karaciğer, beyin ve plazma yağ asidi profillerine ve kalp fonksiyonlarına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Başpınar, N., Kurtuluş, F., 2003.** Vitaminler. ISBN 975-448-168-7. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, Konya.
- Binienda, Z.K., Ali, S.F., 2001.** Neuroprotective role of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicology Letters* 125, 67-73.
- Borum, P.R., 1983.** Carnitine. *The Annual Review of Nutrition* 3, 233-259.
- Bremer, J., 1983.** Carnitine-metabolism and functions. *Physiology Review* 63, 1420-1480.
- Bremer, J., 1990.** The role of carnitine in intracellular metabolism. *Journal of Clinical Chemistry Clinical Biochemistry* 28, 297-301.
- Brevetti, G., Diehm, C., Lambert, D., 1999.** European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *Journal of the American College of Cardiology* 34 (5), 1618-1624.
- Brevetti, G., Perna, S., 1992.** Metabolic and Clinical Effects of L-carnitine in Peripheral Vascular Disease. In: Ferrari, R., DiMauro, S., Sherwood, G. (Eds.), *L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*. Academic Press, London, pp. 359-378.
- Brooks, D.E., 1979.** Carnitine in the male reproductive tract and its relation to the metabolism of the epididymis and spermatozoa. *Proceeding of Virginia Biochemistry Symposium* pp. 219-235.
- Burns, K.A., Casillas, E.R., 1989.** The metabolism of acetylcarnitine and acetate by bovine and hamster epididymal spermatozoa. *Biology of Reproduction* 41, 218-226.
- Carter, H.E., Bhattacharya, P.K., Weidman, K.R., Fraenkel, G., 1952.** Chemical studies on vitamin B₁₂-isolation and characterization as carnitine. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 38, 405-416.
- Cerretelli, P., Marconi, C., 1990.** L-Carnitine supplementation in humans. The effects of physical performance. *International Journal of Sports Medicine* 11, 1-14.
- Chen, W., Huang, Y.C., Shultz, T.D., Mitchell, M.E., 1998.** Urinary, plasma, and erythrocyte carnitine concentrations during transition to a lactoovovegetarian diet with vitamin B₆ depletion and repletion in young adult women. *American Journal of Clinical Nutrition* 67, 221-230.
- Çitil, M., 2002.** Veteriner hekimlikte karnitin. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 8 (1), 77-82.
- Coşkun, Ö., Öter, Ş., Korkmaz, A., Sezen, Ş., Öztaş, E., Cıncık, M., 2000.** Yoğun egzersiz ile iskelet kasında oluşan glikojen azalması, laktik asit birikmesi ve morfolojik değişikliklere, karnitinin etkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 20, 325-333.
- Costell, M., O'Connor, J.E., Grisolia, S., 1989.** Age-dependent decrease of L-carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 161 (3), 1135-1143.
- Da Torre, S.D., Creer, M.H., Progwizd, S.M., Corr, P.B., 1991.** Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 23 (1), 11-22.
- De Vivo, D.C., Tein, I., 1990.** Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. *International Pediatrics* 5, 134-141.
- Deniz, G., 1999.** Karnitin: Sentez, Metabolizma, Fonksiyon ve İskemik Kalpte Terapötik Önemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 19, 55-62.
- Duran, M., Loof, N.E., Dorland, L., 1990.** Secondary carnitine deficiency. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 28, 359-363.
- Engel, A.G., Rebouche, C.J., 1983.** Carnitine metabolism and inborn errors. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 7, 38-43.

- Erfler, J.D., Fisher, L.J., Sauer, F.D., 1971.** Effect of infusion of carnitine and glucose on blood glucose, ketones, and free fatty acids of ketotic cows. *Journal of Dairy Science* 54, 673-680.
- Evans, A., 2003.** Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *The American Journal of Kidney Diseases* 41 (suppl. 4), S13-S26.
- Fabriello, R.G., Calabrese, F., 1988.** Prevention of ischemia induced increase in MDA by acetyl carnitine. *Annals of Neurology* 24, 114-118.
- Feller, A.G., Rudman, D., 2002.** Role of carnitine in human nutrition. *Journal of Nutrition* 118, 541-547.
- Fujisawa, S., Kobayashi, A., Hironoko, Y., 1992.** Effect of L-carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. *Japanese Heart Journal* 33 (5), 693-705.
- Garza, G., Corallo, D., Fiore, A., 1990.** Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 16, 101-106.
- Gülçin, İ., 2006.** Antioxidant and antiradical activities of L-Carnitine. *Life Sciences* 78, 803-811.
- Hagen, T., Liu, J., Lykkesfeldt, J., 2002.** Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (4), 1870-1875.
- Harmeyer, J., Schlumbohm, C., 1997.** Die physiologische Bedeutung von L-Carnitin und Effekte von Carnitinzulagen bei Haustieren. In: *Proc. Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier*. 6. Symposium, Jena/Thüringen, pp. 42-46.
- Heinonen, O.J., 1996.** Carnitine and physical exercise. *Sports Medicine* 22, 109-132.
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamhoğlu, M., Başpınar, N., Tiftik, M.A., 2010.** *Biyokimya*. 4. Baskı. Nobel Yayınevi ISBN: 978-975-591-131-1.
- Kayaalp, O.S., 1993.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 6. baskı. Ankara: Feryal Basımevi 3, pp. 2505-2511.
- Kopec, B., Fritz, I.B., 1973.** Comparison of properties of carnitine palmitoyltransferase I with dose of carnitine palmitoyltransferase II, and preparations of antibodies to carnitine palmitoyltransferases. *The Journal of Biological Chemistry* 248, 4069-4079.
- Koudelová, J., Mourek, J., Drahota, Z., Rauchová, H., 1994.** Protective effect of carnitine on lipoperoxide formation in rat brain. *Physiological Research* 43, 387-389.
- Kudo, N., Barr, A.J., Barr, R.L., Desai, S., Lopaschuk, G.D., 1995.** High rates of fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5-AMP activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *The Journal of Biological Chemistry* 270 (229), 17513-17520.
- Li, B.U.K., Lloyd, M.L., Gudjonsson, H., Shug, A.L., Olsen, W.A., 1992.** The effect of enteral carnitine administration in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 55, 838-845.
- Lopaschuk, G., 2002.** Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and perfusion. *American Heart Journal* 139 (2-3), 115-119.
- Malone, J.I., Schocken, D.D., Morrison, A.D., Gilbertbarness, E., 1999.** Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiencies. *Journal of Diabetes and Its Complications* 13 (2), 86-90.
- Mansour, H.H., 2006.** Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacological Research* 54 (3), 165-171.
- Marcus, R., Coulston, A.M., 1990.** Water Soluble Vitamins. In: Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, S.A., (Eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., Macmillan press, pp. 1545-1547.
- Matalliotakis, I., Koumantaki, Y., Evageliou, A., Matalliotakis, G., Goumenou, A., Koumantakis, E., 2000.** L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: Correlation with sperm quality. *International Journal of Fertility* 45 (3), 236-240.
- McGarry, J.D., Sen, A., Esser, V., Woeltje, K.F., Weis, B., Foster, D.W., 1991.** New insights into mitochondrial carnitine palmitoyl transferase enzyme system. *Biochimie* 73, 77-84.
- Meier, P.J., 1987.** D-Carnitin, harmlos? In: Gitzelmann, R., Baerlocher, K., Steinmann, B.,

- (Hrsg.): Carnitin in der medizin. Schattauer, Stuttgart, New York, pp. 101-104.
- Moradi, M., Moradi, A., Alemi, M., Ahmadnia, H., Abdi, H., Ahmadi, A., Bazargan-Hejazi, S., 2010.** Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urology Journal* 7, 188-193.
- Mroczkowska, J.E., Gala, H.J., Nalecz, M.J., Nalecz, K.A., 1997.** Evidence for an asymmetrical uptake of L-carnitine in the blood-brain barrier in vitro. *Biochemistry and Biophysics Research Communication* 241, 127-131.
- Nalecz, K.A., Nalecz, M.J.I., 1996.** Carnitine-a known compound, a novel function in neural cells. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 56, 597-609.
- Newton, G., Burtle, G.H., 1992.** Carnitine in Food Animal Production. In: Carter, A.L. (Ed). *Current Concepts in Carnitine Research*. Boca Raton, F.L., CRC Press Inc., pp. 59-76.
- Pepine, C.J., 1991.** The Therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clinical Therapeutics* 13, 2-21.
- Pettegrew, J., W, Klunk, W.E., Panchalingham, K., Kanfer, J.N., McClure, R.J., 1995.** Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 16 (1), 1-4.
- Rauchova, H., Dobesova, Z., Drahota, Z., Zicha, J., Kunes, J., 1998.** The effect of chronic L-carnitine treatment on blood pressure and plasma lipids in spontaneously hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology* 342, 235-239.
- Rebouche, C.J., 1987.** Carnitine metabolism and human nutrition. *The Journal of Applied Nutrition* 117, 1024-1031.
- Rebouche, C.J., 1999.** Carnitine. In: Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C., (Eds.) *Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 505-512.
- Rebouche, C.J., Engel, A.G., 1980.** Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochimica et Biophysica Acta* 630, 22-29.
- Rebouche, C.J., Paulson, D.J., 1986.** Carnitine metabolism and function in humans. *The Annual Review of Nutrition* 6, 41-66.
- Rodrigues, B., Xiang, H., McNeill, J.H., 1988.** Effect of L-Carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats. *Diabetes* 37, 1358-1364.
- Sahlin, K., 1990.** Muscle carnitine metabolism during incremental dynamic exercise in humans. *Acta Physiologica Scandinavica* 138, 259-262.
- Schnackenberg, C.G., Wilcox, C., 2001.** The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney International* 59, 1859-1864.
- Scholte, H.R., Jonge, P.C., 1987.** Metabolism, Function and Transport Carnitine in Health and Disease. In: Gitzelmann, R., Baerlocher, K., Steinman, B., (Hrsg.). *Carnitin in der medizin*, Schattauer, Stuttgart, New York, pp. 21-59.
- Scholte, H.R., Pereira, R.R., De Jang, P.C., Luyt Houwen, I.E.M., Verduin, M.H.M., Ross, J.D., 1990.** Primary carnitine deficiency. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 28, 351-357.
- Shug, A.L., Schmidt, M.J., Golden, G.T., Fariello, R.T., 1982.** The distribution and role of carnitine in the mammalian brain. *Life Sciences* 31, 2869-2874.
- Şıktar, E., 2008.** Hipertermik ve hipotermik su sıcaklıklarında yorucu yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda L-karnitin ve termal stresin serbest radikal ve antioksidan düzeylere etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Siliprandi, N., 1982.** Carnitine as a Drug Affecting Lipid Metabolism: General Consideration. In: Paoletti, R., (Ed.), *Hypolipidemic drugs; Therapeutic Selectivity and Risk/Benefit Assessment*. Raven Press, New York, pp. 265-268.
- Treem, W.R., Stanley, C.A., Finegold, D.N., Hale, D.E., Coates, P.M., 1998.** Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblast. *The New England Journal of Medicine* 319, 1331-1336.
- Vacha, G.M., Giorcelli, G., Siliprandi, N., Corsi, M., 1983.** Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoproteincholesterol. *The American Journal of Clinical Nutrition* 38, 532-540.
- Vesela, E., Racek, J., Trefil, L., Jankovych, V., Pojer, M., 2001.** Effect of L-carnitine

supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 88 (3), 218-223.

Visioli, O., Pasini, E., de Giuli, F., Ferrari, R., 1992. Molecular Mechanism of Action of L-carnitine in Treatment of Myocardial Disorders at the Experimental Levels. In: Ferrari, R., DiMauro, S., Sherwood, G., (Eds.), *L-carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy*. Academic Press, London, pp. 237-263.

Wächter, S., Vogt, M., Kreis, R., Boesch, C., Bigler, P., Hoppeler, H., Krähenbühl, S., 2002. Long-term administration of L-carnitine to humans: Effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clinica Chimica Acta* 318 (1-2), 51-61.

Zelnik, N., Fridkis, S., Gruener, N., 1995. Reduced carnitine and antiepileptic drugs cause relationship or co-existence. *Acta Paediatrica* 84, 93-95.